

Conduas Práticas em INFERTILIDADE E REPRODUÇÃO ASSISTIDA



Conrado Alvarenga
Renato Bussadori Tomioka
Lucas Yugo Shiguehara Yamakami
Oscar Barbosa Duarte Filho

ELSEVIER

ELSEVIER

Condutas Práticas em Infertilidade e Reprodução Assistida: Homem

Conrado Alvarenga

Renato Bussadori Tomioka

Lucas Yugo Shiguehara Yamakami

Oscar Barbosa Duarte Filho

ELSEVIER

OceanofPDF.com



Sumário

Capa

Folha de rosto

Copyright

Os Organizadores

Colaboradores

Agradecimentos

Apresentação

Prefácio

Siglas utilizadas

Introdução: Investigação e Diagnóstico

1: Hábitos de Vida e Impacto na Fertilidade Masculina – Dicas Práticas

Introdução

Obesidade

Tabagismo

Álcool

Cafeína

Suplementos, Vitaminas e Antioxidantes

2: Testes Espermáticos Avançados: Quando Solicitar e Como Interpretar

Introdução

Fragmentação do DNA Espermático

FISH de Espermatozoides

Anticorpos Antiespermatozoides

Outros Testes com Aplicação Prática Menos Disseminada

3: Varicocele em Adultos: Avaliação e Tratamento

Introdução

Diagnóstico

Varicocele Subclínica ou Não Palpável

Relação entre Varicocele e Infertilidade Masculina

Varicocele e Dano ao DNA Espermático

Varicocele e Casais em Fertilização In Vitro

Varicocele e Azoospermia Não Obstrutiva (NOA)

Tratamentos: Modalidades e Resultados

Resultados do Tratamento de Varicocele

Recomendações Finais

4: Varicocele em Pré-púberes e Adolescentes: Condutas Práticas

Introdução

Etiologia

Fisiopatologia

Diagnóstico

Avaliação dos Efeitos da Varicocele no Potencial Reprodutivo

5: Genética e Infertilidade Masculina: Manejo Prático

Introdução

Alterações Cromossômicas

Alterações Poligênicas

Alterações em um Único Gene

A Importância da Epigenética

Quadro Clínico

Recomendações

Conclusões

6: Hipogonadismo e Infertilidade Masculina: Manejo Prático

Introdução

Entendendo o Eixo Hipotálamo-hipófise-testículo (HHT)

Quadro Clínico do Hipogonadismo

Confirmação do Diagnóstico de Hipogonadismo e Investigação Etiológica

Tratamento do Hipogonadismo

Conclusão

7: Manejo Prático da Azoospermia – Obstrutiva e Não Obstrutiva

Introdução

Técnicas de Captação de Espermatozoides

Conclusões

8: Trauma Raquimedular e Infertilidade Masculina: Manejo Prático

Introdução

Disfunção Erétil

Anejaculação

Alterações na Qualidade Seminal

Procedimentos para Captação de Espermatozoides

Eficácia das Técnicas de Reprodução Assistida em Homens com LMT

Algoritmo

Conclusão

9: Disfunções Sexuais no Homem Infértil: Investigação e Condutas

Introdução

Alterações Sexuais com o Surgimento da Infertilidade no Homem

Diagnóstico

Tratamento

Disfunções do Orgasmo e da Ejaculação

10: Reversão de Vasectomia

Introdução

Decisão FIV+: Captação de Espermatozoides versus Reversão de Vasectomia

Avaliação Pré-operatória

Vasovaso Anastomose

Técnica Cirúrgica

Quando Realizar Vasoepididimoanastomose

Varicocele e Reversão de Vasectomia

Cuidados e Complicações Pós-operatórias

11: Obesidade e Fertilidade Pós-cirurgia Bariátrica: Avaliação e Manejo Prático

Introdução

Obesidade e Infertilidade

Cirurgia Bariátrica e Fertilidade

Conclusão

12: Uso de Anabolizantes e Infertilidade: Avaliação e Conduta Prática

Introdução

Esteroides Anabolizantes — O que o urologista deve conhecer?

O Impacto dos Esteroides Anabolizantes sobre a Infertilidade Masculina

Conclusão

13: Preservação da Fertilidade em Homens com Câncer

Introdução

Etiologia da Infertilidade Associada ao Câncer

Quimioterapia com Agentes Alquilantes e Platinas

Irradiação

Tratamento Cirúrgico

Prevenção de Perda de Células Germinativas em Homens

Efeitos sobre a Prole

Perspectivas Futuras

Recomendações

Conclusão

14: Infecções do Trato Genital Masculino e Infertilidade

Introdução

Infecções Bacterianas

Infecções Virais

Infecção por Protozoários

Conclusão

15: Futuro do Manejo da Infertilidade Masculina: O Que Podemos Esperar

Introdução

Diferenciação de Células Germinativas a partir de Células Pluripotentes

Epigenética

Análise Proteômica do Fluido Seminal

Conclusão

Índice

OceanofPDF.com

Copyright

© 2018 Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-8706-6

ISBN versão eletrônica: 978-85-352-8874-2

Capa

Luciana Mello e Monika Mayer

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Esta obra foi produzida por Elsevier Brasil Ltda. sob sua exclusiva responsabilidade. Médicos e pesquisadores devem sempre fundamentar-se em sua experiência e no próprio conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos nesta publicação. Devido ao rápido avanço nas ciências médicas, particularmente, os diagnósticos e a posologia de medicamentos precisam ser verificados de maneira independente. Para todos os efeitos legais, a Editora, os autores, os editores ou colaboradores relacionados a esta obra não assumem responsabilidade por qualquer dano/ou prejuízo causado a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade pelo produto, negligência ou outros, ou advindos de qualquer uso ou aplicação de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no conteúdo aqui publicado.

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ C753

Condutas práticas em infertilidade e reprodução assistida : homem /
Conrado Alvarenga ... [et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2017.
il. ; 25 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN: 978-85-352-8706-6

1. Urologia. I. Alvarenga, Conrado.

17-42480

CDD: 616.6

CDU: 616.6



OceanofPDF.com

Os Organizadores

Conrado Alvarenga

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Residência médica em Cirurgia Geral e Urologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Membro do corpo clínico do Hospital Sírio Libanês, em São Paulo, e da Sociedade Brasileira de Urologia. Fundador e diretor do laboratório e banco de sêmen LAB Medicina Masculina, em São Paulo. Membro da American Society for Reproductive Medicine e da European Society of Human Reproduction and Embryology. Atualmente é responsável pela Andrologia e Infertilidade Masculina da Clínica VidaBemVinda.

Renato Bussadori Tomioka

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde foi médico preceptor da Disciplina de Ginecologia em 2011. Títulos de especialista em Ginecologia e Obstetrícia e em Endoscopia Ginecológica (Laparoscopia e Histeroscopia), ambos pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Certificação em Cirurgia Robótica pela Intuitive Surgical. Membro da American Society for Reproductive Medicine, da European Society of Human Reproduction and Embryology e da American Association of Gynecologic Laparoscopists. Atualmente é médico e diretor da Clínica VidaBemVinda e colaborador do Centro de Reprodução Humana Governador Mário Covas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Lucas Yugo Shiguehara Yamakami

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde foi médico preceptor da Disciplina de Ginecologia em 2008. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Membro da American Society for Reproductive Medicine e da European Society of Human Reproduction and Embryology. Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Atualmente é médico e diretor da Clínica VidaBemVinda.

Oscar Barbosa Duarte Filho

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Foi médico colaborador do Centro de Reprodução Humana Governador Mário Covas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pós-graduando do Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein. Membro da American Society for Reproductive Medicine e da European Society of Human Reproduction and Embryology. Atualmente é médico e diretor da Clínica VidaBemVinda e do Departamento de Medicina Materno-Infantil do Hospital Israelita Albert Einstein.

Colaboradores

Albino Augusto Sorbello

Doutor em cirurgia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ex-chefe do Serviço de Cirurgia Videolaparoscópica do Departamento de Gastrocirurgia do Hospital do Servidor Público Estadual. Ex-presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Laparoscópica Nacional. Membro titular do Colégio Brasileiro de Cirurgias, do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva e da Sociedade Brasileira de Cirurgia Laparoscópica. Certificação em Cirurgia Bariátrica pelo Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva.

Alessandro Leal

Johns Hopkins University School of Medicine.

Alexandre Bruno Bertoncini

Coloproctologista do Serviço de Endometriose do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Cirurgião Oncológico do Aparelho Digestivo e Coloproctologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital Municipal Vila Santa Catarina (Sociedade Beneficente Israelita Albert Einstein).

Bruno Halpern

Título de especialista em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de medicina da Universidade de São Paulo e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Título de especialista em Clínica Médica pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pós-graduando em Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São

Paulo. Diretor da Associação Brasileira de Estudos da Obesidade e Federação Latino-americana de Sociedades de Obesidade.

Bruno Nicolino Cezarino

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Residência médica em Cirurgia Geral e Urologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico da Clínica de Reprodução Humana VidaBemVinda – SP. Médico assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Membro do corpo clínico do Hospital Sírio Libanês.

Bruno Scarpellini

Médico Infectologista com residência médica em Infectologia no Instituto Nacional de Infectologia, Fiocruz. Mestrado em Saúde Pública (Epidemiologia), Escola de Saúde Pública (GSPH), Universidade de Pittsburgh, EUA. Doutorando em Infectologia, Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

Cristiano Mendes Gomes

Professor livre-docente de Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Daniel Suslik Zylbersztejn

Urologista do Setor Integrado de Reprodução Humana da Universidade Federal de São Paulo. Doutorado pela Universidade Federal de São Paulo. Médico responsável pelo Setor de Análise Seminal do Grupo Fleury. Urologista Titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

David Schlensinger

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Residência médica em Neurologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Genética Humana pela Universidade de São Paulo. Fundador do Laboratório Mendelics – Análise Genômica – SP.

Eduardo de Paula Miranda

Residência médica em Urologia pela Universidade de São Paulo. Doutorado em Urologia pela Universidade de São Paulo. Membro titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Clinical Fellow do Programa de Medicina Sexual e Reprodutiva do Memorial Sloan Kettering Cancer Center/Weill Cornell Medical Center.

Flavia Pinheiro Zanotto

Pesquisadora e professora colaboradora do Programa de Pós-Graduação na Universidade de São Paulo, Departamento de Fisiologia.

Guilherme Leme de Souza

Título de especialista em Cirurgia Geral e Urologia/Andrologia pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Título de especialista em Reprodução Assistida pelo Setor Integrado de Reprodução Humana da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

Igor Faria Dutra

Fellowship em Reprodução Humana pela Universidade Federal de São Paulo. Urologista pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Urologista titular da Sociedade Brasileira de Urologia.

José Cury

Chefe do grupo de Medicina Sexual da Divisão de Urologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Karime Kalil Machado

Johns Hopkins University School of Medicine.

Lorena Rodrigo

Diretora do laboratório Igenomix Espanha (Valencia, Espanha).

Marcia Riboldi

Diretora do laboratório Igenomix Brasil (São Paulo).

Mauricio Paulin Sorbello

Membro titular do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Título de especialista em Coloproctologia pela Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Cirurgião e Colonoscopista do Instituto do Câncer – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e do Hospital Sírio Libanês, em São Paulo.

Patrícia Sales

Endocrinologista e Metabologista pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP-SP). Autora do livro *O Essencial em Endocrinologia*.

Renato Fidelis

Médico formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Fez residência médica em Cirurgia Geral e Urologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médico assistente do grupo de Medicina Sexual do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Thais Della Tonia

Psicóloga Clínica especialista em Terapia Sexual pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Tathyana Christiano Giannotti

Médica com especialização em Emergência e Saúde da Família (UNIMES). Mestrado em Saúde Pública (Universidade da Virginia) e Pós-graduação em Pesquisa Clínica (New York University).



Agradecimentos

A vida caminha de maneira única
E assim se encontra
Uma com a outra

E foram de encontros de vidas
Que surgiu este livro

Ao meu pai Antônio, que nas lembranças ainda me guia
À minha mãe Eliana, que me fez quem sou
À Nádia e Elias, minha vida inteira
(CA)

Aos meus pais, Vera e Eduardo, por me darem vida e oportunidades
Aos meus irmãos, Alexandre e Lury, por serem minhas inspirações
À Verusca, minha esposa, quem me trouxe um mundo melhor
Com amor
(RT)

Aos meus pais
A Laís, Pedro, Mariana e Matheus
Meus caminhos e vidas
(LY)

Aos meus pais e irmãos, protagonistas da minha formação
Cynthia, minha esposa, pelo amor, dedicação e compreensão
Meus filhos Arthur, Alice e Nicholas, força inexplicável que me move
avante
(OD)

OceanofPDF.com

Apresentação

O campo da Reprodução Humana teve grande avanço no final do século XX, quando surgiu a fertilização *in vitro* e mais a tarde a injeção intracitoplasmática do espermatozoide. Essas conquistas possibilitaram que um grande número de homens inférteis pudessem ser pais.

Entretanto, o campo da infertilidade masculina, na forma de novos tratamentos etiopatológicos, vem evoluindo muito pouco, da mesma forma que o conhecimento sobre a fisiopatologia do fator masculino na infertilidade conjugal.

A desconexão entre o desenvolvimento no tratamento da mulher infértil com os ganhos restritos que ocorreram na terapêutica do homem infértil tem feito com que a área da Reprodução Humana fique preferencialmente na atuação do ginecologista, tanto porque a base dos tratamentos de Reprodução Assistida é a mulher, como pelo desinteresse do urologista em se direcionar para a Andrologia.

Por essa razão, fiquei muito contente em conhecer este livro. Primeiro, pelo tema, que vai propiciar ao interessado na área — que julgo fascinante e onde tenho militado ao longo de muitos anos — uma atualização profunda e abrangente em português. Depois, por ver toda uma nova geração de urologistas participando do livro com contribuições preciosas, dando vida nova a uma subespecialidade que necessita cada vez mais se expandir.

A infertilidade é sempre conjugal e, apesar de não serem muitas, existem causas masculinas que podem ser corrigidas e possibilitar ao casal obter a gestação de maneira espontânea. É muito importante, como o faz este guia prático, divulgar cada vez mais esta mensagem para mostrar à classe médica e aos pacientes que a Reprodução Assistida é uma arma terapêutica valiosíssima para o tratamento do casal infértil, mas não é o único caminho.

Saúdo os doutores Conrado Alvarenga, Lucas Yamakami, Oscar Duarte Filho e Renato Tomioka pela escolha do tema e pelo cuidado na sua

produção. Tenho certeza de que este livro será um marco para os urologistas/andrologistas brasileiros.

Sidney Glina

Urologista/Andrologista

Professor Titular de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC

OceanofPDF.com

Prefácio

As últimas décadas testemunharam uma explosão de novos conhecimentos na área médica, com duas consequências inegáveis. Pacientes têm sido tratados com maior eficiência, podendo usufruir da existência com mais dignidade. Ao mesmo tempo, a carga incontrolável de novas informações científicas tem gerado aflições incontidas entre médicos e profissionais de saúde, incapazes de assimilar a plêiade de informações produzidas continuamente em todo o planeta.

Essa coreografia tornou absolutamente necessária a produção de compilações críticas e de textos de revisão sistemática dos novos conhecimentos científicos, de modo a sintetizar o estado da arte e permitir sua apreensão pelos profissionais da área médica. Isso é o que acaba de ser feito na presente publicação, em que um grupo de respeitados especialistas, sob coordenação de Conrado Alvarenga, Lucas Yamakami, Oscar Duarte Filho e Renato Tomioka, discorrem sobre infertilidade masculina, feminina e reprodução assistida.

À primeira vista, poderia parecer exagerada a elaboração de um livro abordando tema bastante específico, mas um olhar mais cuidadoso descortina a relevância de tal ação. Infertilidade ocorre em 4% a 7% dos casais, e, em mais de um terço desses casos, os homens são os responsáveis pelo infortúnio. Ninguém pode ignorar o imenso sofrimento psicológico imposto pela situação num grupo tão elevado de pessoas. Ademais, e contrastando com esses números desconfortáveis, os avanços recentes no tratamento da infertilidade masculina permitiram contornar a incapacidade e mitigar o padecimento em um número significativo de casais.

Tão relevante quanto compreender o valor deste livro é entender a participação dos autores de cada capítulo. Com atuação exuberante no campo da infertilidade, cada um desses colaboradores se notabilizou pela combinação de brilho intelectual, comprometimento com sua missão

médico-social e reconhecida experiência clínica. Esse arranjo grandioso representa a essência que transformará em deleite a leitura dos textos que compõem este compêndio.

Miguel Srougi

*Professor Titular de Urologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

OceanofPDF.com

Siglas utilizadas

HHT: Hipotálamo-hipófise-testículo

GnRH: *Gonadotropin Releasing Hormone*

LH: Hormônio luteinizante

FSH: Hormônio folículo-estimulante

SHBG: globulina ligadora dos hormônios sexuais

hCG: Gonadotrofina coriônica humana

SERM: Modulador seletivo do receptor estrogênico

PESA: Aspiração percutânea dos espermatozoides do epidídimo

TESA: Aspiração percutânea dos espermatozoides do testículo

ICSI: Injeção intracitoplasmática de espermatozoide

RA: Reprodução assistida

PGD: Diagnóstico genético pré-implantação

Introdução: Investigação e Diagnóstico

A infertilidade masculina apresenta-se em franco crescimento pelo mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 80 milhões de pessoas apresentem problemas relacionados com a infertilidade. Atualmente, a infertilidade atinge um em cada seis casais em idade reprodutiva, independentemente de suas origens étnicas ou sociais. Inúmeros estudos revelam queda progressiva dos parâmetros seminais em homens jovens provenientes de diversos países.

Pode-se dizer que problemas masculinos estão presentes em cerca de 50% dos casais inférteis. Em 40% dos casais que não conseguem engravidar, o homem é o único responsável pela causa da infertilidade, e em 20% das vezes, temos fatores masculinos e femininos envolvidos.

A investigação da infertilidade deve sempre envolver o casal simultaneamente. São inúmeros os casos nos quais a conduta do fator masculino é influenciada e alterada diretamente pelos achados da investigação feminina. Um simples exemplo: quanto tempo podemos propor para melhora quantitativa e qualitativa seminal quando o casal nos procura na tentativa de gravidez natural e a esposa tem uma contagem de folículos reduzida e dosagem do hormônio antimülleriano de 0,7 ng/mL?

Os fatores feminino e masculino estão diretamente ligados. As decisões que regem a tentativa de melhora do homem dependem necessariamente da visão completa do lado feminino e da ciência de sua influência na decisão do tratamento do casal. Como dito anteriormente, exemplifica-se a situação da mulher com disfunção ovulatória e um homem com alteração masculina moderada. Não se pode tratar a disfunção ovulatória e não abordar o fator masculino. O contrário também é verdadeiro. O foco principal desta publicação é conseguir organizar de maneira simples e didática todas as

etapas envolvidas no tratamento do casal infértil. Discutiremos os principais exames e as indicações dentro da propedêutica básica e avançada da infertilidade masculina, além das condutas mais atuais baseadas em evidência.

Objetivos da Avaliação do Homem Infértil

Identificar:

- Causas com potencial de tratamento e possibilidade de tentativa de gravidez natural;
- Causas que orientem qual melhor tratamento dentro da reprodução assistida;
- Doenças graves masculinas que estão por trás do quadro de infertilidade;
- Identificar alterações genéticas que podem ser transmitidas à prole e orientar a melhor conduta nesses casos.

A avaliação masculina do casal infértil consiste em uma variedade de componentes, que incluem:

- História clínica, cirúrgica, medicamentosa e reprodutiva;
- Exame físico detalhado e focado na parte fértil;
- análise seminal (duas coletas) e laboratorial;
- análise com exames específicos;

Veja esquema a seguir:



* IFDNA (índice de fragmentação do DNA sêmen)

** SAT / FISH (teste de aneuploidias espermáticas)

FIGURA I.1 Avaliação de infertilidade masculina.

Como exemplificado, os exames complementares serão solicitados de acordo com os achados iniciais do exame físico, história clínica, espermograma inicial e/ou dosagem de hormônios.

Propedêutica Básica e Avançada

Anamnese

História

A abordagem do homem infértil deve se iniciar pela obtenção de uma história clínica detalhada do paciente. A coleta da história pode ser dividida

em cinco didáticos pilares:

Quadro 1.1 Medicações em uso, uso de drogas

recreativas, exposição a substâncias gonadotóxicas

Avaliação do uso de medicações como sulfassalazina, antifúngicos como cetoconazol, corticoides, alopurinol, colchicina e drogas como maconha, narguile, cocaína, ecstasy, LSD, heroína, crack e outras drogas sintéticas, abuso de álcool.

Avaliação de tabagismo e consumo de cafeína.

Atenção para exposição excessiva a substâncias e ambientes com potencial tóxico para as gônadas, como saunas, piscinas aquecidas, radiação, contato com metais pesados e pesticidas – muita atenção nos casos de pacientes que têm contato com tais substâncias em fazendas/lavouras.

Quadro 1.2 Histórico de doenças da infância e

adolescência

Avaliação para puberdade tardia ou ausência de caracteres sexuais secundários.

Histórico prévio de ginecomastia (alterações no metabolismo dos estrógenos, hiperprolactinemia, uso de anabolizantes).

Atenção para criptorquidia – unilateral: menor potencial nocivo e bilateral com maior potencial de dano à fertilidade.

Quadro 1.3 Avaliação sexual e reprodutiva prévia

Atenção para a saúde sexual do casal, frequência das relações sexuais e de masturbação, para o risco de abuso de pornografia, ereção adequada e volume da ejaculação.

Avaliar se há correta sincronização do coito com os momentos mais adequados do ciclo ovulatório.

Histórico prévio de gravidez e/ou gestações, abortos e de tratamentos de reprodução assistida anteriores.

Atenção para uso de lubrificantes vaginais e saliva no ato sexual, pois podem ser deletérios à fertilidade masculina.

Quadro 1.4 Avaliação de doenças sistêmicas

Doenças como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, esclerose múltipla, doenças de depósito como sarcoidose e insuficiência renal crônica podem afetar direta ou indiretamente a fertilidade masculina e muitas vezes podem ser identificadas durante a investigação da infertilidade.

Quadros febris agudos, infecções crônicas e doenças oncológicas também podem afetar diretamente a fertilidade.

Quadro 1.5 Histórico cirúrgico prévio

Cirurgia bariátrica e seu impacto na fertilidade masculina (tema abordado em capítulo específico).

Cirurgias de hérnia na infância ou colocação de tela de polipropileno – e outras manipulações cirúrgicas sob ou em contato com o cordão espermático.

Cirurgias para criptorquidia e testículos retráteis após 2 anos de idade – atenção para os casos de bilateralidade.

Correção de ginecomastia ou cirurgias realizadas na hipófise.

Além disso, outras inúmeras doenças sistêmicas podem ser detectadas durante a investigação masculina ou estar associadas ao quadro de infertilidade, como ilustrado no quadro a seguir:

Vale lembrar que a própria idade avançada paterna pode colaborar negativamente para a fertilidade.

Quadro 1.6 Doenças e alterações que podem ser detectadas durante a investigação de infertilidade masculina

Fibrose cística, doença renal policística, diabetes.

Hemocromatose, esclerose múltipla, síndrome de Klinefelter.

Tumores retroperitoneais, síndrome de Nutcracker.
Tumores testiculares e de mama.
Doenças tireóideas e hipofisárias.
DSTs e infecções prostáticas/urinárias.

Exame Físico

O exame físico urológico é fundamental na avaliação do homem com infertilidade. Além do exame físico geral, o exame focado na fertilidade é muito importante guia na investigação e como definidor de conduta. Examina-se sempre em posição supina e ortostática, em local com temperatura elevada.

O exame global poderá detectar sinais de comprometimento dos caracteres sexuais secundários (como mamas, pelos e distribuição da gordura corpórea — por exemplo, em homens com síndrome de Klinefelter), e o exame focado pode ser dividido didaticamente em:

- Pênis
 - Localização do meato uretral, curvaturas e doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) – HPV e úlceras são as principais. Atenção para corrimentos uretrais e lesões herpéticas. A detecção de qualquer DST precisa ser comunicada à equipe médica que acompanha a parceira. Tamanho do pênis também será avaliado com atenção para pênis embutido em pacientes obesos.
- Testículos
 - Avaliação da consistência testicular bilateral (testículos amolecidos sugerem pior prognóstico) e presença de nódulos.
 - Avaliação objetiva de volume testicular, idealmente utilizando um orquidômetro de Prader. Medidas abaixo de 20 mL (ou cerca de 4 por 3 cm) em conjunto com demais dados clínicos podem indicar pior prognóstico.
- Epidídimos e deferentes
 - Os epidídimos têm consistência firme, não endurecida e não muito engurgitados. Epidídimos amolecidos e vazios são comuns na azoospermia não obstrutiva e endurecidos ou muito aumentados na obstrutiva, como pós-vasectomia ou infecções.

- A palpação dos ductos deferentes é fundamental. A ausência de dos ductos na palpação sugere agenesia congênita bilateral (CBAVD), e o diagnóstico de tal condição é essencialmente clínico. A justificativa para solicitação de ultrassonografia de trato urinário alto em todos os casos se dá baseada no fato de que 10% a 25% apresentam agenesia renal bilateral.
- Associação à hipoplasia de vesículas seminais é alta e por isso o volume seminal é reduzido e o pH baixo em muitos desses pacientes. Vale destacar que 2/3 dos homens com CBAVD têm mutações no CFTR gene e na prática clínica presume-se sempre que o homem já é portador de alguma(s) mutação(ões). Há mais de 900 mutações descritas, e os testes no Brasil são focados nas mais incidentes. Mesmo que o teste seja normal, podemos ter outras mutações não testadas, daí a importância de se testar geneticamente a esposa.
- Palpação do cordão em posição ortostática

A [Figura I.2](#) ilustra um exemplo de varicocele grau 3. É possível verificar dilatações venosas abaixo da pele, fenômeno conhecido como “saco de minhocas”

- Atenção especial deve ser dada à palpação dos cordões espermáticos, e o motivo é simples: varicocele é a principal causa de corrigível de infertilidade masculina. A [Figura I.3](#) mostra as principais causas de infertilidade masculina:



FIGURA I.2 Varicocele grau 3, “saco de minhoca”. (Cortesia da Clínica Dr. Conrado Alvarenga).

