

Infertilidade Masculina - Novos Conceitos

Dr. Charles Rosenblatt¹ • Dr. Mário Augusto Delgado Filho²
Dr. Diego Reis Delgado³ • Dr. Felipe Reis Delgado⁴

A infertilidade é definida como a incapacidade de engravidar, decorridos 12 meses de relações sexuais não protegidas. Conforme este critério, cerca de 20% dos casais são considerados inférteis, assim distribuídos: 35% só por fatores femininos; 30% só por fatores masculinos; 20% por uma combinação de fatores masculinos e femininos e 15% sem explicação. As condições que no homem afetam a fertilidade continuam sendo, ainda, de um modo geral, subdiagnosticadas e subtratadas.

AVALIAÇÃO CLÍNICA

O primeiro passo para avaliar a infertilidade masculina consiste em um histórico médico e um histórico urológico completo. Para tanto, é preciso levar em consideração a duração da infertilidade, a fertilidade anterior no paciente e na parceira e avaliações anteriores. O casal deve ser indagado especificamente sobre hábitos sexuais, inclusive sobre o nível de conhecimento da melhor ocasião para a relação e uso de medicamentos e lubrificantes que possam ser espermatozóides.

EXAME FÍSICO

O exame físico deve incluir o exame completo dos testículos, pênis, características sexuais secundárias e hábitos corporais.

CAUSAS

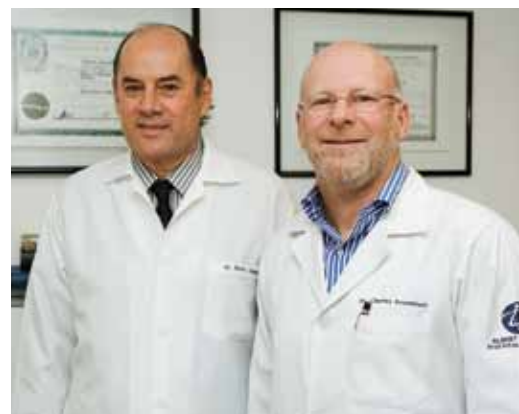
Geralmente as causas podem ser divididas em pré-testiculares, testiculares e pós-testiculares.

Causas pré-testiculares da infertilidade

As causas pré-testiculares da infertilidade abrangem doenças congênitas ou adquiridas do hipotálamo, hipófise ou órgãos periféricos que tenham alterado o eixo hipotálamo-hipófise.

Hypothalamus

Os distúrbios do hipotálamo podem levar ao hipogonadismo hipogonadotrópico. Se o GnRH não é secretado, a hipófise não libera LH e FSH. Teoricamente, os pacientes reagem à reposição com GnRH ou HCG exógenos, análogos ao LG, embora nem sempre isto ocorra.



Dr. Mário Augusto Delgado Filho (à esq.) e Dr. Charles Rosenblatt.

1 - Médico Urologista do Corpo Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein, Hospital São Luiz e Hospital Santa Paula. CRM-SP 52.819.

2 - Médico Residente de Cirurgia do Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá. CRM-SP 30.408.

3 - Médico Residente de Cirurgia do Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá. CRM-SP 128.445.

4 - Médico Residente de Cirurgia do Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá. CRM-MG 48.878.

Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático

A insuficiência da secreção de GnRH, sem que haja causa subjacente discernível, pode ser observada isoladamente ou como parte da síndrome de Kallmann, que é associada a defeitos da linha média, tais como anosmia, fenda labial e fenda palatina, surdez, criptorquidia e cegueira para cores. A síndrome de Kallmann tem sido descrita tanto em forma familiar (ligado ao X e autossômico) e formas esporádicas e sua incidência é estimada em 1 caso em 10.000 a 60.0000 partos.

Síndrome de Prader-Willi: Nestes casos, os pacientes sofrem de obesidade característica, retardamento mental, têm as mãos e pés pequenos, hipogonadismo hipogonadotrópico devido à insuficiência do GnRH. A síndrome de Prader-Willi é causada por distúrbio da impressão genômica eliminação do braço cromossômico paterno 15q11-13.

Síndrome de Laurence-Moon-Biedl: Os pacientes com esta síndrome apresentam retinite pigmentosa e polidactilia. A infertilidade nesses casos é devida ao hipogonadismo hipogonadotrópico.

Hipófise

Tanto a deficiência quanto o excesso de secreção pituitária podem causar infertilidade. A insuficiência hipofisária pode ser congênita ou adquirida. As causas da insuficiência hipofisária adquirida podem ser: tumores, infarto, radiação, infecções e doença granulomatosa. Os tumores hipofisários não funcionais podem causar a compressão da haste hipofisária ou as células gonadotrópicas, interrompendo a cadeia de sinais adequados, causando a insuficiência hipofisária. Já os tumores hipofisários funcionais podem provocar a liberação desregulada de gonadotropina ou excesso de prolactina, interrompendo os sinais apropriados.

Prolactinoma: O tumor mais comum da hipófise é o adenoma secretor de prolactina. A prolactina estimula o desen-

volvimento da mama e a lactação; assim, os pacientes com infertilidade devida a um prolactinoma podem ter ginecomastia e galactorreia. Além disto, a perda do campo visual periférico bilateral pode ter por causa a compressão do quiasma óptico ocasionado pelo crescimento do tumor hipofisário.

Deficiência isolada de LH (eunuco fértil): Nestes pacientes, os níveis de LH aparecem diminuídos, embora os níveis de FSH permaneçam na faixa normal. Os pacientes têm hábitos corporais eunucoideais, testículos grandes e baixo volume ejaculatório. O tratamento de preferência é HCG exógena.

Deficiência isolada de FSH: Esta é uma causa raríssima de infertilidade. Nestes casos, os pacientes têm oligospermia, mas níveis de LH dentro da faixa normal. O tratamento é feito com gonadotropina menopáusica humana (HMG) ou FSH exógeno.

