



## Infertilidade Feminina: Principais Causas e Opções Terapêuticas.

José da Silva Júnior, Milena Maurício Maia, Lucas Araujo Fernandes Milhomem, Maria Gabrielle Pereira de Albuquerque, Tarcísio Avancini Alves, Raissa Ferreira Lemos, Daniela Neves Rezende, Maisa Pereira Espínola, Daniel Victor Gadas Pereira, Larissa Martins Silva, Laila Cristina Nunes da Silva, Rafaella Moraes Santana, Janine Araújo Santos Silva Garcez, Isidorio Bispo Pereira de Abreu Júnior, Camila Kelly de Melo Fidelis.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v7n1p1525-1535>

Artigo recebido em 29 de Novembro e publicado em 19 de Janeiro de 2025

### RESUMO

A infertilidade feminina é definida como a dificuldade de uma mulher engravidar após um ano de relações sexuais regulares e sem o uso de métodos contraceptivos. Essa condição pode ter diversas causas, desde fatores hormonais até problemas estruturais nos órgãos reprodutivos que causam infertilidade na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e também a Obstrução das trompas de falópio que podem ser causada por infecções, endometriose ou cirurgias anteriores, assim como identificar os possíveis tratamentos disponíveis. Sabe-se que a SOP é o distúrbio endócrino mais comum na idade fértil, o qual acomete até 10% das mulheres, apresentando alterações hormonais, reprodutivas e metabólicas. Sendo assim, para seu diagnóstico são necessários pelo menos dois critérios: oligo-ovulação ou anovulação, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e ovários policísticos identificados ao exame ultrassonográfico. De acordo com a avaliação clínica de cada paciente, têm-se entre as opções terapêuticas mudanças nos hábitos de vida como primeira escolha, por exemplo, prática de atividade física e alimentação saudável, além da terapia farmacológica, uso de hormônios, fertilização e cirurgia. Entretanto, alguns efeitos colaterais no tratamento ainda causam preocupação, como o risco de gestação múltipla, o que sinaliza a necessidade de mais estudos que promovam melhoria no prognóstico dessas mulheres.

**Palavras-chave:** infertilidade, Saúde da Mulher, Causas.

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum da mulher na idade reprodutiva de 17 a 39 anos, tendo sua prevalência variando de 6 a 10% (VALENTIM et al., 2019). Trata-se de uma doença funcional que inclui alterações reprodutivas, endócrinas e metabólicas. Além disso, é caracterizada por ciclos anovulatórios irregulares, infertilidade, hiperandrogenismo, obesidade e aumento do volume ovariano (SANTOS; FERREIRA, 2018).

Em 2003, foram definidos os critérios de *Rotterdam*, os mais utilizados e abrangentes para diagnosticar a SOP. As mulheres afetadas devem apresentar pelo menos dois dos seguintes critérios: oligo-ovulação ou anovulação, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e ovários policísticos identificados ao exame ultrassonográfico (SANTOS; ÁLVARES, 2018).

Segundo Rodrigues et al. (2021), a fisiopatologia da SOP não é plenamente conhecida, porém, entende-se que está ligada a uma desordem complexa em múltiplos genes e alterações funcionais no eixo hipotálamo-hipofisário e esteroidogênese. Sabe-se ainda que fatores ambientais, alimentação, prática de atividades físicas e hábitos diários afetam a saúde reprodutiva da mulher, sendo a maioria dos casos ligados à obesidade (RODRIGUES et al., 2021).

O excesso de peso interfere nas dinâmicas hormonais, desencadeando um quadro de Resistência à Insulina (RI) e hiperinsulinemia compensatória, sendo elementos fundamentais causadores da SOP. Têm-se, ainda, outras alterações de cunho nutricional, como deficiência do micronutriente iodo, que atuam impedindo a fertilidade por afetar negativamente no processo de maturação do folículo ovariano (GOMES; SILVA; ALMEIDA, 2020).