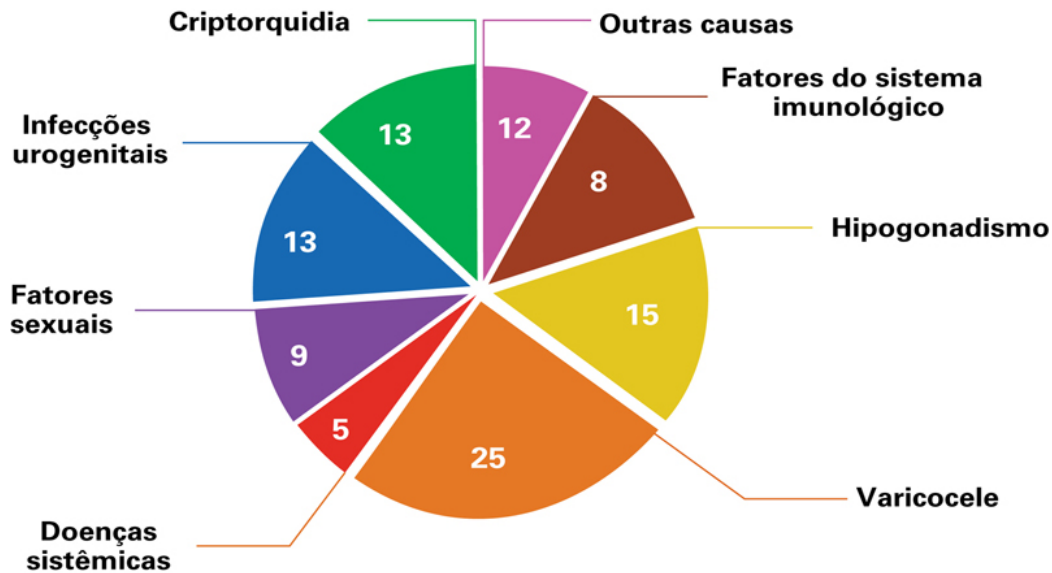


FIGURA I.3 Gráfico de causas de infertilidade masculina.

- **Exame em posição supina e ortostática**, com manobra de Valsalva. O diagnóstico é clínico, embora seja prudente a realização de exame de ultrassom doppler do escroto. A graduação da varicocele se dará baseada no fato de ser visível ou palpável e durante a manobra de Valsalva ou não.
 - Grau I – palpáveis apenas com Valsalva;
 - Grau II – palpáveis em pé mesmo sem Valsalva;
 - Grau III – visíveis a olho nu.

Os graus II e III são os que trazem maior preocupação, pois podem promover real impacto da fertilidade. Trabalhos mais recentes mostram que, em mais de 50% dos casos, a varicocele será bilateral. Varicocele isolada no lado direito requer exame de imagem retroperitoneal (idealmente tomografia), para exclusão de processos neoplásicos ou obstrutivos da região retroperitoneal ipsilateral.

Exames Básicos

Espermograma

A avaliação do homem com infertilidade requer alguns exames laboratoriais básicos, e o mais importante deles é o espermograma. Para todos os pacientes devemos obter no mínimo duas coletas seminais básicas

(espermograma simples), com intervalo adequado em cada caso e com exames adicionais no sêmen decididos após o exame básico e baseados na história clínica e no exame físico.

Muita atenção para avaliar se o exame foi realizado em condições adequadas, o tempo entre coleta e o início da análise e se o exame foi transportado para ser interpretado (terceirizado). Todos esses fatores podem interferir na credulidade do exame.

Como o exame é realizado?

Para realizar o espermograma, solicita-se a abstenção da atividade sexual por um período de 48 a 72 horas. O ideal é que a coleta de sêmen seja realizada no próprio laboratório, mesmo quando muitos homens questionam se poderiam coletar em casa e levar ao laboratório. O frasco para a coleta deve ser de boca larga e de material previamente testado quanto à toxicidade para a motilidade espermática. Destaca-se, portanto, a importância da realização do espermograma em laboratório de andrologia e com rigor de qualidade. O laboratório deve seguir o protocolo detalhado da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Alguns pacientes terão dificuldade para coletar em frasco ou no laboratório, e, por tal motivo, terão de fazer o exame em ambiente domiciliar com preservativo específico para a amostra, com tempo de chegada máximo ao laboratório de 45 a 60 minutos.

Quais são os parâmetros importantes do espermograma?

O espermograma é importante para verificar, inicialmente, se o volume do esperma, o pH (acidez), a viscosidade, a cor e a liquefação do sêmen apresentam-se normais. Em seguida, determina-se o número de espermatozoides (concentração por mililitros e total) e sua motilidade, tanto do ponto de vista quantitativo quanto qualitativo. O espermograma inclui ainda a avaliação da morfologia dos espermatozoides e a determinação do número de leucócitos presentes no sêmen.

É muito importante entender de onde surgem os limites ditos como normais para os parâmetros seminais. Para tanto, em 2010, a OMS publicou o resultado da análise de aproximadamente 2.000 homens, provenientes de

oito países e com tempo necessário para engravidar suas parceiras inferior a 12 meses. Os resultados dos parâmetros seminais desses homens foram colocados em curvas de percentis, em que o valor mínimo considerado “normal” definiu o percentil 5% das curvas. Em face disso, podemos fazer a análise do seguinte exemplo: um homem que apresenta uma concentração seminal de 16 milhões/mL pode ser considerado normal, mas ao analisarmos de maneira mais crítica, o valor 16 milhões/mL significa estar praticamente na faixa de 5% ou 6% dos homens férteis avaliados em um período de um ano, ou seja, essa concentração seminal, embora considerada normal, pode despertar atenção por significar percentil baixo na curva. Além disso, vale citar que o valor 50% da curva significou concentrações próximas dos 70 milhões/mL, raciocínio válido também para a motilidade e a morfologia.

Ou seja, é fundamental que o espermograma seja avaliado por um andrologista ou urologista especialista em fertilidade, pois muitas vezes aquilo que parece ser apenas normal pode refletir um ponto dentro de uma curva de queda ou um ponto com grande potencial de melhora.

Valores considerados normais em 2010 pela OMS:

<i>Parâmetros seminais</i>	<i>OMS 2010</i>
Volume	1,5 mL
Concentração/ml	15 x 10⁶/mL
Total de espermatozoides	39 x 10⁶
Total de móveis	40%
Móveis progressivos	32% (A + B)
Vitalidade	58%
Morfologia	4%

Situações que podem alterar o espermograma

Podem apresentar alterações transitórias dos resultados pacientes em vigência de infecções virais, após exercícios físicos excessivos, excesso de tabaco ou abuso de álcool e drogas, com coleta fora do tempo de abstinência adequado, alteração ou privação importante do sono, dentre outras. Nesses casos, vale a pena propor um exame de contraprova, sempre

que possível. De qualquer forma, é fundamental a opinião de urologista especializado em reprodução humana antes de se tomarem medidas caseiras ou medicações que não possuem evidência comprovada para melhora dos resultados.

Quadro 1.7 Fatores de risco para a fertilidade masculina

Tabagismo
Álcool
Drogas ilícitas
Sobrepeso/obesidade
Histórico de infecções genitais
Exposição a toxinas
Hiperaquecimento testicular
Histórico de trauma testicular
Cirurgias pélvicas ou abdominais anteriores
Testículos que não desceram para bolsa testicular em tempo adequado ou foram fixados na bolsa tardiamente
Histórico familiar de problemas de fertilidade
Presença de doenças crônicas
Passado de quimioterapia ou radioterapia em região pélvica/testicular

Exames gerais e hormonais

Alterações endocrinológicas são extremamente raras em homens com parâmetros seminais normais. Alterações do eixo hipotálamo-hipofisário-testicular, embora infrequentes, devem ser prontamente reconhecidas e tratadas.

As indicações formais de avaliação endocrinológica no homem infértil são:

1- Espermograma alterado (em especial abaixo de 10 milhões/mL)

- 2- Sintomas de disfunção sexual – libido ou ereção**

**3- Sinais clínicos de endocrinopatias – exemplo:
ginecomastia**

Vale lembrar que alguns grupos indicam avaliação hormonal em todos os pacientes durante avaliação inicial da fertilidade. Os exames básicos necessários para esta avaliação são: dosagem de FSH e de testosterona total.

Se a testosterona total estiver reduzida, indicamos a dosagem de LH, prolactina e novamente dosagem de testosterona total e livre.

Ultrassonografia de bolsa testicular e ultrassonografia transretal

Os exames de ultrassonografia Doppler colorida da bolsa testicular e eventualmente transretal da próstata e vesículas seminais são solicitados apenas em casos selecionados.

Destaca-se que o diagnóstico de varicocele é clínico (dado exame físico, com paciente em pé e com manobra de Valsalva, se necessário), e alguns trabalhos reportam 50% de falso negativo do exame ultrassonográfico, revelando baixa sensibilidade. Além disso, é muito improvável que pacientes com varicocele clínica testem negativos ao ultrassom.

Quando solicitar ultrassom doppler escrotal?

- Para varicocele: pela ASRM e AUA apenas em casos duvidosos, e pelos Estados Unidos, em todos os casos para confirmar o exame clínico.
- Suspeita de nódulos testiculares e cistos no epidídimo.
- Como complemento do exame clínico na obtenção de medidas do volume testicular.

Quando solicitar ultrassom doppler transretal?

- Como opção de investigação nos casos de suspeita de agenesia de vesículas seminais/deferencial.

Exames Genéticos

As alterações genéticas contribuem para a infertilidade por influenciarem uma grande variedade de processos fisiológicos, incluindo a homeostase hormonal, a espermatogênese e a qualidade seminal. Dessa forma, a detecção e o entendimento das disfunções genéticas do aparelho reprodutivo masculino são essenciais para o manejo dos casais inférteis. O advento das técnicas de reprodução assistida (ART) e de novas tecnologias, como injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), permitiu que homens inférteis com alterações seminais graves superassem os mecanismos de seleção natural e produzissem embriões viáveis. Paralelamente a isso, tornou obrigatório o entendimento das bases genéticas das alterações seminais masculinas.

Embora a grande maioria das crianças concebidas por reprodução assistida sejam completamente normais, nota-se discreto aumento da prevalência de aneuploidias em seus cromossomos sexuais (0,2% a 0,6%) e de anormalidades cromossômicas autossômicas (0,07% a 0,4%). No entanto, esses dados são de difícil interpretação, pois pacientes que se beneficiam das técnicas de reprodução assistida apresentam em teoria maiores frequências de anormalidades genéticas associadas ao seu *status* de infertilidade.

O estudo das alterações do cromossomo Y compõem importantíssima área de interesse no estudo da infertilidade masculina, por conter muitos dos genes cruciais para espermatogênese e desenvolvimento das gônadas masculinas. As microdeleções no cromossomo Y são frequente causa de infertilidade masculina. São definidas pelo fato de levarem a deleções com perda de inúmeros genes, mas não com extensão suficiente para serem detectadas em métodos citogenéticos convencionais. A prevalência de microdeleções no cromossomo Y de homens oligospermicos graves gira em torno de 5%; já em azoospermicos pode alcançar 10% a 15%. No contexto da reprodução assistida, tais alterações genéticas devem sempre ser debatidas, pois as microdeleções são sempre transmitidas à prole do sexo masculino, e as taxas de fertilização e gravidez na ICSI não são afetadas pela presença de microdeleções em regiões específicas do cromossomo Y.

O aprimoramento dos testes para detecção de anomalias genéticas e polimorfismos desfavoráveis previamente à execução da ICSI é mandatório, e baseado nessa premissa, o estudo dos erros cromossômicos compõe uma importante subárea. A relação entre a genética e a infertilidade masculina

grave poderá predizer o impacto direto nos resultados da reprodução assistida.

O guia contemplará capítulo específico da genética da infertilidade masculina, e a seguir são apresentadas as indicações para investigação genética.

Exames Avançados no Sêmen

Nos capítulos subsequentes, discutiremos a fundo os exames espermáticos funcionais e avançados, dentre os quais: os exames imunológicos no sêmen, os testes de viabilidade espermática, a investigação da presença de espermatozoides na urina após ejaculação. Um capítulo especial é dedicado ao exame de índice de fragmentação de DNA espermático (IFDNA) e ao teste de aneuploidias espermáticas, conhecido como SAT ou FISH espermático.

Mesmo em casos nos quais a análise seminal convencional pode apresentar todos os parâmetros dentro da normalidade, podem-se observar, por exemplo, elevados níveis de fragmentação de DNA, corroborando a tendência moderna de que o espermograma não deverá mais realizado isoladamente na investigação do homem infértil.

Referências

- Anguiano A, Oates RD, Amos JA, Dean M, Gerrard B, Stewart C, et al. Congenital bilateral absence of the vas deferens. A primarily genital form of cystic fibrosis. *JAMA*. 1992;267:1794–1797.
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16:231–245.
- De la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod*. 2002;17:1649–1656.
- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):691–700: Erratum in *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(2):203.
- Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:152–156.
- Giwerzman A, Richthoff J, Hjollund H, Bonde JP, Jepson K, Frohm B, et al. Correlation between sperm motility and sperm chromatin structure assay parameters. *Fertil Steril*. 2003;80:1404–1412.

- Honig SC, Lipshultz LI, Jarow JP. Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. *Fertil Steril*. 1994;62:1028–1034.
- Larson-Cook KL, Brannian JD, Hansen KA, Kaspersen KM, Aamold ET, Evenson DP. Relationship between the outcomes of assisted reproductive techniques and sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril*. 2003;80:895–902.
- Lewis SE. Is sperm evaluation useful in predicting human fertility?. *Reproduction*. 2007;134:31–40.
- McCallum T, Milunsky J, Munarriz R, Carson R, Sadeghi-Nejad H, Oates R. Unilateral renal agenesis associated with congenital bilateral absence of the vas deferens: phenotypic findings and genetic considerations. *Hum Reprod*. 2001;16:282–288.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2013;99:63.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103:3.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril*. 2014;102:1556–1560.
- Pryor JL, Kent-First M, Muallem A, Van Bergen AH, Noltén WE, Meisner L, et al. Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N Engl J Med*. 1997;336:534–539.
- Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012;27:2908–2917.
- Shefi S, Turek PJ. Definition and current evaluation of subfertile men. *Int Braz J Urol*. 2006;32:385–397.
- Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril*. 2006;86:516–523.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991;6:811–816.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf; 2010.

Hábitos de Vida e Impacto na Fertilidade Masculina – Dicas Práticas

Guilherme Leme de Souza

Introdução

Há um claro consenso entre todos os profissionais que militam na especialidade da Reprodução Humana, sejam ginecologistas, urologistas, embriologistas, enfermeiros ou psicólogos, de que o denominador comum presente no acompanhamento e tratamento de todos os pacientes subférteis é a ansiedade e o desgaste. A especialidade envolve, por sua natureza, o emprego de diversas ferramentas que são utilizadas para um resultado final binário, e que em grande parte das ocasiões, não é favorável. Dessa forma, há um crescente interesse, sob o ponto de vista clínico, no impacto potencial das modificações de estilo de vida e terapias adjuntas ou alternativas no tratamento da infertilidade masculina. Sem dúvida alguma, orientar corretamente os pacientes quanto à eficácia e à segurança de tais práticas constitui parte integrante do trabalho do profissional de Reprodução Humana. Perguntas relacionadas com a influência de determinada quantidade ou frequência de consumo alcoólico, perda de peso, uso de substâncias como cafeína e suplementos fazem parte do dia a dia do consultório de Infertilidade. Há real benefício e consistência de evidências para se recomendar, prescrever ou proibir determinada medida? As modificações de hábitos e estilo de vida podem realmente melhorar o potencial fértil de um homem?

O propósito deste capítulo é revisar as principais medidas modificáveis de estilo de vida e de consumo de forma a viabilizar o aconselhamento direto ao paciente durante o atendimento clínico, com base nas mais recentes evidências disponíveis. Sem dúvida alguma, oferecer substrato científico para as modificações de estilo de vida fornece precisão e qualidade ao aconselhamento médico, incrementando não só as chances de êxito no caminho até a gestação, mas também auxiliando no fortalecimento do vínculo médico-paciente, absolutamente essencial durante as longas etapas diagnósticas e terapêuticas típicas de Reprodução Humana.

Obesidade

Praticamente endêmica em nosso meio, a obesidade é certamente fator importante no contexto da infertilidade masculina. Sabe-se que a obesidade está associada a menores níveis séricos de testosterona e LH, além de redução das contagens espermáticas e de volume seminal. O elo fisiopatológico com subfertilidade é provavelmente multifatorial, sendo os principais elementos os seguintes:

- a) Redução da pulsatilidade do hormônio liberador da gonadotrofina humana (GnRH), uma vez que o gonadotrofo é altamente dependente de um balanço calórico e nutricional adequado, perdendo eficiência em cenários tanto de carência quanto de excesso energético;
- b) Aromatização periférica aumentada, levando a um estado hiperestrogênico por conversão periférica de andrógenos em estrógenos no excessivo tecido adiposo (principalmente visceral), com supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário, com consequente estado de hipogonadismo hipogonadotrófico secundário;
- c) Excesso de panículo adiposo suprapúbico, promovendo distorção anatômica da região genital com elevação constante da temperatura testicular, maior resistência vascular ao retorno venoso, com piora da condição local e impacto direto no equilíbrio da espermatogênese.

A cirurgia metabólica, seja ela disabsortiva, restritiva ou combinada, levará, sem dúvida alguma, a inúmeros benefícios nos casos de obesidade mórbida. No entanto, esse paradigma não se aplica ao potencial fértil: paradoxalmente, notamos frequente piora no quadro seminal,

potencialmente em todos os parâmetros do espermograma, inclusive com relatos de maior ocorrência de aneuploidias espermáticas. O provável mecanismo fisiopatológico é a redução abrupta no peso corporal, com interrupção da pulsatilidade no GnRH, além dos potenciais desbalanços nutricionais advindos da disabsorção cirúrgica.

Já nos indivíduos que reduzem o peso por meio de medidas conservadoras, como a reeducação alimentar e a instituição do exercício físico aeróbico e resistido, a tendência reportada na literatura é a melhoria seminal, com incremento das contagens espermáticas, do volume seminal e dos níveis séricos de testosterona.

Aparentemente, sob o ponto de vista reprodutivo, a perda de peso pela mudança de estilo de vida parece mais benéfica do que aquela obtida por meio de cirurgia bariátrica. Não há estudos prospectivos e randomizados que permitam qualificar o aconselhamento quando a essas medidas como ferramenta terapêutica isolada efetiva. No entanto, as evidências apontam para benefício nesse sentido, e mostram que o hipogonadismo relacionado com a obesidade apresenta caráter potencialmente reversível, principalmente quando não há indicação ou necessidade de cirurgia metabólica.

Tabagismo

Diversos estudos recentes e antigos vêm mostrando associação entre tabagismo e oligo, asteno e teratozoospermia. A agressão ao potencial fértil masculino não é traduzida apenas na avaliação seminal, mas também pelos marcadores espermáticos funcionais, como a elevação dos índices de fragmentação de DNA, e aumento de atividade oxidativa. O mecanismo envolvido no impacto negativo do tabagismo é, sem dúvida, o “estresse oxidativo”, no qual a atividade pró-oxidativa suplanta a capacidade antioxidante seminal nativa, com prejuízo à fluidez da membrana lipoproteica do espermatozoide (particularmente sensível a essa lesão na peça intermediária, que contém grande parte das mitocôndrias do gameta, levando a depleção energética e disfunção de motilidade), além de hipermetilação do DNA espermático, o que dificulta sua compactação (transição histona-protaminas), gerando descontinuações do material genético, traduzido com maior fragmentação de DNA.

Assim como na obesidade, não há, até o presente momento, *trials* prospectivos e randomizados que apontem para a cessação do tabagismo como medida isolada garantidora de desfechos mais favoráveis. No entanto, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) recomenda prudentemente em suas diretrizes a descontinuação do hábito de fumar como adjuvância a homens e mulheres desejando conceber.

Álcool

Por conta da natureza sabidamente prejudicial do consumo etílico excessivo, a literatura não conta com estudos prospectivos randomizados experimentais demonstrando a relação de dose e tempo de abuso com impacto negativo na fertilidade do homem. No entanto, as evidências disponíveis apontam para duração e quantidade consumida como fatores importantes na magnitude do decréscimo da qualidade seminal. Indivíduos fazendo uso de quantidades limitadas e moderadas de álcool não parecem cursar com deterioração seminal significativa, ao contrário do que vem sendo demonstrado em etilistas crônicos. Esse último grupo cursa ainda com quadro clínico e laboratorial compatível com hipogonadismo, tanto por disfunção testicular primária, quanto por diminuição do tônus gonadotrófico.

A literatura aponta ainda que, mesmo nos indivíduos que fazem uso de álcool sem apresentar piora dos parâmetros seminais habituais, há maior incidência de abortamentos precoces quando comparados aos abstêmios. Em relatos pouco consistentes (e até mesmo anedóticos), há menção de redução nas taxas de nascidos vivos após fertilização *in vitro* (FIV) até mesmo em casais em que o homem reporta uso de álcool em doses tão baixas quanto um drinque ao dia.

Mesmo não havendo suporte de *trials* prospectivos randomizados, as evidências e o racional biológico são suficientes para que, sob o ponto de vista clínico, se recomende ao menos a redução do consumo alcóolico em indivíduos buscando gestação, seja esta natural ou medicamente assistida.

Cafeína

Dentre todos os itens relacionados com estilo de vida, o consumo de cafeína é certamente o que apresenta resultados mais conflitantes e de difícil interpretação. Enquanto alguns estudos apontam melhora de parâmetros seminais (notadamente a motilidade) entre indivíduos que consomem doses altas de cafeína (acima de seis xícaras por dia), outros não foram capazes de evidenciar nenhuma interferência. Além do uso de cafeína em um contexto de consumo, há ainda linhas que pesquisam o efeito da cafeína *in vitro*, como ferramenta adjuvante à performance laboratorial de espermatozoides que serão usados em tratamentos assistidos. No entanto, os trabalhos vêm apresentando resultados inconsistentes entre si, ora evidenciando melhora de parâmetros funcionais (como a penetração no muco cervical ou até mesmo taxas de gravidez em inseminações), ora mostrando piora de alguns desfechos em FIV, como taxas de fertilização e desenvolvimento embrionário. Ainda no âmbito laboratorial, o emprego de cafeína chegou a mostrar efeito pró-oxidante, sugerindo cautela no emprego dessa substância durante micromanipulação de gametas ou embriões.

A inconstância de dados clínicos e a falta de estudos prospectivos não permite que a cafeína faça parte do arsenal laboratorial para suplementação *in vitro* de espermatozoides. No entanto, com relação ao uso clínico, o consumo moderado (até cinco xícaras ao dia) de cafeína parece seguro à saúde reprodutiva masculina, sem que existam evidências suficientes para recomendação favorável ou contrária à sua indicação como adjuvante no quadro fértil masculino.

Suplementos, Vitaminas e Antioxidantes

O uso de suplementos nutricionais, compostos polivitamínicos ou substâncias antioxidantes é assunto controverso, e que não conta com recomendação formal definitiva por nenhum órgão ou associação médica reprodutiva até o presente momento. Algumas substâncias vêm sendo estudadas em *trials* prospectivos e randomizados, principalmente aquelas com finalidade de controle de estresse oxidativo seminal. Apesar de existirem algumas metanálises disponíveis sobre o assunto, os estudos que as compõem não permitem conclusões definitivas, de forma que o emprego destas substâncias como modalidade de alteração de estilo de vida deve ser encarado com parcimônia. O principal argumento contrário ao uso de

suplementos e antioxidantes são os potenciais danos, não só à qualidade seminal, mas à funcionalidade do gameta masculino, bem como aos desfechos embrionários e clínicos, incluindo taxas de gestação e de abortamento. No entanto, até o presente momento, a literatura não conta com estudos que tenham sido capazes de apontar maior risco em qualquer esfera, ao passo que diversos trabalhos, ainda que com baixo nível de evidência, vêm mostrando incrementos na qualidade seminal, além de impacto positivo nos resultados de gestação *in vivo* e *in vitro*.

Dentre as substâncias cuja suplementação ou emprego mostrou impacto positivo (clínico ou laboratorial) na fertilidade masculina em estudos prospectivos e randomizados, cabe destacar as seguintes:

- *Coenzima Q10*: antioxidante envolvido no transporte de elétrons da cadeia respiratória mitocondrial. Melhorias em diversos parâmetros seminais, como concentração, morfologia e motilidade, com evidências de incremento de função espermatogênica, tendo em vista a redução dos níveis de gonadotrofinas em casos de hipogonadismo hipergonadotrófico.
- *Glutathione*: componente intracelular presente em todas as estruturas somáticas, sua administração em doses de 600 mg em dias alternados mostrou melhora na motilidade e morfologia dos espermatozoides. Não há evidências substanciais com relação aos desfechos clínicos mais relevantes, no entanto.
- *L-carnitina*: composto necessário no metabolismo de ácidos graxos, além de função oxidante. Suplementação com altas doses (2 g ao dia) se relaciona com melhoria do padrão de movimentação dos espermatozoides em estudos controlados, além de apresentar impacto positivo em desfechos clínicos com taxas de gravidez em estudos menores.
- *Ômega 3*: são ácidos graxos essenciais à fisiologia humana. Apresentam correlação positiva com enzimas não habitualmente dosadas no plasma seminal, como a superóxido dismutase, reconhecida como um dos principais marcadores de atividade antioxidante. Os ácidos Ômega 3 participam ainda dos mecanismos que garantem a fluidez da membrana lipoproteica do espermatozoide. Suplementação em indivíduos portadores de alterações seminais confirmadas contribuiu, em estudos

clínicos, para a melhoria dos principais parâmetros do espermograma (concentração, motilidade e morfologia).

- **Zinco:** micronutriente não só com atividade antioxidante, mas também atuando como cofator de metaloenzimas envolvidas na transcrição gênica e síntese proteica, cruciais na espermatogênese. Em associação a folato, o zinco apresentou incremento nas contagens espermáticas, figurando em diversos estudos listados em metanálises como uma das principais substâncias no cenário da terapia antioxidante.

Referências

- Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril*. 2003;79:330–339.
- Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Taelatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013;62:457–478.
- Pasqualotto FF, Umezu FM, Salvador M, Borges E, Sobreiro BP, et al. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*. 2008;90:278–283.
- Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19:221–231.
- Sermondade N, Massin N, Boitrelle F, Pfeffer J, Eustache F, et al. Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reprod Biomed Online*. 2012;24:206–210.
- Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;12:CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub3.
- Stuppia L, Franzago M, Ballerini P, Gatta V, Antonucci I. Epigenetics and male reproduction: the consequences of paternal lifestyle on fertility, embryo development, and children lifetime health. *Clin Epigenetics*. 2015;11(7):120.
- Yao DF, Mills JN. Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian J Androl*. 2016;18:410–418.