Talassemia: Os pacientes com talassemia têm a eritropoiese ineficaz e são submetidos a múltiplas transfusões de sangue. O excesso de ferro recebido nas múltiplas transfusões pode depositar-se na hipófise e no testículo, causando lesões parenquimatosas e insuficiência tanto hipofisária como testicular. O tratamento é com gonadotropinas exógenas e terapia quelante de ferro.

Doença de Cushing: O aumento dos níveis de cortisol causa a realimentação negativa no hipotálamo, diminuindo a liberação de GnRH.

Órgãos periféricos

O eixo hipotálamo-hipófise pode ser interrompido por tumores periféricos hormonalmente ativos ou por outros fatores exógenos, devido ao excesso ou deficiência de cortisol, ou excesso de estrógeno.

O excesso de cortisol pode ser produzido por hiperplasia adrenal, adenomas, carcinomas, ou tumores pulmonares. Pode-se constatar também elevados níveis de cortisol em decorrência do uso de es-

teroides exógenos, tais como os que são administrados aos pacientes com colite ulcerativa, asma, artrite ou transplante de órgãos.

Causas testiculares primárias da infertilidade

As causas das principais complicações testiculares podem ser de natureza cromossômica e não cromossômica. Em geral, a insuficiência cromossômica costuma ser causada por anormalidades dos cromossomas sexuais, mas se podem observar também distúrbios autossômicos.

Anormalidades cromossômicas

Cerca de 6% a 13% de indivíduos inférteis de sexo masculino têm anormalidades cromossômicas (em comparação com 0,6% da população geral). Os pacientes com azospermia ou grave oligospermia são mais propensos a ter anormalidades cromossômicas (10% a 15%) se comparados com indivíduos inférteis com densidade de espermatozoides na faixa de referência (1%). Pode-se indicar o teste de cariótipo e o teste de cromossomo Y para microdeleções em pacientes com azospermia não obstrutiva ou oligospermia grave (< 5 milhões de espermatozoides/mL), sendo que as indicações se encontram em expansão.

Síndrome de Klinefelter: A síndrome de Klinefelter é a causa mais comum da infertilidade cromossômica masculina. Estima-se que esta causa ocorra em um de cada 500 a 1.000 nascimentos de sexo masculino. A síndrome tradicional de Klinefelter tem um cariótipo 47, XXY e é causada por não disjunção na primeira divisão meiótica, quase sempre de origem materna; as formas em mosaico são devidas à não disjunção após a fertilização. O único fator de risco conhecido da síndrome de Klinefelter é a idade materna avançada. A infertilidade é causada pela insuficiência testicular primária e a maior parte dos pacientes são azospermicos.

XX masculino (síndrome de reversão

sexual): O cariótipo XX se deve ao intercruzamento da região sexo-determinante (SRY) do cromossoma Y (com o fator determinante do testículo) para o cromossoma X ou um autossoma. Os pacientes costumam ser de baixa estatura, com testículos pequenos e ginecomastia, porém com pênis de tamanho normal. Nota-se esclerose nos túbulos seminíferos.

XYY masculino: O cariótipo XYY ocorre em 0,1% a 0,4% de recém-nascidos de sexo masculino. Em geral são de alta estatura e com grave oligospermia e azospermia. Este padrão foi associado a comportamento agressivo. A biópsia acusa suspensão da maturação ou aplasia das células germinativas. Os espermatozoides que eventualmente existirem poderão ter um cariótipo normal.

Síndrome de Noonan (46, XY): Os pacientes com síndrome de Noonan, também conhecida como síndrome de Turner, possuem características físicas semelhantes às femininas com síndrome de Turner (45,X).

Disgenesia gonadal mista (45, X/46, XY): Os pacientes têm genitália ambígua, com um testículo de um lado e uma gônada do outro lado.

Síndrome de microdeleção do cromossoma Y: O braço comprido do cromossoma T (Yq) é considerado essencial para a fertilidade, especialmente Yq11.23 (intervalo 6). As deleções macroscópicas se observam muitas vezes em pacientes com azospermia, embora muitas novas deleções sejam consideradas como causa importante de infertilidade. Anorquia bilateral (síndrome de desaparecimento dos testículos).

Síndrome de Down: Os pacientes apresentam disfunção testicular leve com vários graus de redução do número de células germinativas. Os níveis de LH e FSH costumam ser elevados.

Distrofia miotônica: Trata-se aqui de um defeito autossômico dominante no gene da distrofina que causa atraso no relaxamento muscular após a contração.

Setenta e cinco por cento dos pacientes têm atrofia testicular e insuficiência testicular primária devido à degeneração dos túbulos seminíferos. As células de Leydig são normais. A histologia revela grave esclerose tubular. Não existe terapia eficaz.

Insuficiência testicular não cromossômica

A insuficiência testicular de origem não cromossômica pode ser idiopática ou adquirida por efeito de drogas gonadotóxicas, radiação, orquite, trauma ou torção.

Varicocele: A varicocele é uma dilatação das veias do plexo pampiniforme do escroto. Embora se encontre em 15% da população masculina, a varicocele é considerada a causa mais comum de infertilidade passível de ser corrigida (30% a 35%) e também a causa mais comum de infertilidade adquirida (75% a 85%).

Criptorquidia: Cerca de 3% de indivíduos adultos plenos nascem com um testículo não descido, mas em menos de 1% o testículo fica sem descer até a idade de 1 ano.