As medidas terapêuticas foi em alguns dados de artigos na Pubmed, Scielo entre outras, para o tratamento da infertilidade ligada à SOP são tanto de base não farmacológica quanto farmacológica, sendo ambas as formas apontadas como eficazes para obtenção de um bom prognóstico (PARKER et al., 2020). A primeira linha é a mudança de estilo de vida e hábitos alimentares, principalmente, na condição de obesidade. Existem outras linhas de tratamento que consistem na utilização de medicamentos, como citrato de clomifeno e metformina, uso de gonadotrofinas, procedimentos de fertilização, como a Fertilização *In Vitro* (FIV), pioglitazona, letrozol e procedimentos cirúrgicos (RODRIGUES et al., 2021).

O objetivo do presente artigo é detalhar quais os mecanismos ginecológicos causadores da infertilidade relacionada à SOP, assim como abordar as possíveis estratégias terapêuticas que auxiliam na melhoria da qualidade de vida dessas mulheres.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

De acordo com Silva et al. (2019), a SOP é definida como uma disfunção endócrino-ginecológica com grande variedade clínica, apresentando entre suas principais manifestações a infertilidade feminina em cerca de 20 a 30% dos casos. A sua fisiopatologia é proveniente de alterações no eixo hipotálamo-hipofisário e na esteroidogênese. Além disso, envolve fatores genéticos, metabólicos, pré e pós-natais, distúrbios endócrinos hereditários, como a RI e o diabetes mellitus tipo II, e fatores ambientais, dentre eles dieta e atividade física (SILVA et al., 2019; RODRIGUES et al., 2021)

Na SOP, há uma forte associação entre o aumento dos níveis hormonais e a anovulação. As mulheres acometidas geralmente possuem um aumento na pulsatilidade do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH), o que causa maior liberação do Hormônio Luteinizante (LH) e do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) pela hipófise. As células da teca recebem estímulo pelo LH para a síntese de andrógenos, enquanto o FSH estimula a aromatização de andrógenos em estrogênio pelas células da granulosa e a maturação do folículo. Os andrógenos intraovarianos vão induzir o crescimento das fases antrais iniciais e, conseqüentemente, promover o recrutamento folicular inicial, porém, quando estão em níveis elevados, induzem atresia nos estágios antrais posteriores (TANBO et al., 2017).

O excesso de LH causa a alteração da proporção entre o LH e o FSH. Assim, ocorre um aumento da quantidade de andrógenos que gera excesso nos níveis de estrógenos, ciclo menstrual irregular e anovulação, importante fator para a infertilidade (CAVALCANTE et al., 2021). Além disso, a SOP cursa com manifestações clínicas heterogêneas, relacionadas principalmente à RI, hiperandrogenismo e irregularidade menstrual (SHOWELL et al., 2018). A Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais (GLHS) é um importante regulador da biodisponibilidade androgênica que atua eliminando o excesso de andrógenos para evitar interferência no crescimento e desenvolvimento do folículo ovariano. Para isso, os níveis de GLHS precisam estar altos, fator que geralmente não é observado na SOP. A proteína GLHS é inversamente proporcional ao peso corporal, ou seja, quanto mais elevado for o peso do indivíduo, menor os níveis de GLHS, por isso, uma das formas de controlar a SOP é gerenciar o peso corporal, principalmente em casos de obesidade. Na mulher com SOP, é comum observar níveis baixos de GLHS, aumentando ainda mais a biodisponibilidade da testosterona, o que agrava a doença. Portanto, o peso corporal torna-se um controlador da ação do LH nos ovários (XAVIER et al., 2021).

A irregularidade menstrual varia de amenorréia a oligomenorreia. Já a RI tem como principal sinal o aparecimento de *acantose nigricans* (CAVALCANTE et al., 2021). A insulina

também é um elemento importante para o desenvolvimento da SOP por atuar em sinergia com o LH para aumentar a produção de andrógenos nas células ovarianas da Teca (XAVIER et al., 2021). O hiperandrogenismo tem como sinal mais comum o hirsutismo, que pode ser quantificado pela escala de *Ferriman-Gallwey* e confirmado com uma pontuação maior ou igual a 8 (ÁLVARES; SANTOS, 2018).