Testes Espermáticos Avançados: Quando Solicitar e Como Interpretar

Lorena Rodrigo, PhD

Marcia Riboldi, PhD

Introdução

A infertilidade de causa masculina está presente em cerca de 10% a 15% dos homens em idade reprodutiva. Geralmente está associada à presença de parâmetros seminais alterados e pode estar sendo causada por quatro grupos de diferentes fatores:

- Fatores pré-testiculares — afetam a produção de hormônios que controlam a espermatogênese (p. ex., hipogonadismo gonadotrófico);
- Fatores testiculares — afetam o próprio processo da espermatogênese (p. ex., varicocele);
- Fatores pós-testiculares — afetam o transporte dos espermatozoides (anejaculação, ejaculação retrógrada, ejaculação prematura, obstrução ou agenesia de condutos seminais);
- Fatores espermáticos — afetam os próprios espermatozoides.

A grande maioria dos fatores que acometem a infertilidade acabam afetando também a integridade do DNA, o que tem grande importância na hora de avaliar o potencial reprodutivo, já que as informações genéticas serão passadas para a próxima geração.

Sendo assim, a realização de testes diagnósticos para avaliar a qualidade espermática pode vir a oferecer uma oportunidade aos pacientes na hora da

escolha do tratamento adequado.

Fragmentação do DNA Espermático

A análise da fragmentação do DNA do espermatozoides é um teste amplo para determinar o dano específico sobre a estrutura e a integridade da sequência de DNA no espermatozoides.

Técnicas

Diferentes técnicas avaliam aspectos e características de danos no DNA espermático, sendo esses ensaios divididos ou categorizados sob diferentes perspectivas, relacionadas com a base molecular do teste, o tipo de dano, o parâmetro ou o indicador de medida, além das técnicas de biologia molecular empregadas.

Os testes disponíveis incluem a avaliação direta de danos no DNA espermático por meio de testes como TUNEL, COMETA e ISNT; ou avaliação indireta, por FISH, SCD, SCSA e SDFA.

Testes como COMETA, ISNT e TUNEL detectam rupturas dos filamentos de DNA circulante, enquanto os testes por SCSA e SCD medem principalmente a integridade da cromatina e a susceptibilidade de desnaturação do DNA. Estes últimos avaliam as extremidades das rupturas, que podem ser de cadeia simples ou de cadeia dupla, originadas pela desnaturação do DNA. Os principais são:

- **TUNEL** está baseado na quantificação dos intervalos de quebra da cadeia de DNA que pode dar origem a fragmentos de cadeia dupla ou de cadeia simples (*nicks*). Ambos os tipos de quebra podem ser detectados pela marcação das zonas hidroxilo-terminais 3' recorrendo a nucleotídeos modificados, numa reação enzimática. A enzima responsável por esse passo é a *deoxynucleotidyl transferase* (TdT), que catalisa a polimerização de desoxirribonucleotídeos nas zonas 3' em cadeias simples ou duplas. Os espermatozoides são fixados e permeabilizados, e subsequentemente incubados em uma mistura contendo a enzima TdT e TMR-dUTP. Após a marcação, com a montagem em meio com contraste nuclear (DAPI), é possível a observação ao microscópio de fluorescência

- **COMET** é utilizado para detectar a quebra de DNA de cadeia simples ou dupla dos espermatozoides, conforme a migração por uma corrente elétrica. Nesta técnica, os espermatozoides são mergulhados em um gel de agarose e em seguida corridos por eletroforese em uma câmara durante um curto período de tempo em condições alcalinas (pH = 13) ou neutras (pH = 8,4). Além disso, as análises podem ser realizadas por meio das imagens obtidas por microscopia de fluorescência utilizando um software, sempre quando os espermatozoides forem corados com Brometo de etídio ou SYBR green, por exemplo. A distância em que os fragmentos de DNA danificado migram para a cauda do cometa depende do tamanho e das informações a respeito da cauda, que podem ser obtidas. Em resumo, os espermatozoides com maior dano no DNA apresentam uma migração aumentada.
- **SCD** (teste de dispersão da cromatina espermática) permite estabelecer a proporção de espermatozoides com DNA fragmentado no total de uma amostra analisada. Considerada a técnica mais simples e conveniente, devido ao custo/benefício, envolve o uso de microscópio de fluorescência ou microscopia de campo claro, para estimar a quantidade de dano ao DNA, avaliando a formação de um halo sob determinadas condições de desnaturação e após remoção das proteínas nucleares com o uso de uma solução de lise. Dessa forma, o ensaio é baseado no princípio segundo o qual o espermatozoide que apresenta maior quantidade de fragmentos de DNA não consegue produzir o halo característico após a desnaturação e a remoção das proteínas nucleares. As amostras são avaliadas (um mínimo de 500 espermatozoides) no âmbito de uma objetiva de 100x do microscópio, com base na produção ou não de tal halo.
- **SCSA** (análise da estrutura da cromatina do espermatozoide) utilizando as propriedades metacromáticas da laranja de acridina, esta técnica mede a susceptibilidade do DNA do espermatozoide e a desnaturação *in situ*, quantificando essa mudança metracromática de verde (espermatozoides com DNA normal) para vermelho (espermatozoides com DNA desnaturado) após o tratamento com ácido ou calor e o uso da citometria de fluxo. Dessa forma, o SCSA estima a porcentagem de dano na cromatina do esperma.

Indicações

As evidências sugerem que os danos do DNA do espermatozoide estão associados a pacientes que apresentam redução nas taxas de fertilidade. Além disso, o aumento dos níveis de danos no DNA tem sido associado a um maior risco de perda gestacional após ciclos de fertilização *in vitro* (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), além de haver evidências que sugerem uma alta relação com repetidas falhas de implantação (RIF) em tratamentos de FIV. Também são afetados pacientes com fator masculino severo (oligospermia severa, varicocele, entre outros), por apresentarem um grande aumento do estresse oxidativo que acaba causando alterações no fluxo correto da espermatogênese e, consequentemente, alterações cromossômicas embrionárias. Pacientes que fazem uso de agentes tóxicos, como tabaco e pesticidas, assim como pacientes obesos, também podem estar prejudicados.

Conduta

Inúmeras estratégias estão sendo adotadas para diminuir as taxas de dano ao DNA.

Recomendamos:

- Quando há presença de varicocele clínica, a cirurgia é a opção de escolha no tratamento que apresenta melhor resultado e pode vir a possibilitar uma gestação natural.
- A utilização de antioxidantes orais e antibióticos também deve ser considerada. Contudo, após o tratamento e a melhora nas taxas, o mais indicado é a utilização do ICSI, devido ao favorecimento para as taxas de gestação, e a discussão de eventual diagnóstico genético pré-implantacional (PGS), com a análise de aneuploidias para os 24 cromossomos.
- Também é importante o cessar do tabagismo, a perda de peso superior a 20% do atual, a retomada de atividades físicas e a melhora na qualidade de alimentos ingeridos, priorizando alimentos frescos e com menor teor de açúcar e gorduras nocivas.

FISH de Espermatozoides

A maioria dos fatores associados à infertilidade masculina apresentam algum componente genético atuando sobre o sistema reprodutor e sobre a gametogênese. As alterações genéticas que afetam a fertilidade podem estar divididas em dois tipos: anomalias cromossômicas e defeitos gênicos. A hibridização fluorescente *in situ*, conhecida como FISH, em espermatozoides, é uma técnica de análise citogenética que permite determinar a presença de alterações no número de cromossomos — aneuploidias e diploidias — nos espermatozoides, previamente ao tratamento de reprodução assistida. Desse modo, permite avaliar o risco de transmissão de anomalias cromossômicas de origem paterna à sua descendência.

Técnicas

A técnica de FISH utiliza sondas de DNA marcadas com fluoróforos, que se unem a sequências complementares presentes nos cromossomos dos espermatozoides. O uso simultâneo de várias sondas específicas para os diferentes cromossomos permite a visualização e a contagem de maneira mais rápida e fácil, possibilitando a detecção de algumas anomalias estruturais e numéricas em amostras originadas por ejaculação, testículo ou epidídimo. Em homens com cariótipo normal, os cromossomos mais frequentes analisados são aqueles cujas anomalias podem originar abortos ou o nascimento de crianças com cromossomopatias (cromossomos 13, 18, 21, X e Y; [Figura 2.1](#)). Entretanto, em homens portadores de alterações estruturais em seu cariótipo, é possível a confecção e a combinação de sondas de DNA dirigidas às regiões específicas dos cromossomos implicados na alteração, de modo que possibilite o estudo de todos os prováveis desequilíbrios cromossômicos. Estima-se que a taxa total de espermatozoides normozoospermicos aneuploides em homens com cariótipo normal gira em torno dos 6%, com uma frequência média de dissomia para os cromossomos autossomos de 0,12%, e para os cromossomos sexuais de 0,31%.

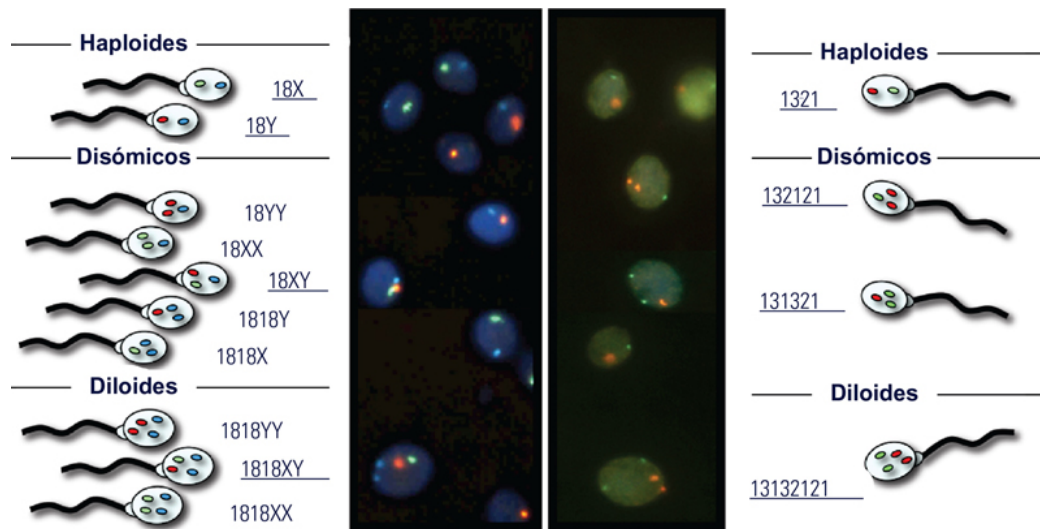


FIGURA 2.1

Indicações

Em homens portadores de **anomalias para os cromossomos sexuais**: na síndrome de Klinefelter (XXY) e em homens XYY foram encontrados resultados que determinaram a incidência de 1% a 20% de espermatozoides com alterações para os cromossomos sexuais, sendo assim, com um aumento de 1% de espermatozoides diploides. Em homens portadores de **alterações cromossômicas estruturais**, os resultados demonstram uma incidência de espermatozoides com desequilíbrio para os cromossomos implicados que pode variar de 10% a 40% em translocações robertsonianas, de 50% a 65% em translocações recíprocas e 1% a 55% em portadores de inversões. Em homens com cariótipo normal, porém que passaram por **tratamentos de quimioterapia e radioterapia**, foram observadas incidências de alterações para os cromossomos autossomos, sexuais e diploidias até cinco vezes superiores aos valores existentes pré-tratamento, voltando aos valores originais três meses após o tratamento. Casais que apresentaram **gestação prévia com cromossomopatia de origem paterna** (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter ou síndrome de Turner) têm uma incidência entre 1% e 20% de alterações cromossômicas nos espermatozoides para os cromossomos alterados.

Finalmente, diversos autores observaram uma taxa maior de espermatozoides aneuploides em homens inférteis do que na população

fértil. Além disso, os principais candidatos para solicitar o estudo de FISH dos espermatozoides são:

- Homens com **parâmetros espermáticos anormais**, tais como oligozoospermia, teratozoospermia severa, azoospermia obstrutiva ou secretora e com estudo de meiose alterada nas biopsias de testículo;
- Casais com **aborto de repetição** com causa desconhecida;
- Casais com **repetidas falhas de implantação** após a realização de técnicas de reprodução assistida.

Conduta

A presença de alterações cromossômicas nos espermatozoides pode causar problemas de infertilidade, afetando consideravelmente as taxas de gestação, implantação, aborto e incluso representa um risco genético para a descendência.

Recomendamos oferecer o aconselhamento genético ao casal que apresentar um resultado de FISH nos espermatozoides alterados.

Além disso, existem diferentes opções clínicas, conforme a severidade observada no FISH:

- Para pequenas alterações de aneuploidias ou diploidias, estaria indicado realizar diagnóstico pré-natal durante a gestação;
- Para alterações moderadas ou altas de espermatozoides anormais, diferentes autores têm proposto o diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) como uma ferramenta para aumentar as possibilidades de conseguir uma gestação saudável. Nesse sentido, o Screening de aneuploidias dos 24 cromossomos (PGS) oferece as melhores possibilidades de êxito reprodutivo nos que apresentam um fator masculino severo;
- Para aumentos extremamente altos de espermatozoides anormais, consequência de alterações da meiose, a doação de gametas seria a opção que oferece as melhores possibilidades de êxito reprodutivo.

Anticorpos Antiespermatozoides

Os anticorpos dirigidos contra antígenos de espermatozoides podem causar infertilidade. A principal causa da infertilidade de fundo imunológico é a

formação de anticorpos dirigidos contra antígenos específicos dos espermatozoides. Os anticorpos antiespermatozoides exercem efeitos heterogêneos sobre a capacidade dos espermatozoides para fertilizar.

Técnicas

A análise pode ser realizada no soro, plasma seminal ou diretamente aos espermatozoides. Os anticorpos indiretos são utilizados no teste de ELISA, e o uso de Immunobeads de maneira direta detectam a presença de imunoglobulinas (IgA e IgG) na cabeça e parte proximal da cauda dos espermatozoides considerando um possível fator de infertilidade.

Indicações

- Diagnóstico de doenças de origem imunológica, presença isolada de astenospermia ou aglutinação de espermatozoides;
- Teste pós-coito negativo;
- Infertilidade conjugal sem causa aparente;
- Fatores de risco para a formação de anticorpos, como trauma, torção, biópsia, orquite, câncer testicular e vasectomia.

Recomendamos a indicação de ICSI no tratamento de infertilidade por presença de anticorpos antiespermatozoides como fator principal da infertilidade.

Outros Testes com Aplicação Prática Menos Disseminada

Além disso, outros testes estão sendo utilizados no manejo da infertilidade masculina, mas são ainda muito recentes e com a necessidade de maiores estudos para uma correta indicação e conduta, por exemplo: dosagens de creatina quinase e análise de radicais livres de oxigênio (ROS). Procedimentos para seleção do “melhor” espermatozoide também estão sendo empregados, como a utilização de ácido hialurônico, testes de maturação da membrana do espermatozoide, avaliação apoptótica, seleção de espermatozoides por meios magnéticos, análise morfológica ampliada e,

por último, testes mais recentes que detectam a presença de papilomavírus (HPV) no sêmen.

Referências

- Antón E, Vidal F, Blanco J. Role of sperm FISH studies in the genetic reproductive advice of structural reorganization carriers. *Hum Reprod*. 2007;22:2088–2092.
- Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Meiotic behaviour of the sex chromosomes in three patients with sex chromosome anomalies (47,XXY, mosaic 46,XY/47,XXY and 47,XYY) assessed by fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod*. 2001;16:887–892.
- Chiu YH, Gaskins AJ, Williams PL, Mendiola J, Jørgensen N, Levine H, Hauser R, Swan SH, Chavarro JE. Intake of Fruits and Vegetables with Low-to-Moderate Pesticide Residues Is Positively Associated with Semen-Quality Parameters among Young Healthy Men. *J Nutr*. 2016 May;146(5):1084–1092. doi: 10.3945/jn.115.226563; Epub 2016 Apr 13.
- Cho CL, Esteves SC, Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J Androl*. 2016;18:186–193.
- Devillard F, Metzler-Guillemain C, Pelletier R, et al. Polyploidy in large-headed sperm: FISH study of three cases. *Hum Reprod*. 2002;17:1292–1298.
- Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2010 Mar;7(3):153–161. doi: 10.1038/nrur.2010.6; Epub 2010 Feb 16. Review.
- Egozcue J, Blanco J, Vidal F. Chromosome studies in human sperm nuclei using fluorescence in-situ hybridization (FISH). *Hum Reprod Update*. 1997;3:441–452: Review.
- Eskenazi B, Wyrobek AJ, Kidd SA, et al. Sperm aneuploidy in fathers of children with paternally and maternally inherited Klinefelter syndrome. *Hum Reprod*. 2002;17:576–583.
- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:691–700. *Erratum in: Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:203.
- Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1999 Apr;14(4):1039–1049.
- Henkel R, Hoogendijk CF, Bouic PJD, Kruger TF. TUNEL assay and SCSA determine different aspects of sperm DNA damage. *Andrologia*. 2010 Oct;42(5):305–313.
- Hughes CM, Lewis SE, McKelvey-Martin VJ, Thompson W. A comparison of baseline and induced DNA damage in human spermatozoa from fertile and infertile men, using a modified comet assay. *Mol Hum Reprod*. 1996 Aug;2(8):613–619.
- Lee R, Goldstein M, Ullery BW, Ehrlich J, Soares M, Razzano RA, et al. Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azoospermia. *J Urol*. 2009;181:264–269.
- Levron J, Aviram-Goldring A, Madgar I, et al. Sperm chromosome abnormalities in men with severe male factor infertility who are undergoing in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2001;76:479–484.
- Martin RH, Rademaker AW, Greene C, et al. A comparison of the frequency of sperm chromosome abnormalities in men with mild, moderate and severe oligozoospermia. *Biol Reprod*.

2003;69:535–539.

- Mateu E, Rodrigo L, Prados N, et al. High incidence of chromosomal abnormalities in large-headed and multiple-tailed spermatozoa. *J Androl*. 2006;27:6–10.
- Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Gil-Salom M, Remohí J, Fernandez JL, Sperm DNA fragmentation levels in testicular sperm samples from azoospermic males as assessed by the sperm chromatin dispersion (SCD) test. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1638–1645.
- Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, et al. The role of sperm aneuploidy as a predictor of the success of intracytoplasmic sperm injection?. *Hum Reprod*. 2008;23:240–250.
- Nijs M, De Jonge C, Cox A, Janssen M, Bosmans E, Ombelet W. Correlation between male age, WHO sperm parameters, DNA fragmentation, chromatin packing and outcome in assisted reproduction technology. *Andrologia*. 2011;43(3):174–179: Epub 2011/05/13.
- Pang MG, Hoegerman SF, Cuticchia AJ, et al. Detection of aneuploidy for chromosomes 4,6,7,8, 9,10,11,12,13,17,18,21,X and Y by fluorescence in-situ hybridization in spermatozoa from nine patients with oligoasthenoazoospermia undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1999;14:1266–1273.
- Petit FM, Frydman N, Benkhalifa M, et al. Could sperm aneuploidy rate determination be used as a predictive test before intracytoplasmic sperm injection?. *J Androl*. 2005;26:235–241.
- Rodrigo L, Mateu E, Mercader A, et al. New tools for embryo selection: comprehensive chromosome screening by array comparative genomic hybridization. *Biomed Res Int*. 2014;2014:517125.
- Rodrigo L, Peinado V, Mateu E, Remohí J, Pellicer A, Simon C, et al. Impact of different patterns of sperm chromosomal abnormalities on the chromosomal constitution of preimplantation embryos. *Fertil Steril*. 2010;94:1380–1386.
- Rodrigo L, Rubio C, Mateu E, et al. FISH on sperm to identify infertile male patients with higher aneuploidy risk. *Hum Reprod*. 2013;(28): S1:P-458.
- Rodrigo L, Rubio C, Peinado V, et al. Testicular sperm from patients with obstructive and nonobstructive azoospermia: aneuploidy risk and reproductive prognosis using testicular sperm from fertile donors as control samples. *Fertil Steril*. 2011;95:1005–1012.
- Rubio C, Buendía P, Rodrigo L, et al. Prognostic factors for preimplantation genetic screening in repeated pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*. 2009;18:687–693.
- Rubio C, Gil-Salom M, Simon C, Vidal F, Rodrigo L, Mínguez Y, et al. Incidence of sperm chromosomal abnormalities in a risk population: relationship with sperm quality and ICSI outcome. *Hum Reprod*. 2001;16:2084–2092.
- Rubio C, Rodrigo L, Pérez-Cano I, et al. FISH screening of aneuploidies in preimplantation embryos to improve IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2005;11:497–506.
- Serrate Z, Vidal F, Blanco J. Role of sperm fluorescent in situ hybridization studies in infertile patients: indications, study approach, and clinical relevance. *Fertil Steril*. 2010;93:1892–1902.
- Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol*. 2016 Apr 21; pii: S0302-2838(16)30069-0. doi: 10.1016/j.eururo.2016.04.010. [Epub ahead of print] Review.
- Silber S, Escuderto T, Lenahan K, et al. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. 2003;79:30–38.
- Tang SS, Gao H, Robinson WP, et al. An association between sex chromosomal aneuploidy in sperm and an abortus with 45,X of paternal origin: possible transmission of chromosomal abnormalities

- through ICSI. *Hum Reprod.* 2004;19:147–151.
- Zhang L, Qiu Y, Wang K, Wang Q, Tao G, Wang L. Measurement of sperm DNA fragmentation using bright-field microscopy: comparison between sperm chromatin dispersion test and terminal uridine nick-end labeling assay. *Fertil Steril.* 2010 Aug;94(3):1027–1032.
- Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic?. *SystBiolReprod Med.* 2011 Feb;57(1–2):78–85.
- Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA. damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2008;23:2663–2668.
- Zini A, Fischer MA, Sharir S, Shayegan B, Phang D, Jarvi K. Prevalence of abnormal sperm DNA denaturation in fertile and infertile men. *Urology.* 2002 Dec;60(6):1069–1072.
- Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. *J Androl.* 2009 Jun;30(3):219–229.

Varicocele em Adultos: Avaliação e Tratamento

Conrado Alvarenga

Introdução

Varicocele é a causa tratável mais comum de infertilidade masculina. Clinicamente, é definida como dilatação palpável e/ou visível das veias do plexo pampiniforme no cordão espermático. Seus efeitos deletérios são progressivos ao longo do tempo, visto que estará presente, em homens com infertilidade primária, em 35% a 40% dos casos, e nos casos de infertilidade secundária, atingirá prevalência acima de 75% dos casos, ou seja: em homens com infertilidade secundária, varicocele é a personagem principal do quadro.

Raramente é encontrada em pré-adolescentes (em adolescentes, a varicocele será abordada em capítulo específico no livro); sua prevalência aumenta com a idade, e parece estar associada inversamente ao IMC (índice de massa corpórea). Em homens portadores de varicocele e com atividade física intensa, há evidências que sugerem piora mais frequente da qualidade seminal.

Varicocele está mais presente do lado esquerdo e é mais comumente unilateral que bilateral, embora estudos mais recentes venham demonstrando frequência maior de varicocele clínica bilateral. Isso explicaria o fato de que quando o tratamento é realizado em ambos os lados a frequência de melhora nos parâmetros seminais é maior.

Diagnóstico

O diagnóstico da varicocele é feito com exame físico. O ultrassom doppler testicular é o exame padrão ouro para confirmar o diagnóstico e é utilizado apenas em casos de dúvida no exame físico (p. ex., escroto pequeno), obesos, cirurgia escrotal prévia ou hidrocele concomitante. Na prática clínica é solicitado em praticamente todos os casos, como uma maneira de confirmar o diagnóstico objetivamente. Ele será importante para detecção, por exemplo, de varicocele subclínica do lado direito, quando o paciente apresenta varicocele clínica do lado esquerdo e será tratado cirurgicamente. Além disso, será utilizado em conjunto com o ultrassom doppler de vasos renais para detecção dos casos de síndrome de *nutcracker*.

A varicocele é classificada baseada no exame físico em posição ortostática e em sala aquecida:

- Subclínica ou não palpável – apenas detectada no ultrassom doppler escrotal.
- Clínica ou palpável em repouso ou com manobra de Valsalva. Nesse caso, a varicocele clínica é dividida em três graus:
 - Palpável apenas com manobra de Valsalva;
 - Palpável em repouso, mas não visível;
 - Visível a olho nu ([Figura 3.1](#)).



FIGURA 3.1 Varicocele grau 3 ou visível a olho nu. Veja as dilatações venosas abaixo da pele. Este fenômeno é conhecido como “saco de minhocas” (Cortesia da Clínica de Dr. Conrado Alvarenga).

Varicocele Subclínica ou Não Palpável

Definida como dilatação das veias do plexo pampiniforme no cordão espermático superior a 3 mm no ultrassom doppler colorido ou a presença de refluxo venoso na manobra de Valsalva. Alguns autores propõem que o diagnóstico da varicocele não pode se basear apenas no diâmetro das veias, pois podemos detectar refluxo em veias com diâmetro inferior a 2 mm. Isso faz com que o ultrassom tenha muitos resultados falso-negativos e dificulte a comparação entre os resultados das técnicas.

O papel do refluxo na varicocele

No interior das veias, o sentido do fluxo sanguíneo deve ser sempre ascendente. Denominamos fluxo retrógrado ou refluxo quando o fluxo sanguíneo, no interior das veias dilatadas escrotais, adquire sentido oposto, voltando para o local onde se encontrava antes, no momento em que o paciente realiza a manobra de Valsalva.

Refluxos muito breves não são importantes. Quanto maior a duração do refluxo, mais provável será sua repercussão negativa no desenvolvimento dos testículos. Alguns pacientes exibem refluxo de longa duração, outros exibem refluxo persistente, e em outros ainda é espontâneo, mesmo quando deitados.

Recomendamos que a ultrassonografia avalie sempre a presença ou não de refluxo.