Tabela 1. Análise seminal: Valores de referência. Em ao menos duas ocasiões (com mais de um mês de intervalo, se possível)

| | |
|---------------------------------|--|
| Volume do ejaculado | 1,5 a 5,0 mL |
| pH | 7,2 |
| Concentração de espermatozoides | > 20 milhões/mL |
| Número total de espermatozoides | > 40 milhões/ejaculado |
| Porcentagem da motilidade | > 50% |
| Taxa de progressão | > 2 (escala de 0 a 4) |
| Morfologia normal | > 50% normal* > 30% normal** > 14% normal*** |
| E: | |
| Aglutinação de espermatozoides | < 2 (escala de 0 a 3) |
| Viscosidade | < 3 (escala de 0 a 4) |

* Organização Mundial da Saúde, 1987.

** Organização Mundial da Saúde, 1992.

*** "Critérios rigorosos", Organização Mundial da Saúde, 1999.

Trauma: O trauma testicular é a segunda causa mais comum da infertilidade adquirida. Os testículos ficam expostos ao perigo tanto de trauma térmico quanto de trauma físico, por estarem expostos.

Síndrome de células de Sertoli-only (aplasia de células germinais): Os pacientes com aplasia da célula germinal têm os níveis de LH e testosterona dentro da faixa de referência, mas possuem um nível mais alto de FSH. A etiologia é desconhecida, mas provavelmente se deve a múltiplos fatores. Os pacientes possuem testículos de tamanho pequeno a tamanho normal e azospermia, mas possuem características sexuais secundárias normais. A histologia revela túbulos seminíferos revestidos por células de Sertoli e um interstício normal, embora sem células germinativas presentes.

Quimioterapia: A quimioterapia é tóxica para células em divisão ativa. No testículo, correm maior risco as células germinativas (especialmente até o estágio de pré-leptóteno). Os agentes que estão mais associados com a infertilidade são os agentes alquilantes, como a ciclofosfamida. Por exemplo, julga-se que o tratamento da doença de Hodgkin cause a infertilidade em até 80% a 100% dos pacientes.

Radioterapia: As células de Leydig são relativamente riorresistentes por causa da sua baixa taxa de divisão celular; já as células de Sertoli e as células germinativas são extremamente radiosensíveis. Se as células-tronco permanecerem viáveis após a radioterapia, os pacientes poderão recuperar a fertilidade dentro de vários anos.

Orquite: A causa mais comum de insuficiência testicular adquirida em adultos é a orquite viral, como a que é causada pelo vírus da caxumba, pelo vírus ECHO, e arbovírus do grupo B. Dos adultos infectados pela caxumba, 25% desenvolvem orquite; dois terços dos casos são unilaterais e um terço é bilateral. A orquite se desenvolve alguns dias após o início da inflamação da glândula parótida, mas pode também aparecer antes. O vírus pode danificar

diretamente os túbulos seminíferos, ou pode também indiretamente causar danos isquêmicos, quando há intensa tumefação da resistente túnica albugínea.

Doença granulomatosa: A hanseníase e a sarcoidose podem infiltrar-se no testículo e causar insuficiência testicular.

Doença da célula falciforme: O afoiçamento das células no testículo causa microinfartos e insuficiência testicular secundária.

O uso excessivo de álcool, cigarro, caféina e maconha pode provocar insuficiência testicular.

Causas idiopáticas: Apesar da possibilidade de uma avaliação completa, quase 25% dos indivíduos não chegam a identificar as causas da infertilidade.

Causas pós-testiculares da infertilidade

As causas pós-testiculares da infertilidade abrangem problemas de transporte de espermatozoides através do sistema ductal. Os problemas podem ser congênitos ou adquiridos. A obstrução do canal deferente é uma causa de infertilidade que pode ser corrigida e ocorre em 7% dos pacientes inférteis.

Bloqueio congênito do sistema ductal: O aumento da taxa de obstrução do canal se observa em filhos cujas mães tenham sido expostas a DES. A displasia segmental é definida com o ducto deferente pelo menos com dois locais distintos da obstrução dos ductos deferentes.

Fibrose cística: A fibrose cística (CF) é o distúrbio genético mais comum em indivíduos brancos. Os pacientes com CF têm CBAVD quase uniformemente. A proteína do regulador da membrana da CF (CFTR) influi no desenvolvimento do ducto mesonéfrico no início da vida fetal de modo que os pacientes também sofrem anormalidades do trato urinário. Os pacientes podem candidatar-se a técnicas de reprodução assistida após exame genético apropriado da parceira.

Bloqueio adquirido do sistema ductal:

Os ductos genitais podem sofrer obstrução em decorrência de infecções, tais como a clamídia, gonorreia, tuberculose e varíola. A síndrome de Young causa o espessamento do material com subsequente bloqueio do epidídimo. O trauma, as tentativas anteriores de aspiração de espermatozoides e a cirurgia inguinal também podem causar o bloqueio ductal.

Exame de sêmen: O exame de sêmen é a pedra angular da avaliação da infertilidade masculina. Colhe-se a amostra mediante masturbação em um recipiente limpo, seco e esterilizado, ou então durante o coito, usando condom apropriado (contendo lubrificantes espermicidas). O paciente deverá guardar abstinência com antecedência de 2 a 3 dias para maximizar o número e qualidade dos espermatozoides. Cada dia da abstinência é tipicamente associado a um aumento de volume do sêmen de 0,4 mL e aumento de densidade dos espermatozoides até 10 a 15 milhões de espermatozoides/mL até 7 dias.

Volume: O volume normal do ejaculado é de 1,5 a 5 mL. O volume pequeno de ejaculado pode ser observado nos pacientes com ejaculação retrógrada, com ausência de ducto deferente ou vesículas seminais, obstrução ductal, hipogonadotropismo, ou resposta simpática fraca. Raramente se observa o aumento de volume que costuma ser causado por algum contaminante, como urina.