Uma associação importante é entre a obesidade, que impacta na função reprodutiva da mulher, e a RI, um dos achados mais comuns em mulheres com SOP. As mulheres obesas possuem risco três vezes maior de infertilidade do que mulheres não obesas, visto que a secreção de gonadotrofinas é afetada devido à aromatização periférica de andrógenos a estrogênios, enquanto a RI e a hiperinsulinemia levam à hiperandrogenemia. Nesses casos, a GLHS, Hormônio do Crescimento (GH) e as Proteínas de Ligação ao Fator de Crescimento (IGFBP) estão em valores diminuídos, afetando negativamente a neuroregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (SILVESTRIS et al., 2018).

Essa síndrome é consideravelmente prevalente em mulheres na idade reprodutiva, entre os 18 e 45 anos, e afeta diretamente a Qualidade de Vida (QV) devido seus efeitos físicos, mentais e sociais. A SOP pode evoluir, portanto, com uma série de possíveis complicações associadas, entre elas o câncer de endométrio, Sangramento Uterino Anormal (SUA), complicações gestacionais como abortos espontâneos devido à infertilidade, diabetes gestacional, aumento do risco cardiovascular com o desenvolvimento de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), distúrbios alimentares e quadros psiquiátricos, como depressão, diminuindo ainda mais a QV (PAGE et al., 2021; MARTIN et al., 2017).

Essa patologia traz consequências não só no aspecto fisiológico, caracterizadas por distúrbios metabólicos relevantes, mas também impactos psicossociais. A acne e o hirsutismo, por exemplo, são manifestações clínicas do hiperandrogenismo que afetam diretamente o bem-estar dessas pacientes e, conseqüentemente, sua qualidade de vida. Diante disso, o diagnóstico precoce dessa doença é de suma importância para o rastreamento e prevenção das complicações clínicas e psicossociais (CAVALCANTE et al., 2021).

Além das disfunções endócrinas relatadas, existem evidências na literatura médica sobre a existência de um complexo padrão de hereditariedade envolvendo múltiplos genes. Diante disso, vale ressaltar também a existência de penetrância gênica incompleta, intervenção dos fatores ambientais e as modificações epigenéticas. Há diferentes genes envolvidos na SOP, os quais propiciam ampla variedade de genótipos, o que explica os diferentes fenótipos encontrados nesta patologia, dificultando um consenso em relação aos critérios diagnósticos (MEDEIROS et al., 2019).

O diagnóstico de SOP é baseado no Consenso de *Rotterdam* de 2003, proposto em conjunto pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia e pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. Após excluídas outras patologias, para diagnosticar a síndrome são necessários 2 de 3 dos seguintes critérios: oligo ou amenorréia, hiperandrogenismo (constatado clínica ou laboratorialmente) e ovários policísticos identificados ao exame ultrassonográfico (12 ou mais folículos medindo de 2 a 9mm de diâmetro ou volume ovariano  $>10\text{cm}^3$ ) (SHOWELL et al., 2018; XAVIER; FREITAS, 2021).

Apesar de a SOP ser a principal causa de infertilidade feminina, é importante excluir outras causas como outras endocrinopatias, como distúrbios da tireoide, hiperprolactinemia, hiperplasia adrenal congênita, Síndrome de *Cushing*, disfunções anatômicas (endometriose e doença inflamatória pélvica) ou causas iatrogênicas, como cirurgias e quimioterapias. Ademais, define-se a infertilidade como ausência de gestação após um ano de relações sexuais desprotegidas (COLLÉE et al., 2021; GOMES et al., 2020).