Relação entre Varicocele e Infertilidade Masculina

Varicocele está presente em 14% a 16% dos homens e, diante disso, temos de destacar duas mensagens muito importantes: embora seja a causa mais comum de infertilidade no homem (seguida por causas infecciosas e hormonais), correspondendo a 35% a 40% dos casos, a grande maioria dos homens (>80%) com varicocele será fértil e não necessitará de tratamento.

Embora a fisiopatologia da varicocele tenha sido exaustivamente estudada, nenhum mecanismo foi capaz de estabelecer por completo seu nexo com fertilidade. O estresse oxidativo e seus biomarcadores ou componentes (radicais livres de oxigênio – ROS) é o mecanismo mais

recente que explica a relação deletéria sobre os testículos. Aumento da temperatura escrotal (até 2,5 °C acima da temperatura ideal), hipoperfusão testicular e refluxo de metabólicos tóxicos também são outros possíveis personagens envolvidos. O motivo pelo qual alguns pacientes com varicocele se tornarão inférteis e outros não ainda é incerto, mas acredita-se que seja baseado em mecanismos adaptativos e variáveis de cada indivíduo.

Inúmeros trabalhos mostram que marcadores do estresse oxidativo (ROS) estão elevados em homens portadores de varicocele quando comparados a doadores de sêmen normais. Além disso, há correlação positiva entre grau da varicocele e os níveis de metabólicos do estresse oxidativo. Após o tratamento da varicocele, espera-se que esses níveis se reduzam.

Varicocele e Dano ao DNA Espermático

Níveis elevados de ROS não apenas afetam diretamente a membrana plasmática dos espermatozoides, mas também diretamente seu DNA. Já se sabe que homens inférteis com varicocele apresentam níveis mais elevados de dano ao DNA (*sperm DNA damage* — SDD) ou maiores índices de fragmentação do DNA (IFDNA). Além disso, até 20% dos indivíduos com varicocele apresentarão resultados normais na análise seminal padrão, mas irão apresentar elevado IFDNA espermático.

Níveis elevados de IFDNA se associam negativamente a diversos parâmetros: piora da morfologia dos espermatozoides e menores taxas de fertilização e implantação embrionária, mas principalmente aumentam de duas a três vezes as chances de abortamento. Esse exame pode ser solicitado juntamente com a análise seminal padrão ou como exame complementar após um resultado desfavorável de análise seminal.

Estudos recentes comprovam redução nos índices de fragmentação de DNA espermático entre 3 e 6 meses após correção cirúrgica da varicocele.

Recomendamos que todo paciente com varicocele, principalmente nos casos bilaterais ou grau 2/3, tenha a análise da integridade do DNA espermático (IFDNA) como teste complementar ao espermograma padrão. Além disso, casais inférteis com homens submetidos à cirurgia para varicocele e elevado IFDNA devem aguardar de 3 a 6 meses para tentar a gravidez natural.

Varicocele e Casais em Fertilização *In Vitro*

Para casais cujos parceiros apresentem varicocele e que estão em tratamento de fertilização *in vitro* (FIV), inseminação intrauterina (IIU) ou que já tiveram falha de tratamento de reprodução humana anterior, recomendamos que o homem seja investigado com exame de IFDNA espermático e, caso os níveis não estejam dentro do adequado, o tratamento de FIV ou IIU deva ser postergado (por 3 a 6 meses), e o homem tratado para que haja redução nos níveis de IFDNA, inclusive com eventual tratamento da varicocele.

Varicocele e Azoospermia Não Obstrutiva (NOA)

Homens com azoospermia não obstrutiva e varicocele merecem atenção especial. Azoospermia é definida como ausência completa de espermatozoides no sêmen. Está presente em 1% dos homens da população geral e em cerca de 15% dos homens inférteis.

Com o advento das técnicas de reprodução assistida, a relação entre azoospermia e varicocele vem se mostrando mais significativa, já que qualquer melhora na função testicular em homens que serão submetidos a procedimentos de captação de espermatozoides será muito importante. Além disso, já existem inúmeros trabalhos comprovando o ressurgimento de espermatozoides no ejaculado de homens operados de varicocele clínica anteriormente diagnosticados com azoospermia não obstrutiva. O maior deles, uma metanálise com mais de 200 homens tratados cirurgicamente de varicocele clínica e azoospermia, mostrou após 13 meses que 39% deles apresentavam espermatozoides móveis no ejaculado. Estima-se uma chance média de 25% a 30% de isso ocorrer quando esses pacientes são operados.

Recomenda-se a imediata criopreservação de sêmen nesses casos, já que a melhora pode não ser sustentada em todos *eles*.

Sabendo da importância da biópsia testicular como importante fator preditivo de sucesso de retorno de ejaculação após a cirurgia de varicocele em NOA, recomendamos a realização concomitante de biópsia testicular no

mesmo momento da cirurgia de varicocele. Baseados no resultado da biópsia testicular podemos predizer, como regra geral, que:

Em pacientes com parada de maturação ou hipoespermatogênese na histologia testicular é maior a chance de se obter espermatozoides no ejaculado após a cirurgia de varicocele, quando comparados com pacientes cujo padrão testicular é síndrome de *Sertoli-cell-only*.

Tratamentos: Modalidades e Resultados

A recomendação atual é de que o tratamento cirúrgico seja indicado para casais com infertilidade comprovada, homens com varicocele clínica acompanhada de alterações seminais e/ou aumento do índice de fragmentação de DNA, ou ainda homens com varicocele clínica em um dos lados acompanhado de varicocele subclínica do lado contralateral.

Antes do tratamento cirúrgico recomendam-se duas análises seminais, idealmente com processamento seminal, dosagem de FSH (hormônio folículo-estimulante) e testosterona total. Caso haja alterações no FSH e/ou testosterona, procede-se à investigação hormonal completa.

Volume testicular reduzido no pré-operatório e elevação nos níveis de FSH são fatores preditores negativos de melhora seminal no pós-operatório.

A técnica cirúrgica ideal é aquela que interromperá o fluxo venoso em todas as veias varicosas espermáticas internas e externas, com preservação da(s) artéria (s) cremastérica (s) e dos vasos linfáticos. A técnica microcirúrgica subinguinal é a que mostra os melhores resultados e menores índices de recidiva.

A via aberta (seja com ou sem magnificação) permite a ligadura das veias espermáticas internas e externas, enquanto a via laparoscópica permite a ligadura apenas das veias internas. Na via laparoscópica, por exemplo, a veia pudenda externa causa comum de recidiva da varicocele, nunca pode ser acessada. Por tal motivo, as taxas de recidiva na via laparoscópica chegam a 5%, maiores que na via subinguinal (2%).

Recomenda-se atualmente como melhor opção de tratamento cirúrgico a técnica subinguinal microcirúrgica (com magnificação).

A seguir, algumas imagens e esquemas do tratamento microcirúrgico da varicocele pela técnica subinguinal microcirúrgica: ([Figuras 3.2, 3.3, 3.4](#))



FIGURA 3.2 Aspecto cirúrgico do cordão espermático evidenciando veias dilatadas dentro e fora do cordão inguinal.



FIGURA 3.3 Desenho esquemático da visão externa do cordão mostrando as veias espermáticas externas.

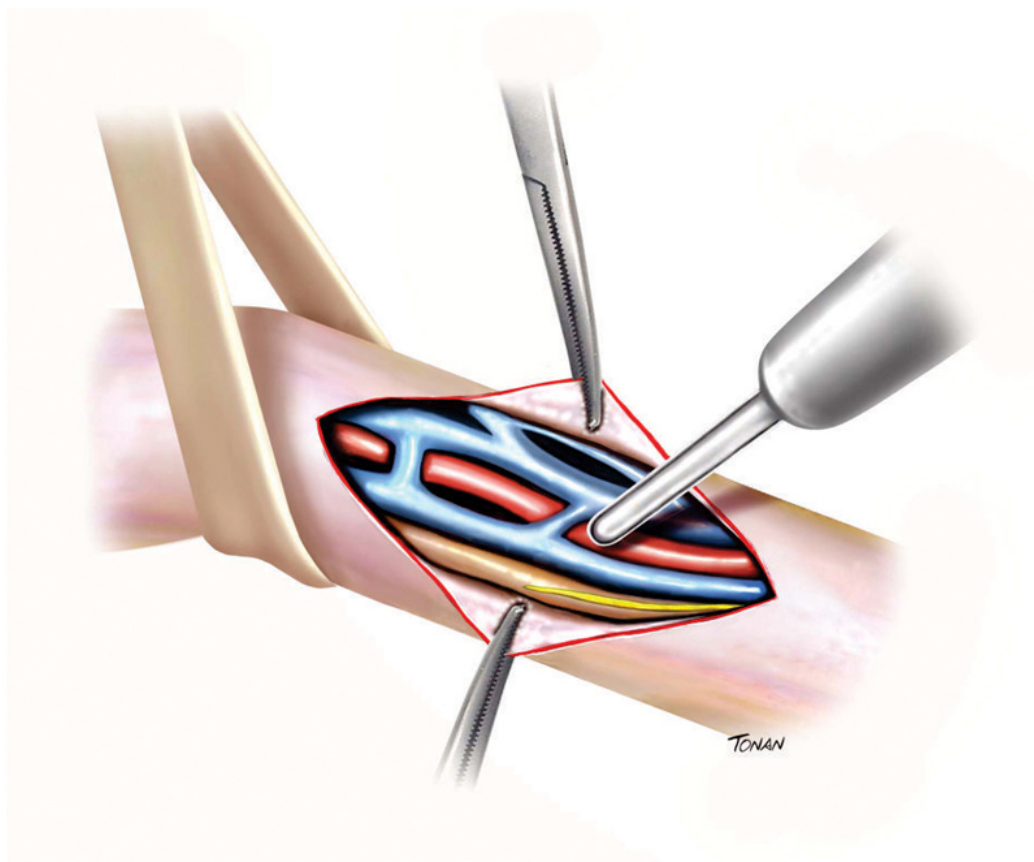


FIGURA 3.4 Desenho esquemático do cordão espermático aberto, com o músculo cremaster reparado nas pinças e imagem das veias, artéria (sendo identificada com doppler intraoperatório) e linfáticos – visão no microscópio.

Resultados do Tratamento de Varicocele

Inúmeros estudos demonstram melhora em um ou mais parâmetros espermáticos em 65% a 70% dos homens operados de varicocele. O tempo médio de melhora espermática é de aproximadamente 5 meses, e o pico de gravidez após o tratamento de 7 meses. A literatura atual não identifica todas as exatas razões de alguns homens não melhorarem após o tratamento. Sabe-se que homens com varicocele grau 3 e/ou bilateral são os que mais se beneficiam do tratamento.

Além disso, a varicocelectomia microcirúrgica pode reduzir comprovadamente os níveis do índice de fragmentação espermático.

Recomendações Finais

- O exame físico em posição ortostática com ou sem manobra de Valsalva é suficiente para diagnóstico.
- A indicação de tratamento em adolescentes se dá quando temos sinais objetivos de sofrimento testicular ipsilateral à varicocele, como perda do volume testicular progressivo ou parada do desenvolvimento testicular.
- As indicações de tratamento em homens com desejo reprodutivo são: varicocele clínica com período de tentativa para gravidez superior a um ano e/ou presença de alterações no espermograma e/ou elevado índice de fragmentação de DNA espermático.
- A evidência mais atual revela que a técnica microcirúrgica subinguinal é a mais efetiva, em termos de taxas de sucesso, recidiva e custo/benefício, quando comparada com a técnica laparoscópica e/ou com embolização.

Referências

- Allamaneni SS, Naughton CK, Sharma RK, Thomas Jr AJ, Agarwal A. Increased seminal reactive oxygen species levels in patients with varicoceles correlate with varicocele grade but not with testis size. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1684–1686.
- Blumer CG, Restelli AE, Giudice PT, Soler TB, Fraietta R, Nichi M, Bertolla RP, Cedenho AP. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress. *BJU Int*. 2012 Jan;109(2):259–265.
- Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl*. 2009 Jan-Feb;30(1):33–40.
- Cervellione RM, Cervato G, Zampieri N, Corroppolo M, Camoglio F, Cestaro B, Ottolenghi A. Effect of varicocelectomy on the plasma oxidative stress parameters. *J Pediatr Surg*. 2006 Feb;41(2):403–406.
- Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocelectomy. *Fertil Steril*. 1992 Apr;57(4):854–857.
- Di Luigi L, Gentile V, Pigozzi F, Parisi A, Giannetti D, Romanelli F. Physical activity as a possible aggravating factor for athletes with varicocele: impact on the semen profile. *Hum Reprod*. 2001 Jun;16(6):1180–1184.
- Ding H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2012 Nov;110(10):1536–1542.
- Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. - An update on the clinical assessment of the infertile male. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):691–700.

- French DB, Desai NR, Agarwal A. Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment?. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Jun;20(3):269–274.
- Gonda Jr RL, Karo JJ, Forte RA, O'Donnell KT. Diagnosis of subclinical varicocele in infertility. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Jan;148(1):71–75.
- Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril*. 1993 Mar;59(3):613–616.
- Jarow J, Coburn M, Sigman M. Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. *Urology*. 1996 Jan;47(1):73–76.
- Liguori G, Trombetta C, Garaffa G, Bucci S, Gattuccio I, Salamè L, Belgrano E. Color Doppler ultrasound investigation of varicocele. *World J Urol*. 2004 Nov;22(5):378–381: Epub 2004 Aug 18.
- Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, Agarwal R, Short RA, Benoff S, Thomas Jr AJ. Reassessing the value of varicolectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):639–648: Epub 2007 Apr 16.
- Nielsen ME, Zderic S, Freedland SJ, Jarow JP. Insight on pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and body mass index. *Urology*. 2006 Aug;68(2):392–396.
- Pilatz A, Altinkilic B, Köhler E, Marconi M, Weidner W. Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele?. *World J Urol*. 2011 Oct;29(5):645–650.
- Ricardo Miyaoka and Sandro C. Esteves. A Critical Appraisal on the Role of Varicocele in Male Infertility. *Adv Urol*. 2012; 2012: 597495.
- Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicolectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol*. 2010 Jan;183(1):270–274.
- Smith R, Kaune H, Parodi D, Madariaga M, Rios R, Morales I, Castro A. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. *Hum Reprod*. 2006 Apr;21(4):986–993: Epub 2005 Dec 16.
- Stahl P, Schlegel PN. Standardization and documentation of varicocele evaluation. *Curr Opin Urol*. 2011 Nov;21(6):500–505. doi: 10.1097/MOU.0b013e32834b8698.
- Steckel J, Dicker AP, Goldstein M. Relationship between varicocele size and response to varicolectomy. *J Urol*. 1993 Apr;149(4):769–771.
- Weedin JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *J Urol*. 2010 Jun;183(6):2309–2315.
- WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5th Ed. Geneva WHOP – 2010.

Varicocele em Pré-púberes e Adolescentes: Condutas Práticas

Daniel Suslik Zylbersztejn

Introdução

A varicocele é reconhecida clinicamente como a doença mais relacionada com a infertilidade masculina. A literatura científica há muitos anos já comprovou que cerca de 40% dos homens com infertilidade primária apresentam a varicocele como a principal causa da perda de potencial fértil. E naqueles homens que, por sua vez, já têm filhos, mas que apresentam dificuldade para engravidar novamente suas parceiras (infertilidade secundária), a varicocele é responsável por até 80% dos casos. Com esses números, a varicocele torna-se a doença mais importante geradora de infertilidade masculina. Somada a essas relevantes informações, a prevalência da varicocele na população masculina pode chegar até 25%, segundo estudos epidemiológicos mais recentes, número superior aos 15% classicamente descritos na literatura. Estima-se ainda que cerca de 20% dos homens com varicocele clínica terão infertilidade comprovada, enquanto o restante (80%) não terá dificuldades para engravidar suas parceiras. Portanto, é importante ressaltar que, embora a varicocele seja bastante prevalente na população, a grande maioria dos homens acometidos terão uma espermatogênese compatível com a reprodução natural. Entretanto, devido à alta prevalência dessa doença na população masculina, existirá um universo significativo de homens que terão a fertilidade afetada pela presença de varizes escrotais. Embora o surgimento da varicocele não possa ser evitado, ela se caracteriza por ser de fácil diagnóstico clínico e passível

de correção cirúrgica, gerando um potencial para melhora da quantidade e da qualidade da espermatogênese.

Etiologia

A varicocele apresenta duas importantes características que estão diretamente relacionadas com a fisiopatogenia e ao dano testicular gerado. A primeira é o surgimento da dilatação das veias com presença de refluxo sanguíneo no período peripubertal, sendo de raro diagnóstico em meninos pré-púberes, abaixo de 10 anos. A segunda característica relevante dessa doença é o fato de ser tempo-dependente, ou seja: quanto maior o tempo de doença ativa, maior a probabilidade de gerar dano ao testículo e à espermatogênese. Essas duas características são fundamentais para que o diagnóstico seja feito com precocidade, de preferência ainda na adolescência, evitando que o tempo longo de presença ativa da doença traga danos irreversíveis para o potencial de fertilidade na vida adulta.

Definida como uma dilatação anormal das veias do plexo pampiniforme e com presença de refluxo venoso, a varicocele costuma ser descrita como bilateralmente em até 70% dos casos, embora por uma questão anatômica o lado esquerdo seja mais proeminente e, dessa forma, mais facilmente diagnosticado. Alguns estudos tentam comprovar o aparecimento da varicocele como uma doença geneticamente herdada, especialmente pela presença de dilatação das veias testiculares em parentes de primeiro grau de homens comprovadamente com a doença.

Fisiopatologia

Existem diversas teorias sobre quais mecanismos pelos quais a varicocele acarretaria prejuízo à espermatogênese, entre eles: refluxo retrógrado de metabólitos tóxicos provenientes das veias adrenais e renais, disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, estase venosa e aumento da temperatura testicular. Entre estas, o aumento de temperatura intratesticular, com a consequente presença de estresse oxidativo, é o mecanismo atualmente mais aceito para explicar as alterações vistas na espermatogênese.

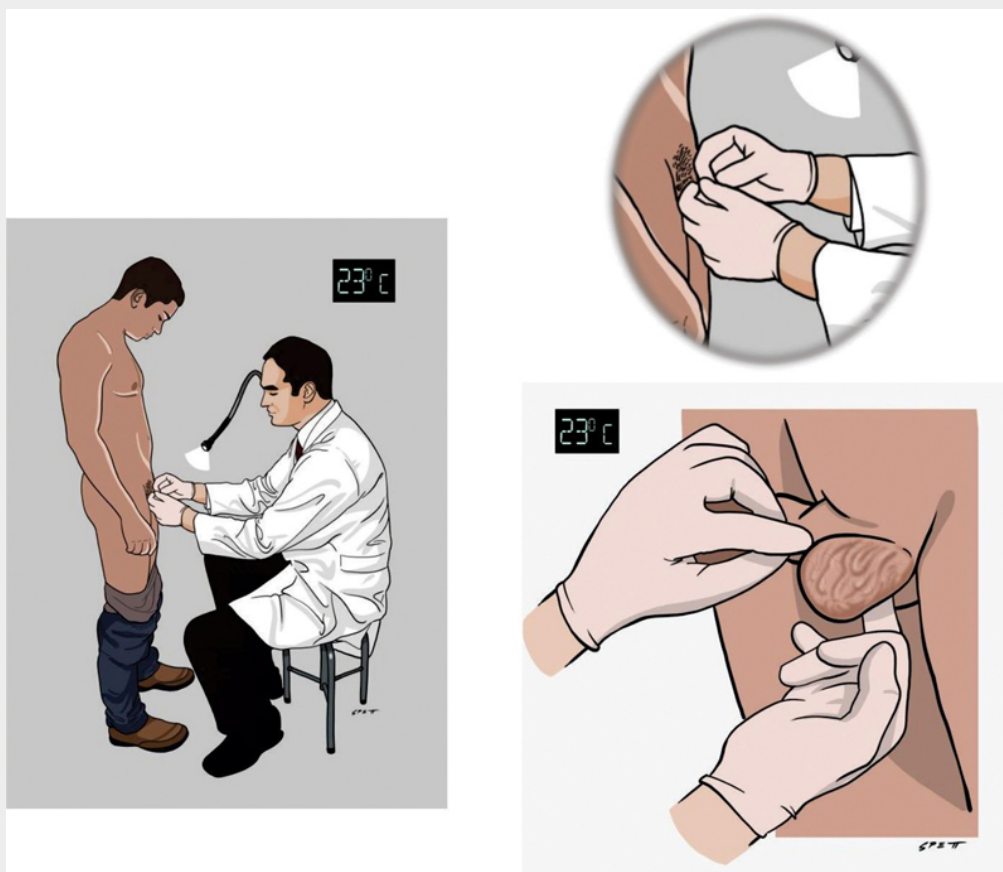
Para manter sua homeostasia, o testículo necessita estar sempre a uma temperatura 2-3°C abaixo da temperatura corpórea normal. A dilatação das veias e o refluxo existente nelas promovem um aumento crônico dessa temperatura por perda do mecanismo de contracorrente, o qual resfria o sangue arterial ao chegar no testículo, como a serpentina de um barril de chope faz com que o líquido esteja na temperatura certa ao sair para o copo. O sangue da artéria testicular, ao passar de forma enovelada pelo plexo pampiniforme, funcionaria de uma forma análoga ao chope quente passando pela serpentina e sendo resfriado ao longo do trajeto. Na ocorrência da varicocele, esse mecanismo de redução de temperatura pela troca de calor deixa de ocorrer. O aumento da temperatura de uma forma crônica gera, por sua vez, um aumento de todo o metabolismo celular, acarretando um quadro constante de hipóxia por ausência de uma oferta maior de suprimento de oxigênio. Dessa forma, a produção de radicais livres torna-se maior do que a capacidade antioxidante existente no testículo e no plasma seminal, gerando efeito deletério celular mais conhecido como estresse oxidativo. O aumento da peroxidação lipídica na membrana do espermatozoide (ocasionando uma perda da fluidez e alteração da permeabilidade), redução na motilidade, prejuízo da reação do acrossoma, diminuição da atividade mitocondrial, aumento na fragmentação de DNA e aumento da apoptose celular são os principais efeitos negativos gerados pela varicocele no espermatozoide em todos os níveis da espermiogênese. Em última análise, todas as alterações trazem uma redução do potencial de fertilidade e, em muitas vezes, instala-se o quadro de infertilidade masculina.

Diagnóstico

Após o melhor entendimento da epidemiologia e da fisiopatologia da varicocele, o ideal é que o diagnóstico clínico seja realizado ainda no período da adolescência ou adulto jovem. Dessa forma, ocorreria uma detecção precoce da doença e, para os casos selecionados, a indicação da correção cirúrgica com o objetivo de evitar a instalação ou a reversão de um quadro de infertilidade. A inspeção e a palpação da bolsa testicular (com e sem manobra de Valsalva) realizados em uma sala com temperatura adequada ($>22^{\circ}\text{C}$ e $<25^{\circ}\text{C}$), com o médico confortavelmente sentado e com

o adolescente em posição supina são o suficiente para a correta detecção da varicocele e seus diferentes graus (Quadros 4.1 e 4.2).

Quadro 4.1 Diagnóstico – exame físico.



Quadro 4.2 Graus da varicocele e relevância clínica

Classificação	Diagnóstico	Relevância Clínica
Subclínica	Ultrassom doppler colorido	Não
Grau I	Não visível. Palpável apenas com a manobra de valsalva	Não
Grau II	Não visível. Palpável sem a necessidade de manobra valsalva	Sim
Grau III	Visível e palpável sem a necessidade de manobra valsalva	Sim

O exame de ultrassom de bolsa testicular com doppler colorido, habitualmente solicitado para a grande maioria dos pacientes, deveria ser realizado apenas nos casos de dúvida diagnóstica ou na impossibilidade de palpação da bolsa testicular, como na presença de hidrocele.

A aferição do volume testicular pelo orquidômetro de Prader ou até mesmo pela realização de ultrassom de bolsa testicular é uma importante etapa do exame físico em adolescentes com a presença de varicocele clínica, visto que o desenvolvimento dos testículos fornece uma importante contribuição para o manejo desta doença.

Avaliação dos Efeitos da Varicocele no Potencial Reprodutivo

Enquanto o espermograma no homem adulto assume papel de fundamental importância para a indicação de cirurgia de correção de varicocele, o mesmo não se aplica na avaliação do adolescente. A imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-testículo no período da adolescência torna a análise seminal um exame pouco confiável. Se até hoje não sabemos definir quem é o verdadeiro homem adulto fértil pelo espermograma, o que se pode dizer então de uma análise seminal de um adolescente em plena transformação hormonal, ainda com a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal?

Embora há muitos anos haja o conhecimento de que o surgimento da varicocele ocorre no período peripubertal, a comunidade científica voltou seus estudos com mais atenção para o homem adulto e a capacidade de reversão do potencial fértil perdido. Poucos grupos se dedicaram ao estudo

da varicocele na adolescência, seus efeitos e o valor do tratamento precoce na prevenção da perda de fertilidade futura.

No final dos anos 1990, Cedenho et al. foram os primeiros autores a publicarem o impacto negativo da varicocele no potencial reprodutivo do adolescente ao demonstrarem um prejuízo na ligação do espermatozoide na zona pelúcida. Na sequência desse estudo, o mesmo grupo, liderado por Mori et al., ao estudar 360 adolescentes, demonstrou o impacto negativo da varicocele clínica tanto no volume testicular quanto na qualidade seminal. Ao analisar o grupo com varicocele grau III, o estudo mostrou uma redução significativa do número de espermatozoides móveis do ejaculado.

Novos conceitos de avaliação da varicocele em adolescentes foram surgindo, como a realização de um exame físico anual de adolescentes para a detecção de varicocele clínica e a aferição do volume testicular por meio de orquidômetro de Prader ou ultrassom de bolsa testicular. Essas simples medidas não invasivas, realizadas em um consultório médico, passaram a assumir importante função tanto para a avaliação do dano testicular quanto para a indicação de correção cirúrgica de varicocele.

Recomenda-se hoje: adolescentes com varicocele clínica (grau II e III) e redução do volume testicular ipsilateral com diferença acima de 20% em relação ao testículo contralateral apresentam indicação formal para a correção cirúrgica, preferencialmente pela técnica de Marmar. Estudos mostram que a recuperação do volume testicular afetado pela varicocele pode ser esperada em até 80% dos adolescentes submetidos à varicocelectomia microcirúrgica, em um efeito denominado *catch-up growth*. Além da recuperação quantitativa, estudos recentes demonstraram que a correção cirúrgica tem a capacidade de recuperar a integridade do DNA e a atividade mitocondrial, melhorando a qualidade da função espermática.