Qualidade do sêmen: O sêmen é inicialmente um coágulo que se liquefaz dentro de 5 a 25 minutos por ação das enzimas prostáticas. Nesse ponto, o derame do sêmen deveria ser possível gota a gota. O sêmen que inicialmente não é como um coágulo costuma ser ter como causa a obstrução do ducto ejaculatório ou ausência de vesículas seminais. A não liquefação do sêmen pode ser diferenciada da hiperviscosidade por resultado de teste após o coito normal. Não deve existir aglutinação excessiva de espermatozoides.

Densidade dos espermatozoides: A densidade normal dos espermatozoides

é de mais de 20 milhões de espermatozoides/mL ou mais de 50 a 60 milhões do total de espermatozoides. A oligospermia é definida quando há menos de 20 milhões de espermatozoides/mL; a oligospermia é grave quando há menos de 5 milhões/mL. A azospermia é definida pela ausência total de espermatozoides. Para constatar a azospermia o sêmen deve ser centrifugado e avaliado em microscópio óptico para identificar a presença de espermatozoides. No caso de pacientes com azospermia, deve-se coletar uma amostra de urina após a ejaculação para exame dos espermatozoides, deve-se examinar a obstrução do ducto ejaculatório e também avaliação hormonal.

Mobilidade dos espermatozoides: A mobilidade se descreve como porcentagem de espermatozoides presentes com movimento flagelar visto em microscópio de campo brilhante ou de contraste de fase. A mobilidade normal se define como acima de 60% de espermatozoides com movimento normal. A graduação é a seguinte: 0 indica ausência de movimento; grau 1: movimento vagaroso; grau 2: movimento lento, mas não retilíneo; grau 3: movimento retilíneo e grau 4: movimento velocíssimo. Nos pacientes com movimento anormal, deve-se examinar a iospermia, anticorpos antiespermatozoides, varicocele, anormalidades ultraestruturais ou obstrução ductal parcial.

Morfologia dos espermatozoides: A cabeça, acrossomo, corpo médio e cauda dos espermatozoides são examinados em microscópio de contraste de fase após fixação com coloração de Papanicolaou. São examinados pelo menos 200 espermatozoides. O espermatozoide normal tem uma cabeça oval macia medindo cerca de 3 a 5 μm de comprimento e 2 a 3 μm de largura. Mais de 60% dos espermatozoides devem ser normais e menos de 2% a 3% devem estar imaturos. Estes espermatozoides mostram um alto nível de gotículas citoplásmicas em redor do corpo médio. A teratospermia é definida como

menos de 30% da morfologia normal. A cabeça é descrita como anormal quando cônica, duplicada, pequena, grande, amorfa e piriforme. O acrossomo deve ter de 40% a 70% do tamanho da cabeça e não devem aparecer anormalidades do corpo médio e da cauda. Os pacientes com elevado número de espermatozoides imaturos devem ser avaliados para saber se há exposição excessiva ao calor ou radiação, ou processos infecciosos. Para explicar concretamente a morfologia dos espermatozoides e promover a compatibilidade e reprodutibilidade em exames laboratoriais, Kruger introduziu a definição de “critérios rigorosos” em 1986. Empregando estes critérios, ele relatou um limiar clinicamente importante de 14% de formas normais como excelente prognóstico de sucesso de fertilização *in vitro* (IVF). Os pacientes com menos de 14% de formas normais tinham um prognóstico de sucesso substancialmente reduzido.

Infecção: Pode-se observar um grande aumento de leucócitos no sêmen em pacientes com processo infeccioso ou inflamatório.

Outros exames: O sêmen pode ser examinado para determinar os níveis de zinco, ácido cítrico, fosfatase ácido e alfa-glicosidase. Estes exames são feitos para determinar a insuficiência ou obstrução glandular.

Exame de anticorpos antiespermatozoides: Os espermatozoides contêm antígenos únicos que não são reconhecidos como tais pelo sistema imune do corpo por causa da barreira hematotesticular. Os anticorpos antiespermatozoides podem formar-se quando a barreira hematotesticular for rompida em decorrência de infecção, vasectomia, torção testicular, criptorquidia ou trauma testicular. Os anticorpos ligados aos espermatozoides reduzem a capacidade destes de penetrarem no muco cervical para se ligarem à zona pelúcida. Apesar de 60% dos pacientes terem comprovação de anticorpos antiespermatozoides após a vasectomia, a importância clínica ainda

não foi completamente elucidada. Além disso, existem anticorpos presentes em 35% dos pacientes com CBAVD.

Exame hormonal: Calcula-se que menos de 3% dos casos de infertilidade masculina se devam primariamente a causas hormonais. Faz parte da avaliação inicial o exame dos níveis específicos de hormônio sérico, abrangendo em geral FSH, LH, testosterona e prolactina. As anormalidades podem ser indicio de problemas hipotalâmicos, hipofisários ou testiculares primários.

Ultrassonografia transretal: A ultrassonografia transretal (TRUS) é indicada para pacientes com azospermia ou grave oligospermia para avaliar a obstrução completa ou parcial do ducto ejaculatório.

Ultrassonografia escrotal: A ultrassonografia escrotal é empregada para avaliar a anatomia dos testículos, epidídimo e cordão espermático. É de utilidade também para avaliar o volume testicular, a massa testicular e paratesticular e a presença ou ausência de varicoceles.

Vasografia: A vasografia é empregada para avaliar a desobstrução do sistema ductal. A vasografia é indicada também na azospermia com espermátides maduras na biópsia testicular e pelo menos um ducto palpável. Indica-se também para oligospermia grave com resultado normal em biópsia do testículo, anticorpos antiespermatozoides e diminuição da viscosidade do sêmen. Este exame pode ser feito como procedimento a céu aberto ao mesmo tempo da biópsia testicular ou por punção percutânea. O paciente pode ser colocado na posição de Trendelenburg de

10 a 15 graus para afastar a sínfise púbica do campo de radiação.