Em relação às estratégias de tratamento para SOP, destaca-se a importância da intervenção e Mudança no Estilo de Vida (MEV) como primeira linha de tratamento, incluindo uma dieta hipocalórica, limitando a ingestão de açúcar e carboidratos refinados e reduzindo os ácidos graxos saturados e trans, cessação do tabagismo e exercícios físicos, visto que a obesidade está intimamente associada à infertilidade por hiperinsulinemia e RI. Para as mulheres com SOP obesas ou com sobrepeso e, principalmente, se associadas a comorbidades metabólicas, é recomendável a redução do peso corporal, pois essa perda eleva o nível de ovulação e restitui a menstruação. A realização de atividade física também promove melhora na sensibilidade à insulina e, por isso, deve ser preconizada, assim como a qualidade de vida mental devido a existência de altos índices de depressão em mulheres com SOP (WANG et al., 2021; RODRIGUES et al., 2021).

Em relação às mulheres com essa síndrome e que desejam engravidar, recomenda-se o aconselhamento pré-concepcional e medidas para controle dos hábitos inadequados. Ademais, as outras medidas de prevenção associadas ao período gestacional, indicadas para as gestantes em geral, também devem ser seguidas. As modificações do estilo de vida que favorecem a diminuição do peso corporal podem melhorar as taxas de ovulação nas pacientes obesas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Outrossim, o controle pré-gestacional do peso em mulheres com SOP reduz o risco de anomalias congênitas, como os defeitos cardíacos e do tubo neural na formação embriológica. Diante desses cuidados, também ocasiona a redução de diabetes mellitus gestacional, síndromes hipertensivas (principalmente pré-eclâmpsia), restrição de crescimento intrauterino e

prematuridade. De acordo com a literatura, é recomendado a perda de pelo menos 5 a 10% do peso corporal sendo diretamente associada à melhora da obesidade central, hiperandrogenismo e taxas de ovulação nessas pacientes acometidas (CAVALCANTE et al., 2021).

No âmbito farmacológico, o medicamento de primeira escolha para o tratamento de infertilidade por SOP atualmente é o Citrato de Clomifeno (CC), um modulador seletivo de receptor de estrogênio que atua sobre as gonadotrofinas e FSH aumentando suas taxas e age ainda liberando LH, induzindo a ovulação. A dose usual é 50 mg no período de 5 dias com início do 3-5 dia do ciclo, porém pode ser usado até 150 mg dependendo da falta de reposta após uso, por isso se faz necessário acompanhar o efeito nos primeiros 2 ciclos. Outra opção terapêutica é o Letrozol presente na classe dos inibidores de aromatase, impossibilitando a modificação de andrógenos em estrogênio, sua dose é de 2,5 a 5 mg durante 5 dias. O nível de ovulação com esta medicação é 70-84% (TANBO et al., 2018).

Ainda existe uma escolha de tratamento com as gonadotrofinas para as pacientes que apresentam resistência prévia ao CC e letrozol. Deve-se ter cautela e acompanhamento durante seu uso, pois ele está associado a uma maior chance de gravidez múltipla, devendo a paciente ser orientada sobre este fato e o medicamento administrado em baixas doses. Quando se obtém falha nas terapias medicamentosas associado a baixa qualidade do esperma, a Fertilização *In Vitro* (FIV) pode ser uma indicação. É importante identificar e relatar um risco aumentado da paciente desenvolver a Síndrome De Hiperestimulação Ovariana (SHO) pelo elevado número de folículos anormais da paciente com SOP. Entretanto, este possível acontecimento é evitado com a realização da maturação *in vitro* até a etapa de metáfase 2 (WEISS et al., 2019).

Nos casos de mulheres que não ovulam após o tratamento com modulador seletivo do receptor de estrogênio e/ou inibidor de aromatase, pode-se indicar a estimulação com baixas doses de FSH. O tratamento requer experiência com estimulação de gonadotrofinas, acompanhamento cuidadoso e possibilidade de conversão para FIV nos casos de desenvolvimento multifolicular. A dose inicial habitual é de 50-75 UI por 2 semanas com um aumento de 25-37,5 UI semanais em caso ausência de resposta. Se ocorrer desenvolvimento folicular, a mesma dose é mantida até que o tamanho do folículo alcance 18-20 mm, seguido de indução de maturação folicular final com gonadotrofina coriônica humana ou LH. Na maioria das pacientes, a ovulação é alcançada, mas alguns ciclos devem ser interrompidos ou convertidos para FIV no caso do desenvolvimento multifolicular (TANBO et al., 2018).