O encaminhamento do adolescente masculino para uma avaliação médica, entretanto, acaba esbarrando na ausência de cultura dos pais em levá-lo para uma avaliação de saúde geral com um urologista, em contraponto à atitude de meninas adolescentes, que comumente são encaminhadas ao ginecologista assim que entram na puberdade. Somada à comum ausência de sinais ou sintomas da presença de varicocele no adolescente, essa doença pode passar anos sem ser diagnosticada, levando o homem adulto a procurar ajuda especializada em infertilidade conjugal por

apresentar alterações importantes no espermograma. Em muitos casos, a correção cirúrgica de varicocele não apresenta mais o potencial de normalização quantitativa da espermatogênese, restando as técnicas de reprodução assistida como único meio de adquirir uma gravidez com suas parceiras.

O último consenso da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (American Society for Reproductive Medicine – ASRM) sobre varicocele, datado de 2014, explica de uma maneira objetiva como realizar a avaliação e a indicação da correção cirúrgica de varicocele em adolescentes (Figura 4.1). Importante ainda sempre atentar ao grau existente de desenvolvimento sexual de Tanner no adolescente durante o exame físico, pois quando o estágio é IV ou V, pode-se inferir que já existe uma maturação hormonal suficiente para acreditar na veracidade do resultado da análise seminal.

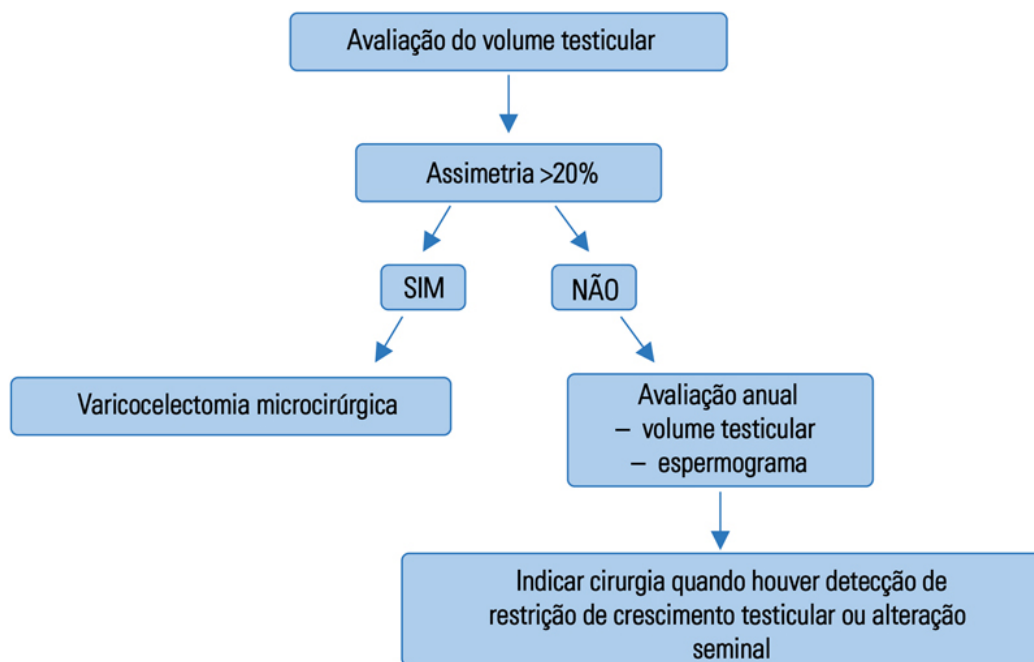


FIGURA 4.1 Fluxograma de Indicação de Varicocelectomia no Adolescente.

Tratamento

O objetivo da correção cirúrgica da varicocele é a ligadura das veias testiculares varicosas, porém com a preservação dos vasos linfáticos, da artéria espermática interna e de todo o compartimento posterior do cordão espermático, compreendendo vaso deferente, artéria e veia deferenciais. **A técnica cirúrgica mais indicada para a correção da varicocele clínica é a subinguinal com uso de microscópio cirúrgico, também conhecida como a técnica de Marmar, em reconhecimento ao seu criador Dr. Joel L. Marmar.** Esta é a técnica preferencialmente utilizada por urologistas especializados em infertilidade masculina, mesmo sendo considerada uma cirurgia difícil, pois necessita de conhecimento e prática em microcirurgia. Como resultado, a taxa de recorrência com o uso dessa abordagem é de cerca de 1%, com apenas 0,44% de formação de hidrocele e mais segurança para a preservação da artéria testicular. Outras técnicas cirúrgicas são utilizadas, mas sem a mesma efetividade da microcirurgia à Marmar. Técnicas como a videolaparoscopia, a retroperitoneal de Palomo, a inguinal de Ivanissevich e a embolização da veia gonadal interna com agentes esclerosantes são outras formas de correção de varicocele passíveis de serem utilizadas, porém sem a mesma efetividade do tratamento considerado padrão-ouro de Marmar.

Conclusão

Nos últimos 20 anos, a ciência evoluiu muito quanto ao melhor entendimento dos mecanismos de ação da varicocele na espermatogênese e suas consequências nefastas ao potencial de fertilidade. Entretanto, pouco se avançou quanto à efetividade do tratamento da varicocele, especialmente no melhor momento da indicação cirúrgica para correção da varicocele em adolescentes. A indicação da varicocelectomia à Marmar em adolescentes ainda se baseia na comprovação do dano à espermatogênese (observada pela piora do exame de análise seminal) ou na evidência de assimetria testicular.

Quando indicamos a cirurgia para o adolescente, o médico está embasado, portanto, no dano já estabelecido à espermatogênese. Nesse momento não existe ainda uma indicação cirúrgica precisa para aqueles adolescentes que têm varicocele, mas que ainda não apresentaram prejuízo à espermatogênese. Isso ocorre devido à

incapacidade do urologista em discernir clinicamente qual adolescente com varicocele grau II ou III irá realmente apresentar restrição ao crescimento testicular ou piora da análise seminal no futuro. Caso esse conhecimento fosse uma realidade, o adolescente poderia ser submetido à correção cirúrgica com precocidade, evitando, assim, a instalação do dano à espermatogênese.

Em face dessa dificuldade, novas abordagens científicas estão sendo utilizadas para que se possa entender qual adolescente com varicocele clínica irá desenvolver um quadro de infertilidade no futuro e, portanto, se beneficiaria de uma indicação de correção cirúrgica precoce. Por ser o plasma seminal rico em proteínas, uma nova técnica tem se destacado, conhecida como proteômica. A pesquisa de um marcador proteico no plasma seminal, indicador precoce de prejuízo à espermatogênese, possibilitaria a indicação da correção de varicocele antes que a sua expressão clínica seja observada no espermograma ou na redução no volume do testículo afetado. A descoberta de um possível marcador específico poderia, no futuro, ser utilizada em exames laboratoriais e fazer parte da avaliação clínica em adolescentes com varicocele. Vários pesquisadores têm se destacado na procura de marcadores proteicos relacionados com a homeostase da espermatogênese. Muito provavelmente, em um futuro próximo, a avaliação clássica da varicocele com espermograma e volume testicular poderá ser acompanhada de estudos de genômica e proteômica para a melhor caracterização das proteínas do plasma seminal, auxiliando na escolha do adolescente que poderá se beneficiar de uma cirurgia precoce de varicocelectomia.

Referências

- Agarwal A, Bertolla RP, Samanta L. Sperm proteomics: potential impact on male infertility treatment. *Expert Rev Proteomics*. 2016;13(3):285–296.
- Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology*. 2009 Mar;73(3):461–469.
- Al Bakri A, Lo K, Grober E, Cassidy D, Cardoso JP, Jarvi K. Time for improvement in semen parameters after varicocelectomy. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):227–231.
- Belardin LB, Del Giudice PT, Camargo M, Intasqui P, Antoniassi MP, Bertolla RP, et al. Alterations in the proliferative/apoptotic equilibrium in semen of adolescents with varicocele. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Sep 14.

- Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl.* 2009 Jan-Feb;30(1):33–40.
- Cedenho AP, Spaine DM, Barradas V, Srougi M, Oehninger S. Adolescents with varicocele have an impaired sperm-zona pellucida binding capacity. *Fertil Steril.* 2002 Dec;78(6):1339–1340.
- Chu DI, Zderic SA, Shukla AR, Srinivasan AK, Tasian GE, Weiss DA, et al. Does varicocelectomy improve semen analysis outcomes in adolescents without testicular asymmetry?. *J Pediatr Urol.* 2016 Oct 26.
- Dahl EV, Herrick JF. A vascular mechanism for maintaining testicular temperature by counter-current exchange. *Surg Gynecol Obstet.* 1959 Jun;108(6):697–705.
- Del Giudice PT, Belardin LB, Camargo M, Zylbersztejn DS, Carvalho VM, Cardozo KH, et al. Determination of testicular function in adolescents with varicocoele - a proteomics approach. *Andrology.* 2016 May;4(3):447–455.
- Del Giudice PT, da Silva BF, Lo Turco EG, Fraietta R, Spaine DM, Santos LF, et al. Changes in the seminal plasma proteome of adolescents before and after varicocelectomy. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):667–672.
- Dubin L, Amelar R. The varicocele and infertility. In: Amelar RD, Dubin L, Walsh PC, eds. Male infertility. Philadelphia, PA: Saunders; 1977.
- Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gornish M. Varicocele: a bilateral disease. *Fertil Steril.* 2004 Feb;81(2):424–429.
- Kass EJ, Stork BR, Steinert BW. Varicocele in adolescence induces left and right testicular volume loss. *BJU Int.* 2001 Apr;87(6):499–501.
- Marmar JL. What proteomic analysis of semen can tell us?. *Fertil Steril.* 2012 Nov;29.
- Mori MM, Bertolla RP, Fraietta R, Ortiz V, Cedenho AP. Does varicocele grade determine extent of alteration to spermatogenesis in adolescents?. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5):1769–1773.
- Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014 Dec;102(6):1556–1560.
- Roque M, Esteves SC. A systematic review of clinical practice guidelines and best practice statements for the diagnosis and management of varicocele in children and adolescents. *Asian J Androl.* 2016 Mar-Apr;18(2):262–268.
- Sharma RK, Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology.* 1996 Dec;48(6):835–850.
- Zylbersztejn DS, Andreoni C, Del Giudice PT, Spaine DM, Borsari L, Souza GH, et al. Proteomic analysis of seminal plasma in adolescents with and without varicocele. *Fertil Steril.* 2012 Oct 1.

Genética e Infertilidade Masculina: Manejo Prático

Conrado Alvarenga

David Schlensinger

Flavia Pinheiro Zanotto

Introdução

A infertilidade masculina afeta por volta de 7% dos homens, sendo considerada uma desordem de origem heterogênea, que pode ser causada por fatores genéticos, ambientais ou ambos. São mais de 2.000 genes envolvidos na espermatogênese, mas menos de 0,01% desses genes foram avaliados. Além disso, pelo menos 15% dos casos de infertilidade masculina são de origem genética.

As alterações genéticas contribuem para a infertilidade por influenciarem uma grande variedade de processos fisiológicos, incluindo a homeostase hormonal, espermatogênese e a qualidade seminal. Dessa forma, o melhor entendimento das bases genéticas da falência reprodutiva é essencial para o correto manejo dos casais inférteis. Considerado um dos transtornos mais desconcertantes da medicina reprodutiva, a infertilidade masculina vem aumentando nas últimas décadas.

A infertilidade genética mais comum em homens inclui:

- Alterações cromossômicas em geral.
- Microdeleções no cromossomo Y (MDCY), neste caso poligênicas.

- Mutações em um único gene ou pontuais, como aquela causada por fibrose cística.
- Desordens endócrinas de origem genética.
- Desordens epigenéticas.

Com o advento da reprodução assistida (RA) e do avanço na área de infertilidade por meio da técnica da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), houve maior possibilidade de transmissão dos caracteres relacionados com infertilidade para os embriões gerados por reprodução assistida. De fato, houve um aumento da prevalência de aneuploidias em cromossomos sexuais (0,2% a 0,6%) e de anormalidades cromossômicas autossômicas (0,07% a 0,4%) nos embriões oriundos de reprodução assistida.

A seguir, serão descritas as alterações genéticas mais comuns que levam à infertilidade masculina. A [Tabela 5.1](#) compara e resume as anomalias genéticas mais comuns discutidas aqui.

Tabela 5.1

Resumo das principais alterações genéticas associadas a infertilidade masculina e sua prevalência de maneira geral

Alterações genéticas	Fenótipo	Prevalência %
Aberrações cromossômicas	Azoospermia a normozoospermia	2-10
Erros no número de cromossomos		
Síndrome de Klinefelter	Azoospermia a oligospermia grave	5-10 azoospermicos 2-5% (oligospermia)
Outros cromossomos sexuais	Azoospermia a normozoospermia	0,1-0,2%
Erros na estrutura dos cromossomos		
1. Translocações Robertsonianas	Azoospermia a oligospermia grave	0,5-1%
2. Translocações recíprocas	Azoospermia a oligospermia grave	0,5-1%
Microdeleções no cromossomo Y		
1. Deleção AZFa	Azoospermia, <i>Sertoli-cell-only</i>	0,5 -1
Deleção AZFb	Azoospermia, atraso na espermatogênese	0,5 -1
3. Deleção AZFc	Oligospermia grave a azoospermia não obstrutiva	3-7
4. Deleção parcial AZFc	Azoospermia a normozoospermia	3-5
Mutações genéticas		
Gene CFTR	Azoospermia obstrutiva	4-5
Gene AR	Azoospermia a oligospermia	2-3
Gene KAL-1	HH	5
Gene INSL3-LGR8	Criptorquidismo	4-5

Alterações Cromossômicas

Número de Cromossomos

A aneuploidia, ou número incorreto de cromossomos, é a alteração genética mais comum em homens inférteis, alcançando de 2% a 15% dos casos de infertilidade. A síndrome de Klinefelter é a alteração cromossômica mais comum causada por aneuploidia e tem prevalência que alcança 5% nos homens com oligospermia grave e chega a 15% em azoospermicos. Existem duas formas de síndrome de Klinefelter: não mosaico (47 XXY) e mosaico 47, XXY e 46, XY, que ocorre por não disjunção na meiose I. A cópia extra do cromossomo X, por problemas no emparelhamento na primeira ou segunda fase da meiose, interfere no desenvolvimento sexual masculino e consequentemente na produção de testosterona. A síndrome acarreta uma interrupção da espermatogênese em nível de espermatócito primário, mas ocasionalmente ocorre em estágios mais maduros da espermatogênese.

Estrutura dos Cromossomos

Outras alterações cromossômicas menos comuns e que causam infertilidade são as translocações e inversões nos cromossomos sexuais. As translocações cromossômicas causam a perda de material genético no ponto de quebra do cromossomo, resultando em falha testicular. Existem dois tipos de translocações: translocação recíproca e translocação robertsoniana. Esta última, mais prevalente, ocorre quando dois cromossomos acrocêntricos se fundem no braço mais longo do cromossomo e perdem material genético do braço mais curto, afetando, desse modo, o processo de espermatogênese. Os embriões produzidos por esse desbalanço genético não se desenvolvem de maneira apropriada. Portanto, a fertilização com o espermatozoide de um portador dessa doença leva a recorrentes abortos ou anormalidades genéticas na prole.

Alterações Poligênicas

Microdeleções no Cromossomo Y (MDCY)

Dentro das causas genéticas da infertilidade que envolvem vários genes, as MDCY são as mais estudadas. São encontradas em homens com azoospermia não obstrutiva ou oligospermia severa, por volta de 10% a

15% do total de casos. Engloba diversos genes, mas não é tão extensa a ponto de ser detectada em métodos convencionais de citogenética.

As MDCY ocorrem mais frequentemente no braço longo do cromossomo Y (Yq), e as deleções nessa região são ligadas a falhas na espermatogênese (Song et al., 2016). Baseado nisso, Tiepolo e Zuffardi (1976) propuseram a existência de genes envolvidos na espermatogênese chamados de Fator de Azoospermia (AZF), contendo três sub-regiões: AZFa, AZFb e AZFc.

Deleções maiores na região do AZFa são responsáveis por uma síndrome conhecida como *Sertoli-cell-only*, condição caracterizada por azoospermia e presença apenas de células de Sertoli nos testículos, com ausência completa de células germinativas. Deleções menores nessa região podem estar associadas a quadros de oligospermia grave ou oligoastenospermia. Na região AZFb, as deleções geralmente afetam a espermatogênese por bloquear o processo de desenvolvimento germinativo em fases precoces, como no estágio de espermátócito primário. Já as mutações que ocorrem na região AZFc são menos graves, sendo responsáveis por 12% dos casos de azoospermia e 6% dos casos de oligospermia grave. Homens com deleções nessa região geralmente podem ter filhos com o auxílio de técnicas de reprodução assistida. Normalmente as regiões AZFa e AZFb são responsáveis por iniciar o processo de espermatogênese, enquanto a região AZFc envolve a finalização ou maturação da espermatogênese (Neto et al., 2016).

Alterações em um Único Gene

Autossomais ou Ligadas ao Cromossomo X

Alguns cromossomos autossomais e aqueles ligados ao cromossomo X são também necessários para o desenvolvimento sexual, a determinação testicular, a espermatogênese e a fertilidade nos homens.

As mutações no gene regulador da condutância transmembrânica da fibrose cística (CFTR) são autossomais e localizadas no cromossomo 7. Existe uma correlação positiva entre CFTR e a ausência congênita bilateral dos vasos deferentes, que causa azoospermia obstrutiva. Nesses casos, é

imperativo o teste genético e aconselhamento para casais que querem ter filhos por RA.

O hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) causa infertilidade masculina e está associado também a problemas genéticos, chamados de síndrome de Kallmann (veja mais detalhes no capítulo sobre hipogonadismo). A síndrome de Kallmann (*Kal-1*) é causada por problemas genéticos associados ao cromossomo X e se caracteriza por baixos níveis de esteroides sexuais em combinação com baixos níveis de FSH e LH. Mutações gênicas nos receptores de andrógenos (*AR*) são também ligadas ao cromossomo X e levam à infertilidade masculina. Por último, dentro do escopo deste capítulo, as mutações no gene *insulin-like 3 gene (INSL3)*, localizado no cromossomo autossômico 19, junto com seu receptor no cromossomo 13, são ambas ligadas aos mecanismos moleculares da descida do testículo durante o desenvolvimento fetal, levando à criptorquidia. A criptorquidia pode levar à azoospermia não obstrutiva em 20% dos casos reportados.

A Importância da Epigenética

A epigenética se refere ao processo de regulação gênica sem mudanças na sequência de DNA, abrangendo metilações incorretas do DNA em genes ligados à reprodução, modificações nas caudas da proteína histona pós-tradução, remodelagem da cromatina e RNAs curtos não codificantes que regulam a expressão gênica via mecanismos epigenéticos. A remodelagem da cromatina, por exemplo, ativa ou reprime a expressão de genes vitais para o desenvolvimento e a maturação dos gametas e para o adequado processo de meiose.

As alterações epigenéticas são transmitidas para a prole e, por esse motivo, se torna importante entender seus efeitos para um melhor diagnóstico da infertilidade masculina que são inexplicáveis em 50% dos casos. Pouco se sabe sobre o relacionamento entre causa e efeito da epigenética e da infertilidade masculina, mas esta é uma área promissora para o entendimento dos mecanismos moleculares da infertilidade.

Quadro Clínico

A infertilidade masculina é associada a uma causa definida em somente 50% dos casos de infertilidade masculina reportada. Com o avanço da RA e principalmente da ICSI, tem sido evitado o tratamento da infertilidade *per se* em favor da reprodução assistida. Isso tem desvantagens, pois o fator masculino de infertilidade em muitos casos ajuda casais inférteis a conceber sem a necessidade da reprodução assistida.

A [Tabela 5.2](#) mostra a relação entre o teste clínico da contagem de espermatozoides, o fenótipo associado e os testes genéticos sugeridos para cada tipo particular de quadro clínico.

Tabela 5.2

Indicações para testes genéticos em homens inférteis a partir da contagem de espermatozoides, associada a outros testes clínicos e o teste genético apropriado para cada caso (adaptado de Turek, 2005; Krausz e Chianese, 2014)

Contagem do sêmen	Outra condição clínica associada	Teste genético
Contagem de spz < 5 milhões/mL	—	Teste de microdeleção do cromossomo Y e análise do cariótipo para anomalias cromossômicas
Azoospermia ou contagem de spz muito baixa (< 5 milhões/mL)	Ausência de pelo menos um vaso deferente (CAVD)	Mutações genéticas associadas à fibrose cística
Azoospermia	Atrofia testicular	Teste de microdeleção do cromossomo Y e análise do cariótipo
Hipoandrogenização causado por PAIS	—	Procura por mutações no gene <i>AR</i>
Outras síndromes com histórico familiar de infertilidade	HH	Gene <i>KAL 1-3</i> (síndrome de Kallman) através de sequenciamento direto

Spz: espermatozoides

CAVD: ausência congênita de vaso deferente (uni/bilateral)

PAIS: síndrome da insensibilidade parcial a andrógenos

AR: receptor de andrógeno

HH: hipogonadismo hipogonadotrófico

Recomendações

O aconselhamento genético em casos de infertilidade masculina devido a oligospermia ou azoospermia, que não ocorreram por bloqueio na produção de espermatozoides adquirido por algum evento recente, é altamente recomendado para o casal infértil. Embora a quantidade de defeitos em nascimentos seja similar (3,3%) para ICSI ou via relação sexual normal, as anomalias cromossômicas são mais prevalentes em nascimentos

por ICSI. Além disso, anomalias sutis no desenvolvimento têm sido observadas em crianças concebidas por reprodução assistida.

Estudos dos genes associados à infertilidade têm ajudado no desenvolvimento de testes diagnósticos para a infertilidade masculina, juntamente com estratégias terapêuticas para superar a infertilidade, particularmente em homens que irão realizar o procedimento por ICSI. Nomeando alguns, o mapeamento testicular, análises genéticas em nível cromossômico (cariotipagem), análises para mutações no gene do receptor andrógeno, testes para fibrose cística e análises de microdeleções no cromossomo Y têm sido rotineiramente investigadas para diagnósticos da infertilidade masculina. Além disso, com a disponibilidade de tecnologias modernas como proteômica e transcriptômica, tornou-se fácil identificar milhares de proteínas e RNA, como biomarcadores, em amostras biológicas complexas como o plasma do sêmen.

Portanto, o aprimoramento dos testes para detecção de anomalias genéticas e polimorfismos desfavoráveis previamente à execução da ICSI é mandatório, pois levará à uma melhora nos resultados da RA. **A Tabela 5.2 mostra os testes genéticos mais comuns para um completo diagnóstico relacionado com infertilidade masculina.**

Condutas a Serem Realizadas de Maneira Geral

- Em relação a **microdeleções no cromossomo Y**, geralmente as taxas de fertilização e gravidez na ICSI não são afetadas pela presença de microdeleções em regiões específicas do cromossomo Y ([Song et al., 2016](#)). Porém, os filhos homens gerados serão portadores obrigatórios da mutação. Para a prole destes gerada por ICSI, recomenda-se a **avaliação da fertilidade prematuramente**. Como já se sabe que a função residual espermatogênica em portadores de microdeleções no cromossomo Y piora com o tempo, a **criopreservação prematura** dos espermatozoides dos portadores dessas deleções seria altamente recomendada.
- Homens portadores de **síndrome de Klinefelter** podem ser beneficiados com técnicas de RA e ICSI, mas o fato de serem portadores de elevado

número de gametas aneuploides recomenda que o **diagnóstico genético pré-implantação** (PGD) seja realizado de rotina antes da transferência embrionária, para garantir a não transmissão de eventual aneuploidia. E para a prole masculina portadora da mutação, recomenda-se a criopreservação do espermatozoide na adolescência, antes do tratamento hormonal, embora seja um assunto ainda controverso e experimental.

- Para portadores do CFTR, é mandatório o **diagnóstico genético pré-implantação**, pois os filhos podem ter fibrose cística, altamente ligada à infertilidade masculina.
- Com relação a portadores de CHH, recomenda-se o aconselhamento genético para os pais, porém não é mandatório.

Conclusões

Com o crescimento da medicina genômica, as causas genéticas da infertilidade masculina estão sendo mais bem entendidas. Também os avanços na genética e epigenética estão explicando cada vez mais as etiologias da infertilidade masculina idiopática, ainda hoje com grande parte de casos sem um diagnóstico definido. A análise do exoma tem grande potencial nessa área, especialmente para casos familiares de infertilidade.

O enfoque multidisciplinar na área da infertilidade masculina, que envolva avaliação genética, epigenética e em nível molecular, possibilitará um diagnóstico mais apropriado para fenótipos anormais e permitirá a descoberta de melhores soluções para os problemas de casais inférteis.

Referências

- Aston KI. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies. *Andrology*. 2014;2:315–321.
- Ferlin A, Raicu F, Gatta V, Zuccarello D, Palka G, Foresta C. Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:734–745.
- Gunes S, Arslan MA, Hekim GN, Asci R. The role of epigenetics in idiopathic male infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(5):553–569.
- Krausz C, Chianese C. Genetic testing and counselling for male infertility. *Current opinion in endocrinology, diabetes and obesity*. 2014;21:244–250.
- Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction*. 2014;150:R159–R174.

- Miyamoto T, Minase G, Okabe K, Ueda H, Sengoku K. Male infertility and its genetic causes. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015;41(10):1501–1505.
- Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Genetics of Male Infertility. *Curr Urol Rep.* 2016;17(10):70.
- Ogilvie CM, Braude P, Scriven PN. Successful pregnancy outcomes after preimplantation genetic diagnosis (PGD) for carriers of chromosome translocations. *Hum Fertil (Camb).* 2001;4:168–171.
- Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet.* 1996;347:1290–1293.
- Song SH, Chiba K, Ramasamy R, Lamb DJ. Recent advances in the genetics of testicular failure. *Asian Journal of Andrology.* 2016;18:350–355.
- Stromberg B, et al. Neurological sequelae in children born after in vitro fertilization: A population based study. *Lancet.* 2002;359:461–465.
- Tahmasbpour E, Balasubramanian D, Agarwal A. A multi-faceted approach to understanding male infertility: gene mutations, molecular defects and assisted reproductive techniques (ART). *J Assist Reprod Genet.* 2014;31:1115–1137.
- Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet.* 1976;34:119–124.
- Turek PJ. Practical approaches to the diagnosis and management of male infertility. *Nature Clinical Practice Urology.* 2005;5(2):226–238.