Teste pós-coito: Ocorre resultado anormal de teste pós-coito em 10% de casais inférteis. O teste pós-coito é indicado para hiperviscosidade do sêmen, aumento ou diminuição do volume do sêmen com boa densidade dos espermatozoides, ou no caso de infertilidade não explicada. Após o coito, no meio do ciclo, o muco cervical feminino é examinado para constatar a presença ou ausência de espermatozoides. De costume observam-se de 10 a 20 espermatozoides/HPF. Os resultados anormais podem ser devidos a anticorpos antiespermatozoides, anormalidades ultraestruturais dos espermatozoides, ambiente hormonal anormal, infecção no trato genital masculino ou feminino, má qualidade do sêmen, muco cervical inóspito ou disfunção sexual masculina.

Testes de função espermática: Quando há suspeita de defeito primário dos espermatozoides, ou quando outros testes não revelam a causa da infertilidade, os testes de função espermática podem determinar se existe alguma anormalidade grave dos espermatozoides. Estes testes analisam as funções específicas dos espermatozoides, como, por exemplo, a aptidão para capacitação e reação acrossômica e capacidade de se unir e penetrar no óvulo. O teste de capacitação é empregado para avaliar a aptidão dos espermatozoides para a capacitação. Após a capacitação, os espermatozoides têm mobilidade hiperativada, que pode ser reconhecida na microscopia. Os espermatozoides que não conseguem a capacitação indicam resposta inadequada

Tabela 2. Relação de testosterona, LH, FSH e prolactina com as condições clínicas

| Condição clínica | FSH | LH | Testosterona | Prolactina |
|--|--------------|--------------|--------------|------------|
| Espermatogênese normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Hipogonadismo hipogonadotrópico | Baixa | Baixa | Baixa | Normal |
| Espermatogênese anormal* | Alta/Normal | Normal | Normal | Normal |
| Insuficiência testicular completa | Alta | Alta | Baixa | Normal |
| Tumor hipofisário secretor de prolactina | Normal/Baixa | Normal/Baixa | Baixa | Alta |

* Muitos indivíduos com espermatogênese normal têm FSH normal, mas a elevação acentuada de FSH é indicio claro de anormalidade na espermatogênese.

a IVF e se deve decidir então por ICSI. Os testes de reação acrossômica examinam a aptidão dos espermatozoides para a reação acrossômica, quando expostos a substâncias estimulantes. O processo acrossômico, que abrange os dois terços anteriores da cabeça do espermatozoide, contém hialuronidase e outras enzimas empregadas para diluir a zona pelúcida do óvulo. Após a ligação e capacitação dos espermatozoides, a membrana plasmática do óvulo estimula o acrossomo a liberar o seu conteúdo.

Teste de penetração espermática (SPA): Descrito pela primeira vez em 1976 por Yanagimachi e outros, o SPA é empregado para examinar a aptidão dos espermatozoides para funcionar *in vitro*, avaliando-se a capacitação, a reação acrossômica e a aptidão dos espermatozoides para se fundirem com o oolema. Geralmente a fertilização interespecífica é impedida pela zona pelúcida. Ovos de hamster com a zona pelúcida removida foram incubados com espermatozoides do doador e o número de espermatozoides penetrados pelo ovo foi medido. O resultado normal foi de mais de cinco penetrações de espermatozoides por ovo. A quantidade menor de penetrações provavelmente indica algum problema. Os pacientes com deficiência de SPA devem ser diretamente submetidos a ICSI.

Tumefação hipoosmótica (HOS): O teste de tumefação hipoosmótica (HOS) é empregado para fornecer informações funcionais a fim de diferenciar espermatozoides viáveis, porém imóveis dos espermatozoides mortos. Os espermatozoides normais têm capacidade de manter um gradiente osmótico, quando expostos a condições hipoosmóticas, ao passo que os espermatozoides mortos não têm esta capacidade.

Inibina B: A inibina B costuma ser produzida pelos espermatozoides para a reação acrossômica. O nível mais elevado ou a incapacidade de desimpedir as enzimas acrossômicas pode causar a

autodestruição e peroxidação lipídica da membrana espermática. Os níveis aumentados de inibina B podem ter por causa a obstrução ductal ou anormalidades dentro dos túbulos seminíferos.

Biópsia testicular: A biópsia testicular é indicada para indivíduos azospérmicos com testículos de tamanho normal e resultados normais de estudos hormonais realizados para exame da obstrução ductal e subsequente avaliação de infertilidade idiopática a fim de recuperar os espermatozoides. A biópsia testicular é indicada para, entre outras coisas, remover a obstrução parcial em pacientes com grave oligospermia, avaliando pacientes com hipogonadotropismo a fim de selecionar os que puderem responder à reposição de gonadotropina e para recuperar espermatozoides em pacientes azospérmicos submetidos à IVF ou ICSI.

Endocrinopatias: Muitos pacientes com hipogonadismo hipogonadotrópico respondem à terapia com reposição de GnRH ou gonadotropina. HCG é um análogo de LH que pode ser usado puro ou em combinação com HMG para estimulação de células de Leydig. O citrato de clomifeno e tamoxifeno são antiestrógenos que bloqueiam a alça de realimentação negativa no nível hipofisário, permitindo possível aumento da liberação de gonadotropinas. Os pacientes com CAH podem responder à terapia com glicocorticoides, enquanto os pacientes com insuficiência isolada de testosterona podem responder à reposição de testosterona. A testosterona exógena reduz a produção de testosterona intratesticular, inibindo deste modo as células de Sertoli e a espermatogênese. Os pacientes com hiperprolactinemia devem ser tratados com bromocriptina, que é antagonista da dopamina, ou com cabergolina.