A ovulação pode ser estimulada com a terapêutica de sensibilizadores da insulina para as mulheres com hiperinsulinemia. O fármaco usado para isso é a pioglitazona, que também é usado para tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e que funciona como fator esterilizante para

a insulina, promovendo melhores resultados nas taxas de gravidez bem sucedida decorrente de fertilização *in vitro* (AMIRIAN et al., 2021).

A metformina é um sensibilizador de insulina que reduz os níveis de insulina plasmática em jejum, peptídeo C e moléculas semelhantes à pró-insulina, aumenta a ligação da insulina ao seu receptor, aumenta a utilização periférica da glicose, e diminui a produção hepática de glicose e a síntese de androgênio pelas células da teca *in vitro*. Esse fármaco possui efeito positivo sobre distúrbios metabólicos e hemorrágicos em mulheres com SOP e tem um efeito estimulador da ovulação significativo em comparação com placebo, sendo o efeito comparável ou ligeiramente inferior ao CC. As doses utilizadas estão na faixa de 1500-2500 mg por dia, dividido em 2 ou 3 doses. Outro efeito benéfico é que o tratamento com metformina antes ou durante a estimulação ovariana controlada para FIV em mulheres com SOP demonstrou reduzir o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (KIM; CHON; LEE, 2020).

Em relação aos procedimentos cirúrgicos, a técnica de perfuração ovariana é um tratamento alternativo que vem sendo uma opção após 4 ciclos de falha terapêutica com o CC. A técnica consiste em 3 a 6 pequenas perfurações nos ovários em diferentes pontos por via laparoscópica ou transvaginal. O instrumento utilizado é o endoscópio tradicional em que seu mecanismo de ação consiste na diminuição dos níveis de andrógeno e conseqüentemente de estrógeno, possibilitando a maturação folicular do ovário. Esta técnica reduz o risco de SOH (COLLÉE et al., 2021).

O CC é considerado a primeira linha de tratamento, porém, quando as mulheres são consideradas resistentes a esse medicamento, que é quando utilizam por seis meses, indica-se um tratamento de segunda linha. Entre os tratamentos mais indicados para segunda linha está a Diatermia Ovariana Laparoscópica (DOL). Esse procedimento de ressecção é inovador, sendo introduzido por Gjønnæss no início de 1980, e apresenta seus riscos com a anestesia, diminuição da reserva ovariana e necessidade de drogas pós-cirúrgicas. Porém, em comparação com a administração de gonadotrofinas como segunda linha, mostrou-se com maior custo-benefício e mais vantajoso devido a taxas mais baixas de gestações múltiplas (GADALLA et al., 2018).

Embora o efeito da cirurgia ovariana para SOP não seja totalmente compreendido, uma diminuição nos níveis de testosterona, androstenediona, estradiol e LH foi demonstrado, enquanto o FSH em alguns casos aumenta, possivelmente devido a um feedback negativo reduzido do estradiol. O acompanhamento dos efeitos da DOL nos níveis de AMH mostraram uma diminuição após 6 meses, mas se isso é causado por danos aos ovários, ou melhor, de uma

normalização da disfunção endócrina é atualmente desconhecido devido a precariedade de estudos de acompanhamento a longo prazo (TANBO et al., 2018).

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Tendo em vista análise de literatura apresentada, nota-se que a SOP é o distúrbio endócrino mais frequente em mulheres em idade fértil. Seus fatores causais são multifatoriais, sendo necessário investigar a história clínica da paciente e, por se tratar de uma síndrome, avaliar seus critérios diagnósticos. Além disso, por ser uma patologia predominante e com grandes impactos psicossociais, têm-se inúmeras medidas terapêuticas disponíveis, como a mudança dos hábitos de vida, terapia farmacológica, uso de hormônios, fertilização e procedimentos cirúrgicos. Entretanto, devido aos efeitos colaterais do tratamento, como a gestação múltipla, percebe-se a necessidade de mais estudos e melhorias para proporcionar um melhor prognóstico a estas mulheres.