Hipogonadismo e Infertilidade Masculina: Manejo Prático

Patrícia Sales

Bruno Halpern

Introdução

As endocrinopatias são causa de aproximadamente 9,6% dos casos de infertilidade masculina isolada. Destas, a mais comum é o hipogonadismo masculino.

O hipogonadismo masculino é definido pela incapacidade do eixo hipotálamo-hipófise-testículo (HHT) em permitir uma adequada secreção de testosterona e/ou uma adequada produção de espermatozoides pelo testículo do paciente. A concentração adequada de testosterona intratesticular é um fator imprescindível para permitir a adequada espermatogênese, de forma que tanto uma queda na função das células de Leydig, responsáveis pela produção da testosterona dentro do testículo, quanto uma queda na função das células de Sertoli, diretamente responsáveis pela espermatogênese, podem comprometer a fertilidade masculina.

Entendendo o Eixo Hipotálamo-hipófise-testículo (HHT)

Para entender um pouco mais sobre a relação entre o hipogonadismo masculino e a infertilidade, faz-se necessário compreender o eixo HHT,

conforme ilustrado na [Figura 6.1](#).

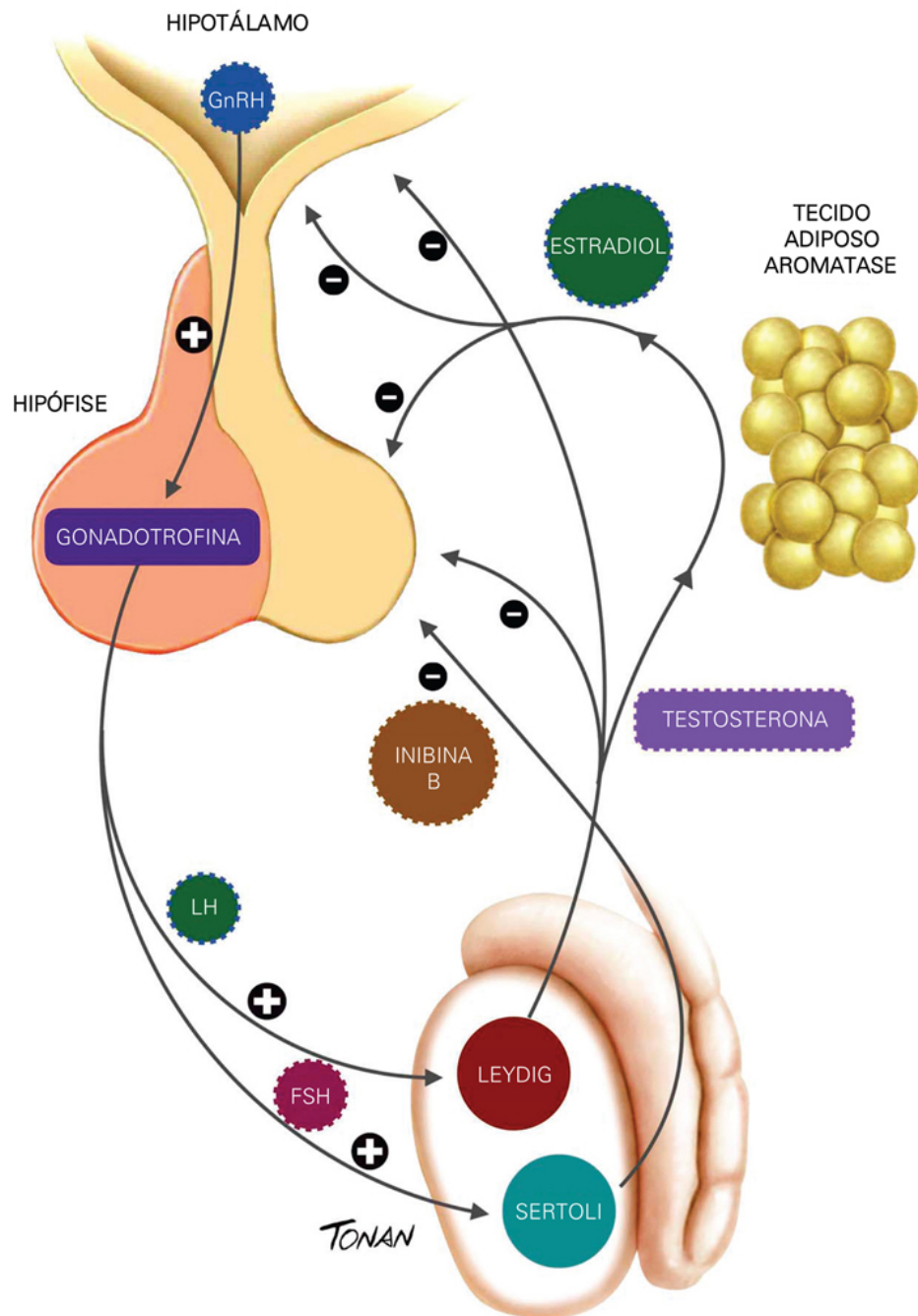


FIGURA 6.1 O eixo hipotálamo-hipófise-testículo.

O hipotálamo secreta o hormônio GnRH (do inglês, *gonadotropin releasing hormone*) de maneira pulsátil, estimulando os gonadotrofos

hipofisários produzirem os hormônios LH (hormônio luteinizante) e FSH (hormônio folículo-estimulante). O LH ativa principalmente as células de Leydig, responsáveis pela esteroidogênese testicular e produção de testosterona, enquanto o FSH ativa principalmente as células de Sertoli, responsáveis pela formação dos túbulos seminíferos, pela espermatogênese e pela produção da inibina B, hormônio que faz retroalimentação (*feedback*) negativa inibindo a produção adicional de FSH pelos gonadotrofos.

A inibina B sérica é um valioso marcador da função das células de Sertoli, e níveis baixos desse hormônio fornecem um mau prognóstico com relação à fertilidade do paciente. Valores de inibina B > 60 pg/mL são preditivos de um maior índice de resposta testicular ao estímulo com gonadotrofinas.

O eixo HHT sofre retroalimentação negativa exercido principalmente pela testosterona, tanto em nível hipofisário quanto hipotalâmico, mas a inibina B e o estradiol também exercem esse papel. O estradiol é produzido periféricamente a partir de testosterona pela ação da enzima aromatase, no tecido adiposo.

Quadro Clínico do Hipogonadismo

Em fases pré-púberes, sinais como micropênis, testículos pequenos, criptorquidia, eunucoïdismo, redução da pilificação, atraso de idade óssea e puberdade atrasada compõem o quadro clínico inicial do paciente.

No hipogonadismo instalado na vida adulta, os sintomas podem ser mais específicos, como infertilidade, disfunção sexual, queda de libido, perda de ereções matinais, ondas de calor, queda de pelos, redução da velocidade de crescimento da barba, osteoporose e ginecomastia. Sintomas menos específicos do hipogonadismo incluem fadiga, falta de energia e motivação, queda de vitalidade, sonolência, perda de memória e concentração, depressão, anemia, perda de massa e de força muscular, aumento de adiposidade.

Confirmação do Diagnóstico de Hipogonadismo e Investigação Etiológica

Deve-se pesquisar hipogonadismo em todo homem cujo espermograma tenha se mostrado alterado durante investigação para infertilidade. A pesquisa deve ser iniciada pela dosagem de testosterona total, colhida pela manhã, fora de situações de doenças agudas ou estresse. Em caso de nível sérico baixo ou no limite inferior, a dosagem deve ser repetida e confirmada. A testosterona livre deve ser dosada apenas em suspeita de alteração na proteína de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), conforme detalhado na [Figura 6.2](#). Uma vez confirmado o nível sérico baixo de testosterona, prossegue-se à investigação da sua causa etiológica, com dosagem das gonadotrofinas LH e FSH. A diferenciação entre hipogonadismo primário ou secundário é muito importante, pois muda completamente a investigação etiológica, o tratamento e fatores prognósticos com relação à fertilidade do paciente.

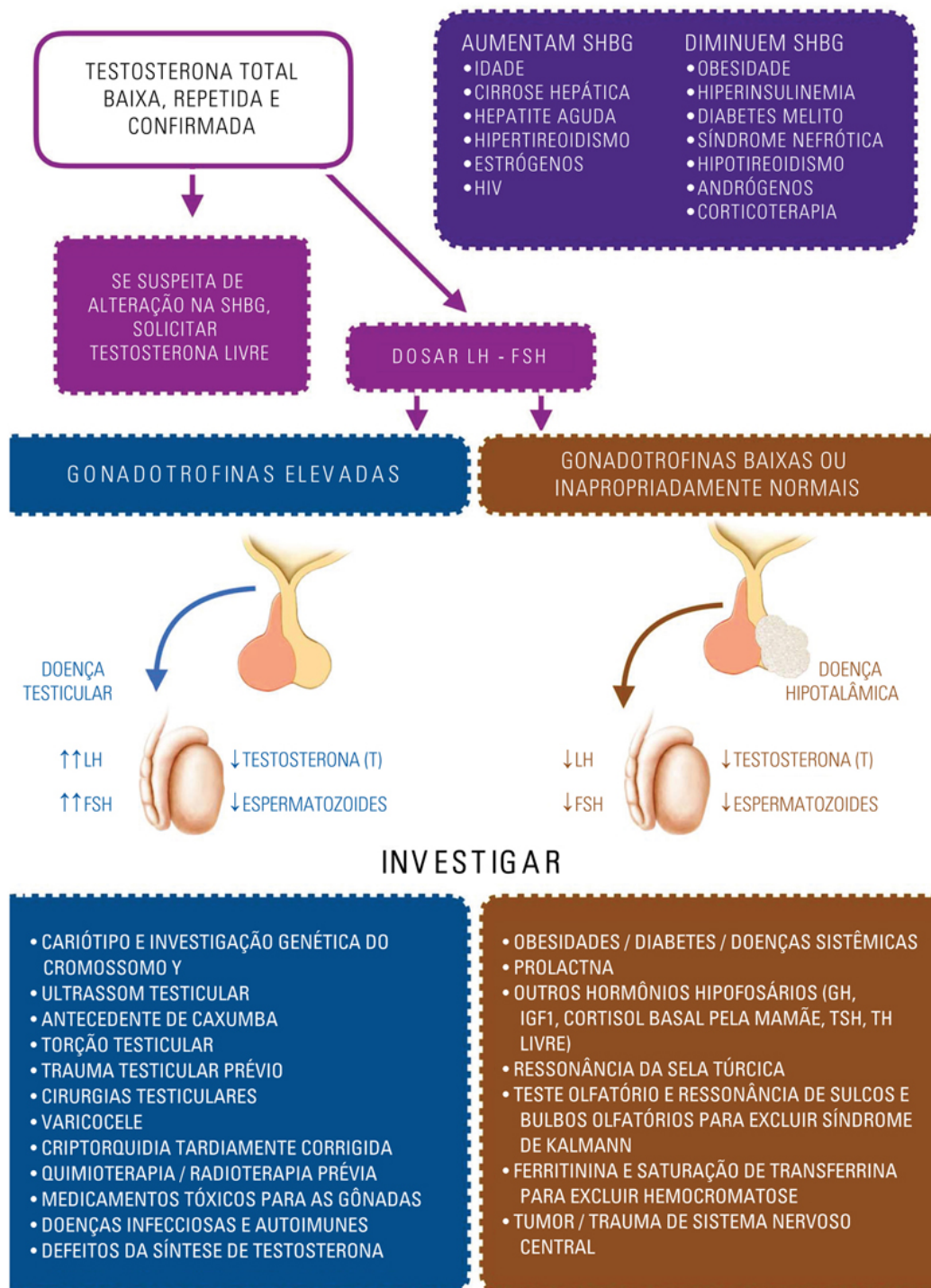


FIGURA 6.2 Investigação do hipogonadismo masculino com suas principais causas etiológicas.

A disfunção testicular que leva ao hipogonadismo recebe o nome de hipogonadismo primário, ou hipergonadotrófico. Nesse caso, o órgão doente é o próprio testículo, que não consegue produzir testosterona e nem

espermatozoides adequadamente. Consequentemente, pela falta de retroalimentação negativa com a hipófise, observamos níveis elevados de LH e FSH. Esse é o tipo de hipogonadismo mais frequente, e o que tem o pior prognóstico com relação à fertilidade.

Já as disfunções hipofisárias ou hipotalâmicas, que comprometam a geração de LH, FSH ou GnRH, levam ao hipogonadismo secundário, ou hipogonadotrófico. Nesse caso, o testículo é sadio, porém a falta de estímulo hipofisário leva à redução da produção de testosterona e redução de produção de espermatozoides. O hipogonadismo secundário costuma ter resposta muito melhor ao tratamento de fertilidade, uma vez que o testículo costuma responder bem ao estímulo medicamentoso.

Tratamento do Hipogonadismo

O tratamento do hipogonadismo deve ser totalmente diferente para o homem que deseja ou não a fertilidade. Quando a fertilidade não é desejada, o tratamento vai se basear apenas na normalização dos níveis séricos de testosterona, visando à melhora de toda a sintomatologia clínica apresentada.

Recomendamos que, quando a fertilidade for ainda desejada, a terapia com testosterona exógena seja proibitiva, uma vez que bloqueia o eixo HHT, com isso bloqueando o funcionamento das células de Leydig e agravando ainda mais a infertilidade.

Tratamento do Hipogonadismo no Paciente que não Deseja Fertilidade

Nos homens hipogonádicos com desejo apenas de melhora de sintomatologia clínica, porém sem necessidade de preservação de sua fertilidade, a terapia androgênica clássica deve ser iniciada. **Como o foco deste capítulo é o tratamento da infertilidade causada pelo hipogonadismo, não nos alongaremos com detalhes sobre a reposição androgênica no sexo masculino.**

Tratamento da Infertilidade no Homem com Hipogonadismo

Hipogonadismo hipogonadotrófico

O paciente com infertilidade por hipogonadismo hipogonadotrófico costuma ter bom prognóstico quando tratado adequadamente.

A hiperprolactinemia é uma causa frequente de hipogonadismo hipogonadotrófico, devido à inibição do eixo reprodutivo pela prolactina. Entre as causas mais frequentes estão os prolactinomas (micro se menores que 1 cm e macro se maiores de 1 cm), farmacológicas, e funcionais (p. ex., hipotireoidismo). O tratamento adequado é tratar a causa de base, isto é, reduzir os níveis de prolactina. Nos prolactinomas (micro ou macro), o tratamento inicial se dá com agonistas dopaminérgicos, que reduzem os níveis de prolactina, e consequentemente levam ao restabelecimento do eixo HHT (a resposta terapêutica depende de vários fatores, e procedimentos cirúrgicos não estão descartados; uma revisão compreensiva sobre o tratamento de prolactinomas está além dos objetivos deste capítulo). A cabergolina é atualmente a droga de primeira escolha, por ter melhor índice de resposta, menos efeitos colaterais, melhor aceitação e melhor posologia. Geralmente, o uso de 1 comprimido de 0,5 mg de cabergolina por semana costuma ser o suficiente para a normalização da prolactina na maioria dos casos. Raramente, doses maiores como até 3,5 mg/semana podem ser necessárias para a normalização dos níveis séricos da prolactina e redução do volume do prolactinoma. Os efeitos colaterais mais comuns dos agonistas dopaminérgicos são náuseas, vômitos, tontura, hipotensão postural, síncope, cefaleia e congestão nasal. Nos casos de resistência aos agonistas dopaminérgicos (que podem acontecer em 10% dos casos de prolactinomas), de intolerância aos medicamentos, ou de sintomas compressivos por macroprolactinomas que não diminuíram de tamanho após o início do tratamento medicamentoso, o tratamento cirúrgico do prolactinoma estará indicado. Existem situações em que o eixo HHT pode não se restabelecer completamente após hiperprolactinemia crônica. Nesse caso, tratamentos adjuvantes estão sendo estudados na literatura, mas de maneira geral, serão semelhantes ao tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático ou genético, que será discutido a seguir.

Se o hipogonadismo for causado por alguma doença tratável ou por algum fator desencadeante que seja possivelmente retirado (como abuso de álcool, drogas como maconha, opioides, corticoides, dentre outros), deve-se tratar a doença de base e retirar o fator agressor, para que haja a reversibilidade do quadro.

Nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico de causa idiopática, genética (como na síndrome de Kallmann), por lesões estruturais de região hipotálamo-hipofisária (por tumores, cirurgias, irradiação, doenças infecciosas ou infiltrativas etc.) ou por bloqueio do eixo HHT por uso prévio de esteroides androgênicos anabolizantes, um tratamento específico para a infertilidade deve ser iniciado.

Atualmente, um dos tratamentos de primeira linha preconizados para essa situação é o estímulo testicular com gonadotrofina coriônica humana (hCG) produzida por engenharia genética.

O hCG é uma molécula muito parecida com o LH. Ambos compartilham da mesma subunidade alfa, e se diferenciam por pequenas mudanças entre suas subunidades beta. O hCG é capaz de se ligar e estimular os receptores de LH das células de Leydig, funcionando como um análogo de LH. O uso de hCG é comprovadamente eficaz na maioria dos casos em elevar a produção intratesticular de testosterona no paciente que não tem disfunção primária nas suas células de Leydig. E, muitas vezes, é capaz de restabelecer a espermatogênese sem necessidade de outras medicações adicionais.

Diversos protocolos têm sido realizados nos serviços que tratam de infertilidade masculina, visando encontrar qual a melhor dosagem e posologia do hCG para essa finalidade.

Revisando a literatura, encontramos protocolos com injeções subcutâneas ou intramusculares de hCG, desde doses de 500 UI até 3.000 UI de hCG, de duas vezes por semana até a aplicação em dias alternados.

Recomendamos que se inicie com doses menores como 1.000 UI a cada dois dias, aumentando a dose em 50% a cada 1-2 meses, caso não haja normalização dos níveis séricos de testosterona com a dosagem utilizada. O uso do hCG pode trazer aumento do risco de eventos tromboembólicos, além de ginecomastia, acne, dor testicular, retenção hídrica, cefaleia, depressão, irritação e reações cutâneas nos locais de aplicação (eritema, dor e reações alérgicas).

Caso o paciente permaneça em azoospermia e infertilidade mesmo após 6 meses de tratamento com hCG isolado:

Recomendamos que se inicie a estimulação agora combinada, tanto das células de Leydig, quanto das células de Sertoli. Estas podem ser estimuladas pela injeção subcutânea de FSH recombinante humano, também produzido por engenharia genética. O FSH recombinante demonstrou bons resultados quando aplicado em doses médias de 75 a 150 UI três vezes por semana. Apesar de a maioria dos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico obter resultados satisfatórios com o uso de FSH recombinante associado ao hCG dentro dos primeiros 4 meses de tratamento, pode ser necessário um tratamento longo, de até 18 meses, para se alcançar a fertilidade. Nesses casos, pode-se aumentar a dose do FSH recombinante para 225 UI três vezes por semana caso o paciente mantenha-se azoospermico mesmo após 6 meses de tratamento, ou para 300 UI 3 vezes por semana, caso a azoospermia permaneça mesmo após 1 ano de tratamento. Trata-se de medicação geralmente muito segura e eficaz, mas que ocasionalmente pode cursar com efeitos colaterais como cefaleia, acne, ginecomastia, varicocele, ganho ponderal, sintomas *flu-like*, reações cutâneas no local de aplicação e discreto aumento do risco de eventos tromboembólicos.

Um dado interessante que os estudos têm mostrado é que homens com hipogonadismo hipogonadotrófico não precisam atingir um espermograma com contagem normal de espermatozoides para conseguirem atingir a fertilidade. Muitos estudos mostraram pacientes que atingiram fertilidade com contagens muito baixas, como apenas 1 a 1,5 milhão de espermatozoides por mililitro. Cerca de 90% dos pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico conseguem alcançar pelo menos 1 milhão de espermatozoides/mL no espermograma após 1 ano de tratamento com hCG e FSH recombinante, quando se excluem pacientes com antecedente de criptorquidia ou com qualquer outro fator de risco para lesão testicular primária prévia. Caso o paciente não obtenha fertilidade mesmo depois de 20 meses em tratamento combinado com hCG associado ao LH, ou após 8 meses já tendo atingido uma contagem de pelo menos 5 milhões de espermatozoides/mL, no espermograma, deve-se indicar o uso de técnicas de reprodução assistida, conforme detalhado mais adiante neste capítulo.

Uma outra possibilidade terapêutica para o tratamento da infertilidade causada por hipogonadismo hipogonadotrófico de causa hipotalâmica é o tratamento com a infusão subcutânea pulsátil de GnRH, feita por meio de uma bomba de infusão contínua, de alto custo, geralmente disponível apenas em centros de referência e hospitais terciários. A bomba fica pré-programada para infundir doses pulsáteis de 100 a 400 ng/kg de GnRH a cada 90 a 120 minutos no tecido subcutâneo da parede abdominal do paciente. Devido a alto custo, inconveniência, pouca disponibilidade e falta de resposta nos casos em que o hipogonadismo é causado por doença hipofisária, esse tipo de tratamento é atualmente pouco realizado.

O citrato de clomifeno é um modulador seletivo do receptor estrogênico (SERM), que se liga aos receptores de estrogênio sem estimulá-los, funcionando como um antagonista desses receptores. Dessa forma, inibe a retroalimentação negativa que o estrogênio exerce sobre as células hipotalâmicas e hipofisárias e, com isso, ativa uma maior produção de GnRH e de gonadotrofinas endogenamente.

Recomendamos doses de 25 mg diários ou 50 mg em dias alternados, as quais costumam ser suficientes para estimular uma maior produção de testosterona intratesticular e, conseqüentemente, de espermatozoides, em pacientes que ainda possuem uma reserva hipotálamo-hipofisária parcial. Seu uso pode ser isolado ou associado a outras técnicas como o hCG.

O estímulo gonadotrófico com clomifeno é especialmente útil nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional, sem lesão anatômica ou estrutural hipotálamo-hipofisária, como acontece, por exemplo, nos casos de pacientes com hipogonadismo por obesidade e síndrome metabólica, que costumam responder muito bem a esse tipo de tratamento, por possuírem níveis de estradiol elevados, que suprimem fortemente o eixo HHT, ou mesmo nos casos de hiperprolactinemia em que o eixo não se restabelece adequadamente após redução dos níveis de prolactina. No entanto, ainda faltam estudos que garantam a segurança do seu uso a longo prazo, de forma que sua utilização com essa finalidade ainda é considerada *off-label*.

O uso de inibidores de aromatase, como o anastrozol, em doses de 0,25 a 1 mg/dia, também pode ser útil para o tratamento do hipogonadismo hipogonadotrófico causado pelo hiperestrogenismo. Efeitos indesejados,

porém, como a perda de massa óssea fazem com que esse tipo de tratamento não seja seguro para ser utilizado a longo prazo.

Para pacientes com hipogonadismo hipogonadotrófico que desejam preservar a fertilidade futura, mas que não estejam procurando tratamento para fertilidade no momento, uma boa opção de tratamento seria a associação da terapia androgênica clássica a doses baixas de hCG subcutânea ou intramuscular. Hsieh et al. demonstraram preservação da espermatogênese em homens hipogonádicos que recebiam 500 UI de hCG subcutâneo em dias alternados, associados à terapia clássica com testosterona tópica ou intramuscular, quando se comparava o espermograma basal do paciente com novo espermograma colhido após 1 ano de tratamento. Outros estudos mostraram que doses menores como 250 UI a cada 2 dias já conseguiam manter os níveis de testosterona intratesticular dentro da faixa da normalidade enquanto os pacientes eram submetidos à terapia androgênica clássica.

Hipogonadismo hipergonadotrófico

Na infertilidade por disfunção primária dos testículos, infelizmente as possibilidades terapêuticas e as respostas aos tratamentos disponíveis hoje em dia são muito menores, com prognóstico de fertilidade muito mais sombrio.

Como a espermatogênese nesses casos é muito comprometida e as células de Leydig e de Sertoli respondem muito mal a qualquer tipo de estímulo, o tratamento indicado para esses casos é a tentativa de extração de espermatozoides para serem utilizados em técnicas de reprodução assistida. Dentre as técnicas disponíveis, pode-se inicialmente tentar a aspiração percutânea dos espermatozoides do epidídimo (PESA) e, caso não haja captação de quantidade suficiente de espermatozoides, procede-se à aspiração percutânea de espermatozoides do testículo (TESA), conforme ilustrado na [Figura 6.3](#). Ambos são procedimentos simples, realizados sob anestesia local, com a introdução de agulha visando à aspiração de fluido que será analisado microscopicamente, em busca de espermatozoides vivos, móveis, morfolologicamente saudáveis e capazes de fertilizar um óvulo doado. Alguns cirurgiões preferem fazer essa extração por meio de técnicas abertas em vez da técnica percutânea. Os espermatozoides captados podem

ser utilizados de imediato, ou podem ser criopreservados para utilização posterior.

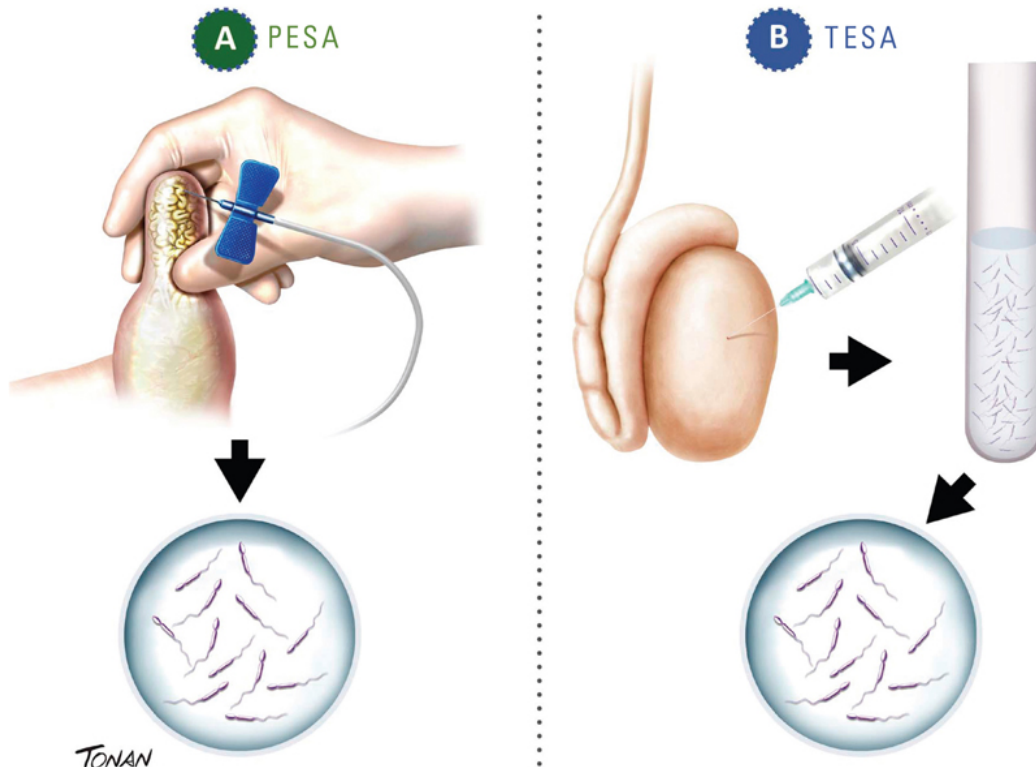


FIGURA 6.3 PESA e TESA.