Anticorpos antiespermatozoides: Os pacientes com níveis de anticorpos antiespermatozoides acima de 1:32 podem responder à imunossupressão pelo uso de esteroides cíclicos por um período de 3 a 6 meses. Contudo, os pacientes devem

manter-se atentos quanto aos efeitos colaterais dos esteroides, inclusive necrose avascular do quadril, ganho de peso e síndrome de Cushing iatrogênica.

Ejaculação retrógrada: A imipramina, ou alfa-simpatomiméticos, tais como pseudoefedrina, podem ser úteis para o fechamento do colo da bexiga para ajudar no caso da ejaculação retrógrada. Contudo, estes medicamentos têm eficácia limitada, especialmente em pacientes com anormalidade fixa, como a anormalidade do colo da bexiga, decorrente de procedimento cirúrgico.

Estilo de vida: Convém estimular os pacientes a deixarem de fumar cigarro e maconha e a limitarem a exposição ambiental a substâncias e/ou condições prejudiciais. Deve-se recomendar a terapia de alívio do estresse, e a consultar outros profissionais da área psicológica e social. As infecções devem ser tratadas com a devida terapia antimicrobiana.

Varicocelectomia: Várias técnicas de varicocelectomia têm sido propostas e empregadas com suas vantagens e desvantagens. A abordagem retroperitoneal pode ser feita por procedimento aberto ou por laparoscopia. A abordagem microscópica inguinal e subinguinal permite o ligamento de veias uma a uma com o menor risco de dano arterial inadvertido. Os vasos colaterais que entram no cordão distalmente também podem ser diretamente abordados com esta técnica.

Vasovasostomia ou vasoepididimostomia: Estas técnicas microcirúrgicas são realizadas em pacientes com obstrução epididimal ou ductal conhecida, seja congênita, seja adquirida (por exemplo, por cirurgia, trauma, infecção). As técnicas cirúrgicas avançadas e a utilização do microscópio cirúrgico melhoraram os resultados em pacientes com necessidade de reversão da vasectomia ou pacientes com obstrução ductal primária.

Ressecção transuretral dos ductos ejaculatórios: Os pacientes com conhecimento ou suspeita de obstrução dos

ductos ejaculatórios (TURED) podem ser submetidos à ressecção transuretral, que melhora muito a qualidade do sêmen.

Técnicas de recuperação de espermatozoides: A extração de espermatozoides dos testículos (TESE) se faz na biópsia testicular ou então como procedimento separado, empregando-se a mesma técnica. A aspiração dos espermatozoides dos testículos (TESA) é menos invasiva, mas coleta menos espermatozoides e é inferior em casos de azospermia não obstrutiva. A aspiração microcirúrgica de espermatozoides epididimais (MESA) envolve a recuperação de espermatozoides diretamente do epidídimo. Os espermatozoides presentes no epidídimo são mais maduros do que os dos testículos. Com uso de um microscópio, descobre-se o epidídimo e se faz a incisão para retirar os espermatozoides. A aspiração percutânea de espermatozoides epididimais (PESA) envolve a aspiração dos espermatozoides diretamente do epidídimo. Este procedimento pode ser feito usando-se anestesia local e no ambiente do consultório.

Eletroejaculação: Com anestesia geral, introduz-se um cateter de Foley sem lubrificação na bexiga e instila-se um tampão (isto é, HTF) pelo cateter. Insere-se uma sonda retal com os eletrodos posicionados contra as vesículas seminais posteriores. A estimulação elétrica começa com 3 a 5 volts, podendo-se aumentar, conforme for preciso. A eletroejaculação consegue uma taxa de até 90% de recuperação de espermatozoides. Demonstrou-se que o uso de um estimulador vibratório do pênis é uma alternativa útil para a eletroejaculação em pacientes selecionados.

Inseminação artificial: A inseminação artificial (AI) envolve a inserção dos espermatozoides diretamente na cérvix (isto é, inseminação intracervical [ICI]) ou no útero (isto é, inseminação intrauterina [IUI]). A inseminação artificial é mais útil para casais em que o teste após o coito indica ausência de espermatozoides, ou pacientes que possuem muito pouca densidade ou

mobilidade de espermatozoides, ou ainda pacientes com infertilidade sem explicação. A inseminação intrauterina permite a colocação dos espermatozoides atrás do muco cervical inóspito, aumentando a chance de fertilização natural. O resultado é uma taxa de 4% de gestação se o uso for isolado e 8% a 17% se o uso for combinado com superovulação. Ambos os processos exigem processamento do sêmen. As pacientes nas quais a inseminação intrauterina falhar de 3 a 6 vezes, têm a opção da IVF.

Técnicas de reprodução assistida: Os pacientes com grave oligospermia, azospermia, infertilidade sem explicação ou com defeitos conhecidos que impedem a fertilização por outros meios podem optar pelas técnicas de reprodução assistida. As técnicas de reprodução assistida usam óvulos doados ou recuperados que são fertilizados pelos espermatozoides do parceiro ou do doador. Os embriões fertilizados são inseridos depois no trato reprodutivo feminino. Estas técnicas resultam em uma taxa de sucesso de 15% a 20% por ciclo, podendo finalmente ser bem-sucedidas em 50% dos casos. No entanto, os elevados custos e dificuldade de execução dos procedimentos impedem o uso rotineiro desta terapia de primeira ordem.