## REFERÊNCIAS

- AMIRIAN, M. et al. Combination of pioglitazone and clomiphene citrate versus clomiphene citrate alone for infertile women with the polycystic ovarian syndrome. **BMC Women's Health**. v. 21, n. 302, p. 1-6, 2021.
- CAVALCANTE, I. S. et al. Síndrome dos ovários policísticos: aspectos clínicos e impactos na saúde da mulher. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, 2021.
- COLLÉE, J. et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. **Gynecological Endocrinology** . v. 37, n. 10, p. 869-874, 2021.
- GADALLA, M. A. et al. Medical and surgical treatment of reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. **International Journal of Fertility and Sterility**. v. 13, n. 4, p. 257-270, 2018.
- GOMES, M. C; SILVA, S. J. D; ALMEIDA, S. G. A relação da nutrição na infertilidade feminina. **Research, Society And Development**. v.9, n.9, p.1-23, 2020.
- KIM, C. H; CHON, S. J; LEE, S. H. Effects of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome compared to metformin only or metformin addition: A systematic review and meta-analysis . **Scientific Reports**. v. 10, n.7802, p.1-13, 2020.
- MARTIN, M. L. et al. Understanding polycystic ovary syndrome from the patient perspective: a concept elicitation patient interview study. **Health and Quality of Life Outcomes**. n. 15, p. 162, 2017.
- MEDEIROS, S. F. et al, Síndrome dos ovários policísticos: repercussões metabólicas de uma doença intrigante. **Femina**. v.47, n.9, 2019.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para Síndrome dos ovários policísticos**. Brasília: MS, 2019.
- PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. n. 71, p. 372, 2021.
- PARKER, M. et al. Adherence to treatment for polycystic ovarian syndrome: A systematic review. **PLoS ONE**. v. 15, n.2, p.1-12, 2020.
- RODRIGUES, V. S. S. et al. Manejo terapêutico da infertilidade em mulheres portadoras de Síndrome do Ovário Policístico. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.7, p.66962-66984, 2021.
- SANTOS, L. R.; FERREIRA, M. A. Manifestações clínicas e metabólicas na síndrome dos ovários policísticos. **e-RAC**, v. 7, n. 1, 2018.
- SANTOS, R. M; ÁLVARES, A. C. M. Revisão de literatura sobre a síndrome do ovário policístico. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**. v. 1 n. 2, p. 261-265, 2018.
- SHOWELL, M. G. et al. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**. v. 12, n.12, 2018.
- SILVA, A. R. A. et al. Efeitos da suplementação de ômega 3 na resistência à insulina em mulheres com síndrome do ovário policístico: revisão sistemática. **HU revista**. v.45, n.2, p.195-202, 2019.

SILVESTRIS, E. et al. Obesity as disruptor of the female fertility. **Reproductive Biology and Endocrinology**. v.16, n.22, p.1-13, 2018.

TANBO, T. et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. **Acta Obstet Gynecol Scand**. v. 97, n. 10, p. 1162-1167, 2018.

VALENTIM, G. F. S. et al. Prevalência de distúrbios metabólicos em pacientes portadoras de síndrome dos ovários policísticos atendidas no ambulatório da CMMG. **Revista interdisciplinar ciências médicas**. v. 3, n. 2, p. 30-35, 2019.

WANG, Z. et al. Dietary intake, eating behavior, physical activity, and quality of life in infertile women with PCOS and obesity compared with non-PCOS obese controls. **Nutrients**. v.13, n.3526, p.1-11, 2021.

WEISS, N. et al. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. **Cochrane Library**. v. 1, p. 1-74, 2019.

XAVIER, E. C. S; FREITAS, F. M. N. O Manejo dietético e suplementar na fisiopatologia da síndrome dos ovários policísticos. **Research, Society and Development**. v. 10, n. 15, p.1-9, 2021.