Caso os espermatozoides captados tenham boa mobilidade e vitalidade e a parceira tenha as tubas uterinas p rvias   histerossalpingografia, pode-se tentar injet -los dentro do útero da paciente com o objetivo de fertilização de um óvulo dentro do corpo da paciente (inseminação artificial), que é uma técnica mais simples e mais barata de reprodução assistida. Caso contrário, pode-se incubar os espermatozoides com o óvulo doado dentro de recipientes apropriados com o meio de cultura ideal, para que ocorra a fertilização fora do corpo da paciente, *in vitro*. Na maioria dos casos, entretanto, principalmente quando os espermatozoides captados possuem pouca motilidade, prefere-se fazer a injeção intracitoplasmática do espermatozoide (ICSI; [Figura 6.4](#)) dentro do óvulo doado pela parceira. Caso haja sucesso na fecundação (o que ocorre em 45% a 75% dos casos de ICSI), os embriões são colocados via transvaginal dentro do útero da

parceira. A maioria dos centros de reprodução assistida registram taxa de gravidez entre 30% e 40% por ciclo nessas situações, com uma taxa de nascimentos vivos de 25% a 30% por ciclo.

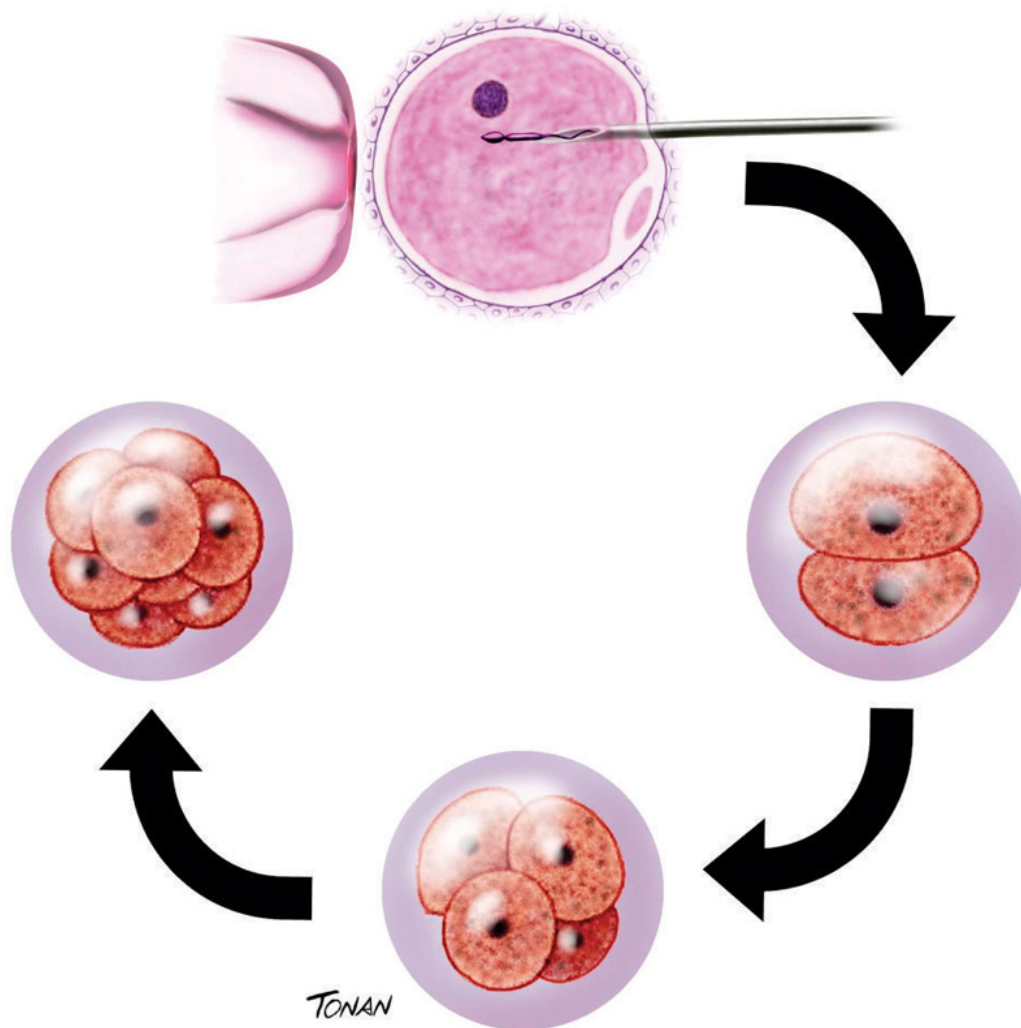


FIGURA 6.4 ICSI.

Nos casos de azoospermia nos quais não se consegue obter espermatozoides nem com essas técnicas de extração, a chance de fertilidade para o paciente se torna extremamente remota, e deve-se conversar com ele sobre soluções alternativas como o uso de espermatozoides doados ou mesmo sobre a adoção de uma criança.

Conclusão

Um correto diagnóstico das causas de hipogonadismo é fundamental para uma correta condução clínica e discussão prognóstica da fertilidade. O hipogonadismo hipogonadotrófico funcional é o que apresenta maiores chances de sucesso, por não cursar com alterações anatômicas e possuir testículos funcionantes (apenas não estimulados). O quadro de hipogonadismo com pior prognóstico é, sem dúvida, o hipergonadotrófico, porém, como mostrado, os avanços na medicina já permitem uma taxa de sucesso bastante razoável, mesmo para esses pacientes com função testicular reduzida.

Referências

- Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4241–4247.
- Bouloux PMG, Nieschlag E, Burger HG. Induction of spermatogenesis by recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon) in hypogonadotropic azoospermic men who failed to respond to human chorionic gonadotropin alone. *Journal of Andrology*. 2003;24(4.).
- Corradi PF, Corradi RB, Greene LW. Physiology of the hypothalamic-pituitary-gonadal Axis in the Male. *Urol Clin North Americ*. 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2016.01.001>.
- Coviello AD, Matsunomoto AM, Bremner WJ, et al. Low Dose Human Chorionic gonadotropin maintains intratesticular testosterone in normal men with testosterone-induced gonadotropin suppression. *The Journal of Clin Endoc and Metab*. 2005;90(5):2595–2602.
- Depenbusch M, Eckardstein SD, Simoni M, et al. Maintenance of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadal men with human chorionic gonadotropin alone. *Europ Journal of Endoc*. 2002;147:617–624.
- Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic hypogonadism Revisited. *Clinics*. 2013;68(S1):81–88.
- Herati AS, Cengiz C, Lamb DJ. Essays of serum testosterone. *Urol Clin North Am*. 2016;43:177–184.
- Hsieh TC, Pastuszak AW, Hwang K, et al. Concomitant intramuscular human chorionic gonadotropin preserves spermatogenesis in men undergoing testosterone replacement therapy. *J Urol*. 2013;189(2):647–650.
- Liu PY, Turner L, Rushford D, et al. Efficacy and safety of recombinant human follicle stimulating hormone (Gonal F) with urinary human chorionic gonadotrophin for induction of spermatogenesis and fertility in gonadotrophin-deficient men. *Human Reproduction*. 1999;14(6):1540–1545.
- Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, et al. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; Gonal-f): long term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2009;92(3.).

- Ohlander SJ, Lindgren MC, Lipshultz LI. Testosterone and Male Infertility. *Urol Clinic. North Am.* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2016.01.006>.
- Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, et al. Anabolic Steroid Induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101(5.).
- Ross A, Bhasin S. Hypogonadism. Its Prevalence and Diagnosis. *Urol Clin North Am.* 2016;43:163–176.
- Sales, Patricia; Halpern, Alfredo. Cercato, Cintia. O Essencial em Endocrinologia. Roca, 2016.
- Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril.* 2002;77(5.).

Manejo Prático da Azoospermia – Obstrutiva e Não Obstrutiva

Conrado Alvarenga

Introdução

Azoospermia é definida como ausência de espermatozoides em pelo menos duas coletas seminais com exame de centrifugação, de acordo com o manual da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2010. Essa definição é muito importante, pois muitos pacientes com exame inicial sem centrifugação revelando azoospermia, na verdade, serão enquadrados como portadores de criptozoospermia, se, após a centrifugação, forem encontrados espermatozoides.

Detectaremos azoospermia em 10% a 20% dos homens com infertilidade e em até 1% da população geral. Além disso, é possível termos variações no mesmo homem entre criptozoospermia e azoospermia. Alguns centros de reprodução humana preconizam sempre a realização de uma última análise seminal antes da captação oocitária e eventual captação cirúrgica de espermatozoides.

Como recomendação inicial para diagnóstico, é fundamental que a confirmação da azoospermia ocorra após duas análises seminais, seguindo rigorosamente o manual da OMS de 2010, e que o exame físico inicial avalie a presença ou ausência dos ductos deferentes. Nessa etapa, diferenciamos homens com deferentes não palpáveis de homens com ductos dentro da normalidade:

- **Nos homens com ductos deferentes não palpáveis**, a confirmação de agenesia deferencial e/ou vesículas seminais necessitará de:

- Ressonância nuclear magnética de pelve com contraste ou ultrassom transretal para confirmar a hipoplasia ou agenesia das vesículas seminais e/ou dos ductos deferentes.
- Teste de frutose no sêmen – esperam-se, nestes casos, níveis reduzidos de frutose.
- Investigação genética da esposa para genes ligados à fibrose cística (FC). A avaliação genética masculina pode ser dispensada, pois podemos considerar o marido como portador de gene(s) mutado(s). Tal conduta diminui consideravelmente os custos da investigação sem impactar os resultados do tratamento.
- **Nos homens com ductos deferentes palpáveis**, após confirmação diagnóstica de azoospermia, aprofundamento e detalhamento da história clínica, exame físico, perfil hormonal completo, exames de imagem e genéticos serão fundamentais para se tentar distinguir entre azoospermia obstrutiva de não obstrutiva e para estimar as chances de reversão clínica ou sucesso na captação cirúrgica de espermatozoides.
- Recomendação após confirmação diagnóstica: a investigação subsequente deverá ser aprofundada e se iniciará com a **história clínica detalhada** em busca de:
 - Antecedente de caxumba, torção testicular, cirurgias testiculares, criptorquidia tardiamente corrigida.
 - Quimioterapia/radioterapia prévias.
 - Uso de anabólicos e data do último contato com hormônios – **é frequente o uso recente de anabólicos.**
 - Uso de medicamentos gonadotóxicos – sugerimos sempre estudo mais detalhado do risco de fertilidade antes do uso de medicações potencialmente de risco. Exemplo: finasterida para alopecia androgênica em homens com risco para infertilidade.
 - Traumas testiculares prévios e histórico de criptorquidia.

Após análise da história clínica do paciente com azoospermia, deveremos solicitar para todos os casos a tríade de exames:

- Ultrassonografia doppler da bolsa testicular – idealmente realizado em posição ortostática e supina.
- Avaliar volume testicular, confirmar a presença de varicocele e presença de tumores, microlitíase, cistos, dentre outras alterações.

Vale destacar que, em homens com infertilidade e/ou microlitíase, há incidência aumentada de câncer testicular.

- Perfil hormonal completo com dosagem de testosterona total e livre, prolactina, LH, FSH, estradiol, hemograma completo, TSH e T4 livre, perfil hepático, glicemia de jejum.
- Descartar alterações endocrinológicas, doenças sistêmicas não diagnosticadas, hipogonadismo (primário ou secundário), prolactinomas, dentre outras.
- Exames genéticos: cariótipo banda G e pesquisa de microdeleção no cromossomo Y.
- Descartar alterações cromossômicas e deleções no cromossomo Y. Apenas os casos de microdeleção do tipo AZFa e AZFb são candidatos a cirurgias para captação de espermatozoides. **Pacientes com microdeleção do tipo AZFc não se enquadram nesse caso.**

Os pacientes com azoospermia não obstrutiva (ANO) apresentam habitualmente testículos de volume diminuído e epidídimos vazios. Nesses casos, os níveis de FSH muitas vezes virão elevados ($FSH > 7$) e os níveis de testosterona normais ou reduzidos.

Já os pacientes com azoospermia obstrutiva (AO) apresentam habitualmente níveis normais de FSH, testículos de volume adequado e epidídimos cheios.

Após os resultados da tríade de exames iniciais teremos dois grupos de pacientes: grupo A e B.

A – Homens com testes genéticos alterados que irão para aconselhamento genético, seguido de cirurgia para captação de espermatozoides e ICSI, com análise posterior dos embriões.

B – Homens com testes genéticos normais deverão ser avaliados se são portadores ou não de varicocele clínica; os portadores de varicocele deverão ser abordados com varicocelectomia microcirúrgica e eventual biópsia testicular prognóstica no mesmo ato.

Pacientes azoospermicos tratados cirurgicamente da varicocele apresentam 30% de chance de apresentarem espermatozoides no ejaculado, em média 4 a 8 meses depois da cirurgia. Os casos com resultado: hipoespermatogênese ou parada de maturação são os de melhor prognóstico, e os casos de síndrome de *Sertoli-cell-only* de pior.

Os homens com exames genéticos normais e sem varicocele clínica serão estratificados de acordo com os níveis de FSH em grupo C e D:

C – Pacientes com níveis de FSH inferiores a 7, com níveis de prolactina, testosterona total e volume testicular *normais* serão candidatos à biópsia testicular. O material obtido na biópsia testicular deverá ser colocado no líquido fixador (Bouin's – mais utilizado; Zenker's, ou glutaraldeído) e nunca em formol diretamente. Na biópsia, caso se encontrem espermatozoides, o material pode ser congelado – o desenho a seguir ilustra a biópsia testicular ([Figura 7.1](#)).

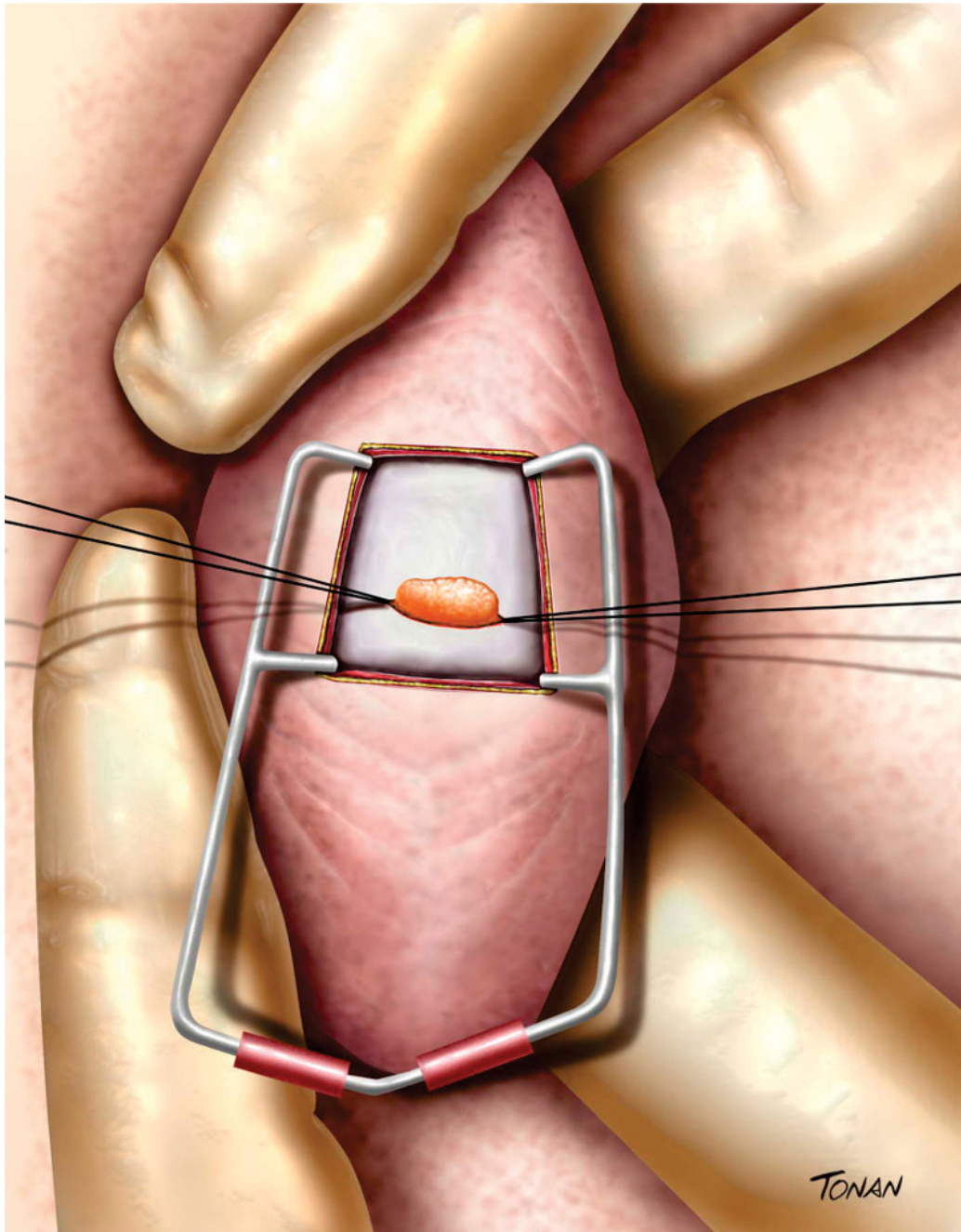


FIGURA 7.1 Ilustração de amostra de tecido testicular (amarelo) exposta para biópsia, com fios de reparo na túnica albugínea – TESE.

Por outro lado, quando com níveis de testosterona e LH *baixos*, deverão ser abordados e tratados como portadores de hipogonadismo-hipogonadotrófico, com tentativa de tratamento clínico por 3 a 6 meses e última análise de espermatozoides no ejaculado.

D – Pacientes com níveis de FSH superiores a 7 e principalmente para os casos com níveis de FSH superiores a 11 serão candidatos à cirurgia para captação de espermatozoides no mesmo ato da ICSI.

Os pacientes com FSH, LH e testosterona baixos deverão ser encaminhados sempre para investigação endocrinológica.

A [Figura 7.2](#) ilustra a abordagem prática do homem com azoospermia.

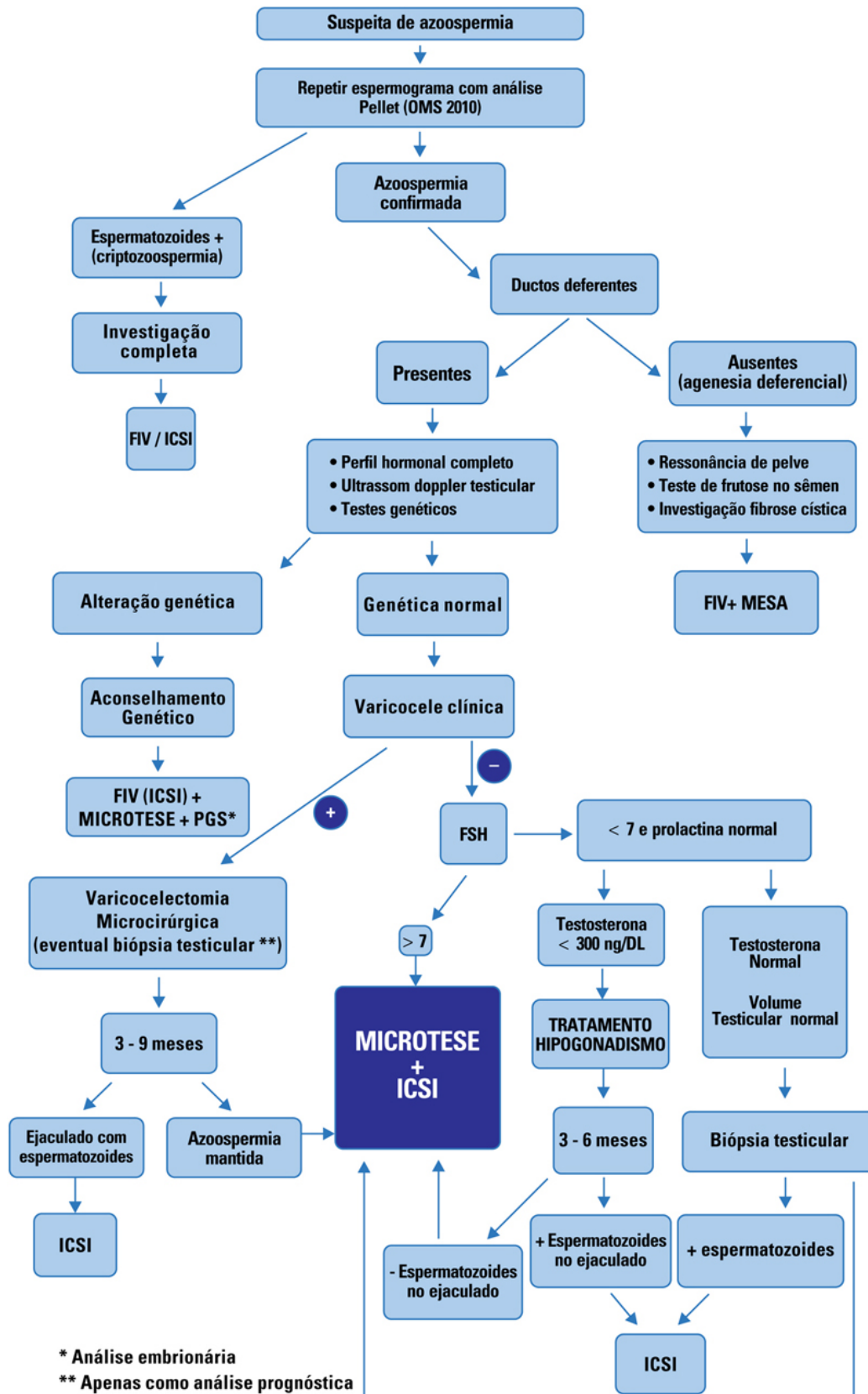


FIGURA 7.2 Fluxograma prático para azoospermia.

Técnicas de Captação de Espermatozoides

Azoospermia Obstrutiva

Captação pós-vasectomia – PESA (*Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*)

É a aspiração percutânea dos espermatozoides nos epídidos, puncionado com uma agulha de fino calibre. Basicamente utilizada para homens vasectomizados, mas realizada em alguns casos de obstrução após processos infecciosos ([Figura 7.3](#)). Pode ser feita com anestesia local ou com sedação. Recomendamos que seja realizada sob sedação e com bloqueio anestésico do cordão espermático com Ropivacaína 0,2 a 0,75% (8 mL em cada lado), mas inúmeros centros a realizam com anestesia local, sem detrimentos aos resultados. As amostras excedentes após a punção podem ser criopreservadas. Nos casos em que não foi possível captar espermatozoides através do PESA, pode-se tentar a captação testicular no mesmo ato cirúrgico. Utiliza-se apenas antibiótico-profilaxia e recomenda-se o uso de gelo local por 24 horas e analgésico simples.

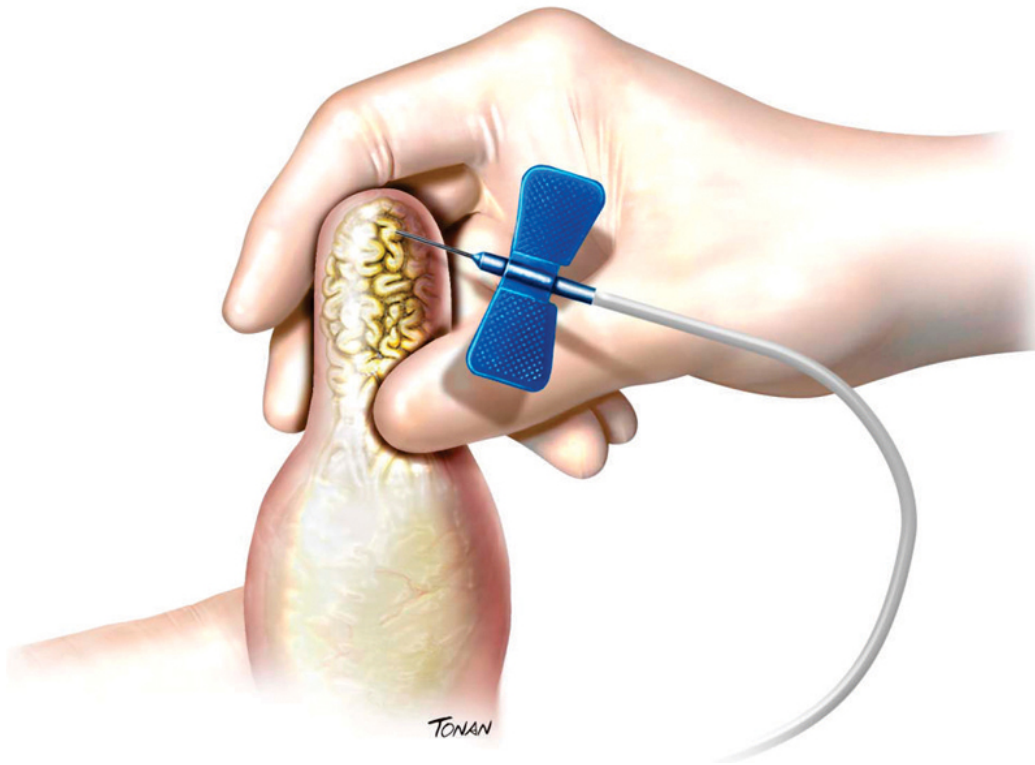


FIGURA 7.3 Ilustração de punção epididimária com scalp 21G – PESA.