Fertilização *in vitro*: A fertilização *in vitro* (IVF) significa a fertilização do óvulo fora do corpo e posterior implantação do embrião no útero. A fertilização *in vitro* é indicada no caso de falhas anteriores na tentativa de inseminação intrauterina e condições conhecidas que impedem o uso de técnicas menos difíceis. A fertilização *in vitro* (IVF) requer no mínimo de 50.000 a 500.000 espermatozoides móveis, de modo que não serve para pacientes com grave oligospermia. A coleta de óvulos implica inicialmente a regulação da apófise na mulher com agonista de GnRH e subsequente superestimulação controlada. O desenvolvimento folicular é monitorado por exame ultrassonográfico e pela verificação

dos níveis séricos de estrógeno e progesterona. Quando os folículos estiverem adequadamente aumentados, faz-se a aspiração folicular transvaginal. Em média, 12 óvulos são tipicamente recuperados por ciclo. Estes óvulos são colocados imediatamente em ágar do meio de cultura da trompa de Falópio. Diferentemente dos espermatozoides e embriões, os ovócitos não toleram o congelamento. Após um período de incubação de 3 a 6 horas, os espermatozoides do doador são adicionados ao meio de cultura, usando-se aproximadamente 100.000 espermatozoides por ovócito. Após 48 horas, os embriões terão alcançado o estágio de 3 a 8 células. De 2 a 4 embriões são implantados no útero e os demais embriões são congelados para uso futuro. As taxas de gestação são de 10% a 45%. No total, a fertilização *in vitro* é um procedimento seguro e útil. Há riscos, como gestação múltipla e síndrome de hiperestimulação. Além do mais, ocorre o risco de hipospádia em meninos (1,5% contra 0,3%), talvez por causa do aumento de progesterona materna que se usa na colheita do óvulo.

Transferência intrafalopiana de gameta (GIFT) e transferência intrafalopiana de zigoto (ZIFT): Este procedimento permite a colocação do sêmen (GIFT) ou de um zigoto fertilizado (ZIFT) diretamente na trompa falopiana por laparoscopia ou laparotomia. As taxas de sucesso são estimadas em 25% a 30%, com emprego destas técnicas.

Injeção intracitoplásmica de espermatozoides: A injeção intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) envolve a injeção direta do espermatozoide no óvulo, utilizando microscopia. A injeção intracitoplásmica de espermatozoides é indicada em pacientes que não tiveram êxito em terapias mais conservadoras ou em pacientes com graves anormalidades, contra as quais nenhum outro tratamento teve eficácia, inclusive pacientes submetidos à extração de espermatozoides diretamente dos testículos ou do epidídimo. ♦

REFERÊNCIAS

- Matorras R, Diez J, Corcóstequi B, Gutiérrez de Terán G, García JM, Pijoan JI et al. Spontaneous pregnancy in couples waiting for artificial insemination donor because of severe male infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Dec 27 1996;70(2):175-8.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ Sep 12;1992;305(6854):609-13.*
- Jacobsen KD, Ous S, Waehre H, Trasti H, Stenwig AE, Lien HH et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer.* Apr 1999;80(1-2):249-55.
- Wang C, McDonald V, Leung A, Superlano L, Berman N, Hull L et al. Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men. *Fertil Steril Aug 1997;68(2):334-9.*
- Schatte EC, Orejuola FJ, Lipschultz LI, Kim ED, Lamb DJ. Treatment of infertility due to anejaculation in the male with electroejaculation and intracytoplasmic sperm injection. *J Urol Jun 2000;163(6):1717-20.*
- Brackett NL, Lynne CM, Aballa TC, Ferrell SM. Sperm motility from the vas deferens of spinal cord injured men is higher than from the ejaculate. *J Urol Sep 2000;164(3 Pt 1):712-5.*
- Bouloux P, Warne DW, Loumaye E; FSH Study Group in Men's Infertility. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril Feb 2002;77(2):270-3.*
- Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril Dec 2006;86(6):1664-8.*
- Rucker GB, Mielnik A, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Preoperative screening for genetic abnormalities in men with nonobstructive azoospermia before testicular sperm extraction. *J Urol Dec 1998;160(6 Pt 1):2068-71.*
- Zahalsky MP, Berman AJ, Nagler HM. Evaluating the risk of epididymal injury during hydrocelectomy and spermatocelectomy. *J Urol Jun 2004;171(6 Pt 1):2291-2.*
- Purohit RS, Wu DS, Shinohara K, Turek PJ. A prospective comparison of 3 diagnostic methods to evaluate ejaculatory duct obstruction. *J Urol Jan 2004;171(1):232-5; discussion 235-6.*
- Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreburg JT, Weber RF. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol Nov 1999;162(5):1618-20.*
- Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol Nov 2005;174(5):1819-22; discussion 1822.*
- Yanagimachi R, Yanagimachi H, Rogers BJ. The use of zona-free animal ova as a test-system for the assessment of the fertilizing capacity of human spermatozoa. *Biol Reprod Nov 1976;15(4):471-6.*
- Reynolds JC, McCall A, Kim ED, Lipschultz LI. Bladder neck collagen injection restores antegrade ejaculation after bladder neck surgery. *J Urol Apr 1998;159(4):1303.*
- Belker AM, Thomas AJ, Fuchs EF. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol Mar 1991;145(3):505-11.*
- Anger JT, Goldstein M. Intravasal "toothpaste" in men with obstructive azoospermia is derived from vaginal epithelium, not sperm. *J Urol Aug 2004;172(2):634-6.*
- Berger RE. Triangulation end-to-side vasoepididymostomy. *J Urol Jun 1998;159(6):1951-3.*
- Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H, Azem F, Lessing JB et al. Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration. *J Androl Jan-Feb 2006;27(1):28-33.*
- Silver RI, Rodriguez R, Chang TS, Gearhart JP. In vitro fertilization is associated with an increased risk of hypospadias. *J Urol Jun 1999;161(6):1954-7.*
- Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, Nagy Z, Janssenswillen C, Tournaye H et al. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second series of 300 consecutive treatment cycles. *Hum Reprod Jul 1993;8(7):1055-60.*
- Wald M, Ross LS, Prins GS, Cieslak-Janzen J, Wolf G, Niederberger CS. Analysis of outcomes of cryopreserved surgically retrieved sperm for IVF/ICSI. *J Androl Jan-Feb 2006;27(1):60-5.*
- Scott R, MacPherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol Jul 1998;82(1):76-80.*
- Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril Nov 2005;84(5):1300-7.*
- Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AE et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril Nov 2005;84(5):1308-15.*
- Marshall LA. Intergenerational gamete donation: ethical and societal implications. *Am J Obstet Gynecol Jun 1998;178(6):1171-6.*
- Baccetti BM, Bruni E, Capitani S, Collodel G, Mancini S, Piomboni P et al. Studies on varicocele III: ultrastructural sperm evaluation and 18, X and Y aneuploidies. *J Androl Jan-Feb 2006;27(1):94-101.*
- Baker HW. Reproductive effects of nontesticular illness. *Endocrinol Metab Clin North Am Dec 1998;27(4):831-50.*
- Belker AM, Sherins RJ, Dennison-Lagos L, Thorsell LP, Schulman JD. Percutaneous testicular sperm aspiration: a convenient and effective office procedure to retrieve sperm for in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *J Urol Dec 1998;160(6 Pt 1):2058-62.*
- Berardinucci D, Zini A, Jarvi K. Outcome of microsurgical reconstruction in men with suspected epididymal obstruction. *J Urol Mar 1998;159(3):831-4.*
- Bhasin S, Mallidis C, Ma K. The genetic basis of infertility in men. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab Sep 2000;14(3):363-388.*
- Carmignani G, Gallucci M, Puppo P, De Stefani S, Simonato A, Maffezzini M. Video laparoscopic excision of a seminal vesicle cyst associated with ipsilateral renal agenesis. *J Urol Feb 1995;153(2):437-9.*
- Carmignani L, Gadda F, Mancini M, Gazzano G, Nerva F, Rocco F et al. Detection of testicular ultrasonographic lesions in severe male infertility. *J Urol Sep 2004;172(3):1045-7.*
- Cavallini G. Minoxidil versus nitroglycerin: a prospective double-blind controlled trial in transcutaneous erection facilitation for organic impotence. *J Urol Jul 1991;146(1):50-3.*
- Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, Marin P, Rossato M, Garolla A et al. Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab Oct 1999;84(10):3807-10.*
- Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab Dec 1998;83(12):4177-88.*
- Giwercman A, Petersen PM. Cancer and male infertility. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab Sep 2000;14(3):453-471.*
- Griswold MD. Interactions between germ cells and Sertoli cells in the testis. *Biol Reprod Feb 1995;52(2):211-6.*
- Hauser R, Yogev L, Amit A, Yavetz H, Botchan A, Azem F et al. Severe hypospermatogenesis in cases of nonobstructive azoospermia: should we use fresh or frozen testicular spermatozoa? *J Androl Nov-Dec 2005;26(6):772-8.*
- Herr HW, Bar-Chama N, O'Sullivan M, Sogani PC. Paternity in men with stage I testis tumors on surveillance. *J Clin Oncol Feb 1998;16(2):733-4.*
- Hjort T. Treatment of infertility associated with auto-antibodies to sperm. *Int J Androl Apr 1983;6(2):113-5.*
- Houlgatte A, De La Taille A, Fournier R, Goluboff ET, Camporo P, Houdelette P. Paternity in a patient with seminoma and carcinoma in situ in a solitary testis treated by partial orchidectomy. *BJU Int Aug 1999;84(3):374-5.*
- Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. Spermatogenesis after unilateral orchiectomy for testicular cancer in patients following surveillance policy. *J Urol Jan 2001;165(1):93-6.*
- Keel BA. Within - and between - subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. *Fertil Steril Jan 2006;85(1):128-34.*
- Krausz C, Quintana-Murci L, Barbaux S, Siffroi JP, Rouba H, Delafontaine D et al. A high frequency of Y chromosome deletions in males with nonidiopathic infertility. *J Clin Endocrinol Metab Oct 1999;84(10):3606-12.*
- Lencioni R, Ortori S, Cioni D, Morelli G, Ceretti E, Cosottini M et al. Endorectal coil MR imaging findings in hemospermia. *MAGMA May 1999;8(2):91-7.*
- McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL, Harris DH, Maher TA, Oates RD. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes. *Chest Oct 2000;118(4):1059-62.*
- McDougall EM, Clayman RV, Bowles WT. Laparoscopic excision of müllerian duct remnant. *J Urol Aug 1994;152(2 Pt 1):482-4.*
- Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet Jul 4 1992;340(8810):17-8.*
- Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Pasqualotto EB, Lucon AM. Induction of spermatogenesis in azoospermic men after varicocelelectomy repair: an update. *Fertil Steril Mar 2006;85(3):635-9.*
- Potashnik G, Yanai-Inbar I. Dibromochloropropane (DBCP): an 8-year reevaluation of testicular function and reproductive performance. *Fertil Steril Feb 1987;47(2):317-23.*
- Salzhauer EW, Sokol A, Glassberg KI. Paternity after adolescent varicocele repair. *Pediatrics Dec 2004;114(6):1631-3.*
- Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol May 1996;155(5):1644-8.*
- Spitz A, Kim ED, Lipschultz LI. Contemporary approach to the male infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am Sep 2000;27(3):487-516.*
- Takahara H, Sakatoku J, Fujii M, Nasu T, Cosentino MJ, Cockett AT. Significance of testicular size measurement in andrology. I. A new orchimeter and its clinical application. *Fertil Steril Jun 1983;39(6):836-40.*

Endereço para correspondência:

Av. Brigadeiro Faria Lima 2.128 - cj. 304
CEP 01451-000 - São Paulo - SP.