Captação para os casos de agenesia deferencial – MESA (*Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration*)

É a aspiração dos espermatozoides do epídimo guiada por microcirurgia, sob visão direta. Muito utilizada para pacientes com agenesia deferencial (Figura 7.4). Como não é feita às cegas, as chances de se encontrarem espermatozoides são superiores ao PESA para os casos de agenesia deferencial. Além disso, tem menor risco de dano ao trato reprodutivo masculino. Este procedimento é muitas vezes realizado em ambiente hospitalar ou em locais que dispõem do uso de microscopia para magnificação das imagens. Recomendamos que seja realizado sob sedação e com bloqueio anestésico do cordão espermático com Ropivacaína 0,2 a 0,75% (8 mL em cada lado).

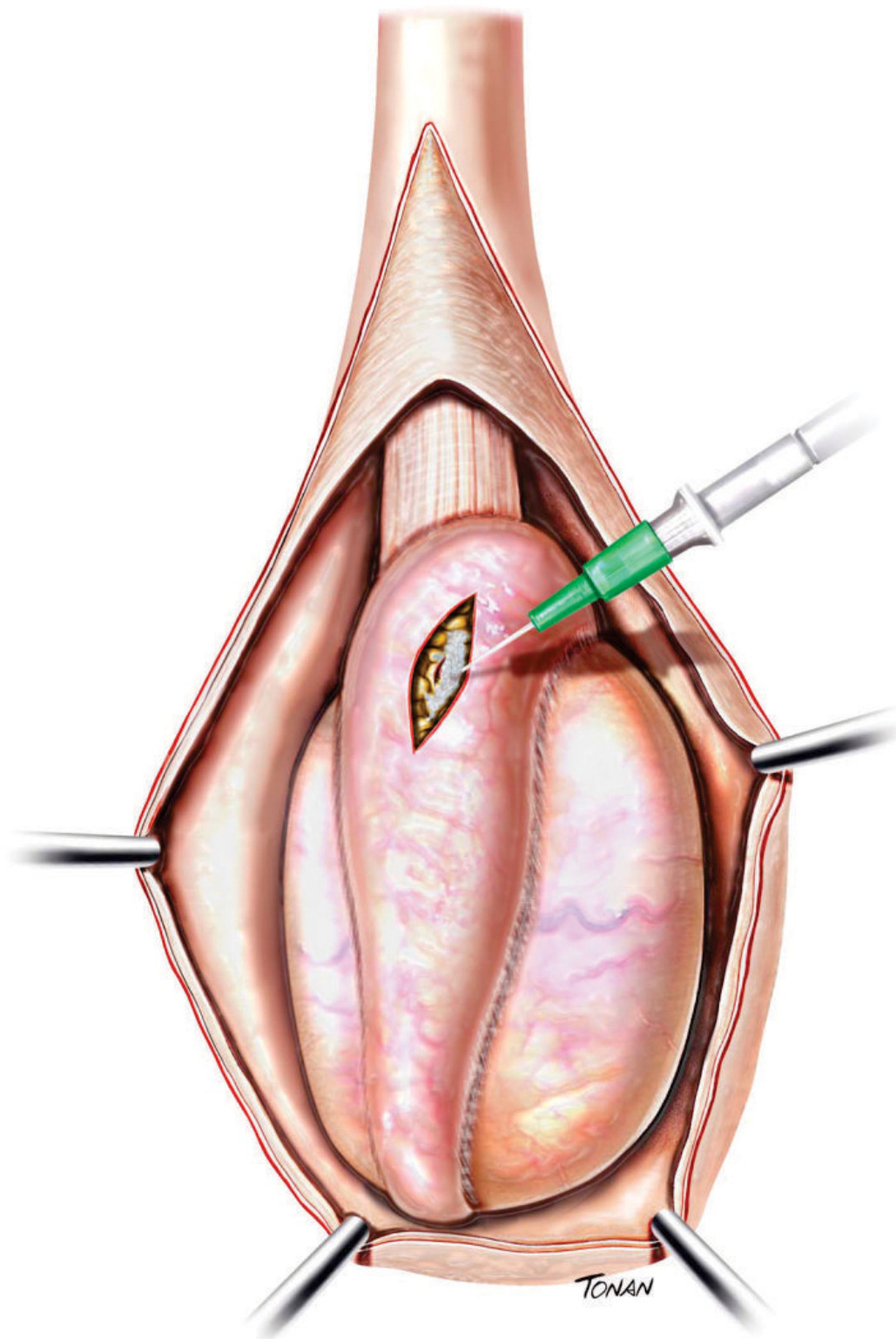


FIGURA 7.4 Ilustração de túnica epididimária aberta e abertura de túbulos com aspiração do conteúdo seminal – MESA.

Azoospermia Não Obstrutiva

Testicular Sperm Aspiration – TESA

É a aspiração percutânea dos espermatozoides do testículo, puncionado com uma agulha de grosso calibre. Como é feita às cegas, as chances de se encontrarem espermatozoides são inferiores à da dissecação dos testículos com auxílio de microcirurgia (Figura 7.5).

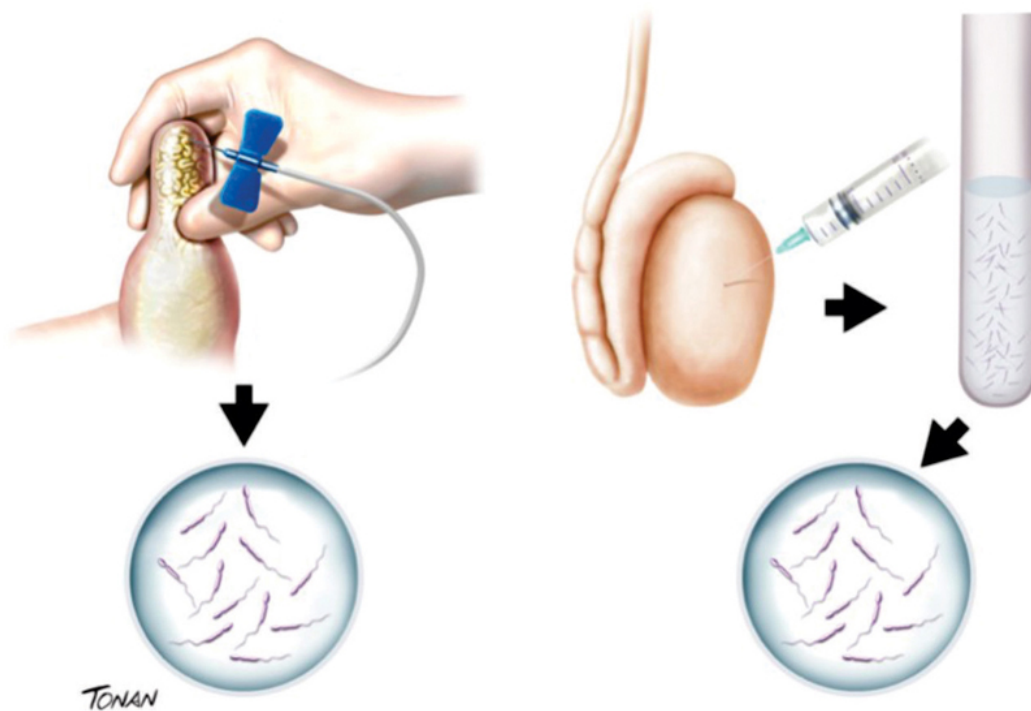


FIGURA 7.5 Ilustração de punção testicular com agulha para captação de espermatozoides – TESA.

Testicular Sperm Extraction (TESE) ou biópsia testicular

A realização de múltiplas biópsias testiculares tem uma alta porcentagem de recuperação de espermatozoides, embora demande inúmeras tentativas, o que aumenta os riscos de eventuais complicações. Permite também, como vantagem, analisar o tecido testicular, como forma de auxílio prognóstico para a produção ou não de espermatozoides (Figura 7.1).

Microdissection Testicular Sperm Extraction - MicroTESE

Trata-se do procedimento mais realizado no mundo para azoospermia não obstrutiva. Com o uso de microscopia e magnificação da imagem, a biópsia testicular é dirigida para uma região com suspeita maior de presença de espermatozoides, com a possibilidade de captação de menor amostra de tecido testicular e menor taxa de complicações (Figura 7.6). Recomendamos a busca por túmulos seminíferos dilatados, nos quais retira-se uma amostra tecidual e analisa-se a presença de espermatozoides, após a lise dos túbulos, em sala cirúrgica. Demanda a presença de andrologista em sala cirúrgica durante todo o procedimento.

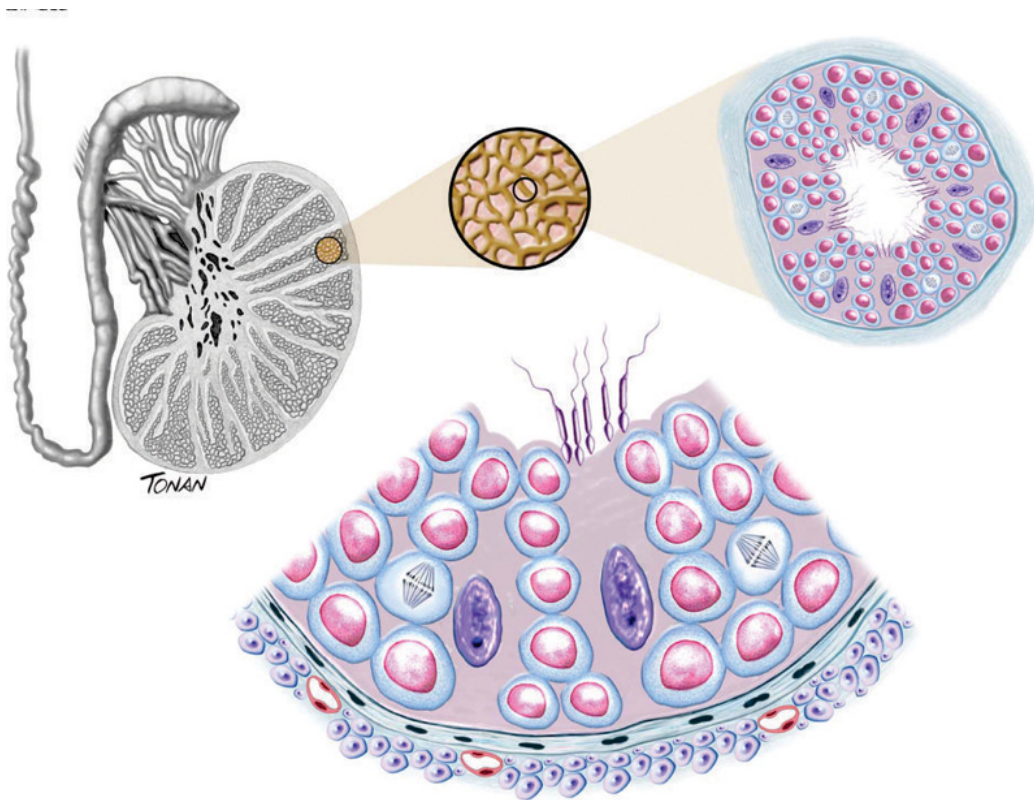


FIGURA 7.6 Análise focada de regiões com túbulos dilatados, nos quais detecta-se a presença de espermatozoides – há necessidade de lise tubular, e neste processo pode-se encontrar células germinativas mais jovens, em diferentes graus de diferenciação.

Conclusões

- O diagnóstico de azoospermia requer no mínimo duas análises seminais com centrifugado de acordo com OMS 2010.
- A avaliação mínima inicial do paciente azoospermico requer: história clínica, exame físico adequado, dosagem de testosterona total e FSH.
- Homens com ausência de um ou ambos ductos deferentes devem ser encaminhados a avaliação específica para agenesia deferencial; esposa deve ser investigada para fibrose cística, e casal, encaminhado para aconselhamento genético pré-FIV.
- Homens com ductos deferentes presentes e volume testicular normal completarão a investigação com análise genética, ultrassonografia testicular bilateral com Doppler e perfil hormonal completo.
- Os casos com perfil hormonal normal, pelo menos um ducto deferente palpável e volume testicular adequado deverão ser abordados para realização de biópsia testicular.
- Os casos com presença de varicocele deverão ser tratados, e a realização de biópsia testicular prognóstica no mesmo ato deve ser abordada e debatida com o casal.
- Os casos com perfil hormonal alterado deverão ser divididos entre hipogonadotróficos e hipergonadotróficos. Os hipo deverão ser tratados clinicamente como primeira conduta, e os hiper deverão ser encaminhados para Microtese com ICSI.
- Recomenda-se que a **discussão sobre doação de sêmen seja realizada para todos os casais azoospermicos**, principalmente nos casos com indicadores prognósticos mais sugestivos de azoospermia não obstrutiva, previamente ao procedimento de captação de espermatozoides.
- A tendência é o uso de doadores de sêmen estrangeiros, importados previamente ao processo completo do casal. O motivo principal é o profundo *screening* genético de doadores estrangeiros, processo não realizado igualmente nos doadores nacionais.

Referências

Aziz N. The importance of semen analysis in the context of azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):35–38.

- Baker K, Sabanegh Jr, Obstructive Hamada AJ, Esteves SC, Agarwal A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia: reconstructive techniques and results. *Clinics*. 2013;68(S1):61–73.
- Brandell RA, Mielnik A, Liotta D, Ye Z, Veeck LL, Palermo GD, et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod*. 1998;13:2812–2815.
- Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*. 1995;332:1475–1480.
- Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):15–26.
- Esteves SC, Miyaoka R, Orosz JE, Agarwal A. An update on sperm retrieval techniques for azoospermic male. *Clinics*. 2013;68(S1):99–110.
- Fraietta R, Zylberstein DS, Esteves SC. Hypogonadotropic Hypogonadism Revisited. *Clinics*. 2013;68(S1):81–88.
- Glina S, Vieira M. Prognostic factors for sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):121–124.
- Gudeloglu A, Parekatil SJ. Update in the evaluation of the azoospermic male. *Clinics*. 2013;68(S1):27–34.
- Hamada AJ, Esteves SC, Agarwal A. A comprehensive review of genetics and genetic testing in azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):39–60.
- Inci K, Gunay LM. The role of varicocele treatment in the management of non-obstructive azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1):89–98.
- Janzen N, Goldstein M, Schlegel PN, Palermo GD, Rosenwaks Z, Hariprashad J. Use of electively cryopreserved micro surgically aspirated epididymal sperm with IVF and intracytoplasmic sperm injection for obstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2000;74:696–701.
- Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol*. 1989;142(1):62–65.
- Kumar Fraietta R. Medical management of non-obstructive azoospermia. *Clinics*. 2013;68(S1): 75–98.
- Miyaoka R, Esteves SC. Predictive factors for sperm retrieval and sperm injection outcomes in obstructive azoospermia: Do etiology, retrieval techniques and gamete source play a role. *Clinics*. 2013;68(S1):111–119.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. New techniques for sperm acquisition in obstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2004; 82(Suppl 1):S186–93.
- Schlegel PN. Causes of azoospermia and their management. *Reprod Fertil Dev*. 2004;16(5):561–572: <http://dx.doi.org/10.1071/RD03087>.
- Shefi S, Turek PJ. Definition and current evaluation of subfertile men. *Int Braz J Urol*. 2006;32(4):385–397.

Trauma Raquimedular e Infertilidade Masculina: Manejo Prático

Eduardo de Paula Miranda

Cristiano Mendes Gomes

Introdução

A maioria dos homens com lesão medular traumática (LMT) são inférteis. LMT ocorre mais frequentemente em homens jovens no auge de sua saúde reprodutiva, com impacto significativo e irreversível na vida dos casais com desejo de procriação. A fertilidade desses indivíduos é prejudicada pelo desenvolvimento de disfunção erétil (DE), disfunção ejacutória e anormalidades do sêmen.

Este capítulo apresentará uma revisão dos mecanismos pelos quais LMT pode gerar disfunções no aparelho reprodutivo masculino, bem como os principais tratamentos disponíveis na atualidade para a infertilidade de casais cujo parceiro masculino sofreu LMT, incluindo tratamentos para DE e métodos de captação de sêmen e/ou espermatozoides.

Disfunção Erétil

Disfunção erétil (DE) é muito prevalente em homens com LMT e possui diferentes etiologias nessa população. Apesar de muitos pacientes recuperarem a capacidade de obter uma ereção após a LMT a partir de 1 ano após o trauma, essas ereções geralmente não são sustentadas de

maneira consistente para proporcionar relações sexuais bem-sucedidas. Apesar de ereções por si só não serem necessárias para a fertilidade ou mesmo para a captação de espermatozoides nesses pacientes, recomenda-se o tratamento sistemático da DE nessa população com o intuito de melhorar a saúde sexual, bem como permitir a tentativa de concepção natural, o que pode ocorrer em até 10% dos casos. Há duas áreas na medula espinal responsáveis pela inervação autonômica do pênis, e, por conseguinte, têm um papel no controle ereções. A integridade da medula como um todo é fundamental para conduzir os estímulos erectogênicos oriundos do sistema nervoso central até o centro sacral de ereção, o que constitui a chamada ereção psicogênica, as quais dependem de uma medula espinal intacta acima dos segmentos torácicos inferiores. Os segmentos sacrais S2-S4 são responsáveis por ereções reflexas. Assim, as lesões da medula espinal acima de T10, que representam a maioria dos pacientes com LMT, habitualmente resultam em ausência de ereções psicogênicas e preservação das ereções reflexas.

Os mesmos tratamentos utilizados para o tratamento da DE em homens sem LMT estão indicados nesse grupo de pacientes. Uma vez que o fluxo sanguíneo para os corpos cavernosos e arco reflexo S2-S4 estejam geralmente conservados, tais homens respondem bem à administração oral de inibidores da 5-fosfodiesterase. Aqueles que não têm boa resposta a essa classe de medicamentos são candidatos ao tratamento com aplicações intracavernosas ou intrauretrais de agentes vasodilatadores. Tratamentos não farmacológicos como o uso de dispositivos a vácuo ou mesmo o tratamento cirúrgico com próteses penianas devem ser considerados no tratamento de DE em pacientes com LMT em casos selecionados.

Anejaculação

Como a maioria dos homens com LMT não são capazes de ejacular durante a relação sexual, assistência médica geralmente é necessária em suas tentativas de constituir família. Para a ocorrência de ejaculação, é necessário que haja integração entre os segmentos T10-L3 e S2-S4 da medula espinal e os estímulos supraespinhais, tanto estimuladores quanto inibidores. Emissão de espermatozoides e fluido seminal na uretra, bem como o fechamento do colo da bexiga, requerem inervação nervosa

simpática a partir de segmentos de T10 a L3. Segmentos sacrais S2-S4 são necessários para a inervação sensitiva e motora do pênis e para a atividade dos músculos do assoalho pélvico, sobretudo o músculo bulboesponjoso, os quais estão envolvidos na propulsão do sêmen. Uma lesão cranial a T10 poupa os arcos reflexos necessários para a ejaculação. Lesões abaixo de T10 variam em seu efeito sobre a função ejaculatória, dependendo de sua extensão e localização.

Os métodos mais comuns de recuperação de sêmen em homens com LMT são: vibroestimulação peniana (VP), eletroejaculação (EEJ) e captação cirúrgica de espermatozoides, o quais serão discutidos adiante.

Alterações na Qualidade Seminal

Apenas cerca de 7,5% dos pacientes com LMT apresentam análise seminal normal de acordo com os critérios da OMS. Cerca de 10% desses indivíduos são azoospermicos. Assim, a grande maioria possui qualidade seminal alterada por razões que ainda não são totalmente compreendidas, e isso contribui para a infertilidade em homens com LMT.

Tais pacientes possuem um perfil seminal típico caracterizado por concentração normal de espermatozoides, porém com motilidade e vitalidade anormalmente baixas. Esse perfil é raro na população geral com fator masculino de infertilidade conjugal, e pesquisas estão sendo realizadas para tentar descobrir a real origem dessa anormalidade. Fatores ambientais, como hipertermia escrotal pelo uso constante de cadeira de rodas, ejaculação infrequente e problemas associados ao controle da bexiga têm sido propostos como desencadeadores desse processo patológico, no entanto ainda não há comprovada associação entre esses fatores de estilo de vida e a qualidade do sêmen até a presente data. Acredita-se que tais alterações sejam resultantes da disfunção das glândulas acessórias (próstata e vesículas seminais) ou mesmo da presença de fatores inflamatórios no plasma seminal. Outro fator com potencial impacto na qualidade seminal é o adequado controle do manejo vesical e das infecções do trato urinário. Um estudo demonstrou que pacientes com LMT que usaram cateterismo intermitente tiveram motilidade superior (27%), quando comparados com

aqueles que utilizavam sonda vesical de demora (5%), mesmo naqueles que eram capazes de ejacular de forma anterógrada.

Além das alterações espermáticas, há ainda alterações do plasma seminal características dos pacientes com LMT. Cerca de 27% dos pacientes possuem coloração seminal marrom, que não melhora com ejaculações frequentes, demonstrando não ser consequência da estase de sêmen. Quando o plasma seminal de homens com LMT é misturado com espermatozoides normais provenientes de homens saudáveis sem LMT, há uma rápida diminuição da motilidade espermática. Além disso, espermatozoides não expostos ao plasma seminal, ou seja, aspirado a partir dos deferentes ou do epidídimo, apresentam motilidade significativamente mais elevada do que os provenientes de ejaculado de homens com LMT.

Procedimentos para Captação de Espermatozoides

Dentre os métodos para obter espermatozoides de paciente com LMT, há aqueles que visam à captação com um auxílio à ejaculação, enquanto outros acabam por contornar as vias ejaculatórias naturais e partem para a captação cirúrgica. De uma maneira geral, métodos que auxiliam na ejaculação devem ser preferidos, pois são menos invasivos e produzem um maior número de espermatozoides totais móveis, o que amplia as opções no momento de selecionar métodos de reprodução assistida (RA).

Vibroestimulação Peniana (VP)

VP é recomendada como tratamento de primeira linha para anejaculação em homens com LMT porque é segura, confiável e com boa relação custo-benefício. É realizada colocando-se um vibrador no dorso ou frênulo da glândula e mantendo estimulação mecânica vibratória até que a ejaculação ocorra. Uma grande variedade de dispositivos pode ser utilizada para executar VP, contudo são mais eficazes aqueles que proporcionam pelo menos 2,5 mm de amplitude. O aparelho com nome comercial de *FertiCare* (Multicept, Albertslund, Dinamarca) é o único

dispositivo aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para a ejaculação de homens com LMT ([Figura 8.1](#)). VP é mais eficaz em homens cujas vias nervosas da ejaculação estejam intactas, ou seja, com lesões mais craniais. Pacientes com nível de lesão T10 ou superior mostram taxa de sucesso de 86% com um ou dois vibradores em comparação com homens com um nível de T11 inferior ou lesão, os quais conseguem ejacular em aproximadamente 15% das tentativas. É ainda fundamental que o nervo dorsal do pênis esteja intacto, o qual é o ramo sensorial do terminal do nervo pudendo em segmentos sacral da medula espinal S2-S4.



FIGURA 8.1 Imagem ilustrativa do vibrador FertiCare, o qual é aprovado pela FDA para realização da vibroestimulação peniana.

Para executar VP, o paciente deve ser transferido de sua cadeira de rodas para uma mesa de exame ou leito de hospital. O paciente deve estar em uma posição segura, pois é possível que ele venha a apresentar um episódio de espasticidade ou disreflexia autonômica (DA). Para evitar DA, em pacientes cujo nível de lesão é equivalente ou cranial a T6, deve ser administrada nifedipina ou outra medicação anti-hipertensiva adequada antes da estimulação. A bexiga deve ser preparada em todos os casos, uma vez que há possibilidade de ejaculação retrógrada. Deve-se esvaziar a bexiga com uma sonda uretral ou cateter de Foley e infundir 25-50 mL de solução própria para preservação de espermatozoide não mais do que 10 minutos antes do início da VP. A maioria dos doentes que respondem à VP terão pouca ou nenhuma ejaculação retrógrada, o que pode prescindir o passo de preparação da bexiga em casos selecionados. A pressão arterial deve ser

monitorizada antes, durante e depois da VP, e esta não deve ser realizada em pacientes hipertensos no momento da monitorização.

Terminada a preparação, dá-se início à VP colocando-se um vibrador no dorso ou freio da glândula até que ocorra a ejaculação anterógrada. Se não ocorrer ejaculação após 2 minutos de estimulação, é sugerido realizar uma pausa de 1 a 2 minutos e, em seguida, reiniciar o ciclo. Esses passos são repetidos até que sejam completados 10 minutos de estimulação. Durante os períodos sem estímulo, a pele do pênis é inspecionada para avaliar presença de edema ou abrasão, e o procedimento deve ser suspenso em caso de alguma alteração.

A VP também deve ser interrompida se os sinais vitais estiverem instáveis, a pedido do paciente ou se não houver ejaculação após 10 minutos. A presença de contrações abdominais em combinação com contrações do músculo do bulbo esponjoso são indicadores de que houve ejaculação. Se essas contrações ocorrerem, porém, sem a expulsão de sêmen de forma anterógrada, deve-se colher o conteúdo da bexiga com nova cateterização e centrifugar o efluente para avaliação cuidadosa do sedimento. Comparação entre fluidos obtidos antes e após o procedimento pode ajudar a indicar a presença de ejaculado e/ou plasma seminal na urina.

Indicações de plasma seminal incluem um volume pós-centrifugação superior a 1 mL e aparecimento de leucócitos que são comumente encontrados no plasma seminal de pacientes com LMT. Se não houver espermatozoides e nem indicações de plasma seminal, o paciente pode receber o diagnóstico de anejaculação. Se houver indicações de plasma seminal, porém ausência de espermatozoides, o paciente provavelmente é azoospermico.

Eletroejaculação

Os pacientes que não respondem à VP devem ser encaminhados para eletroejaculação (EEJ), que deve ser realizada por um médico treinado nesse procedimento. Praticamente todos os homens com LMT vão ejacular com EEJ, no entanto ejaculação retrógrada é mais comum com EEJ do que com VP. Uma pequena minoria de homens (4-5%) vai exigir anestesia durante EEJ, devido à sensibilidade pélvica. Caso anestesia seja necessária, deve-se evitar o uso de agentes paralisantes, o que pode comprometer a

eficácia do procedimento. O aparelho ([Figura 8.2](#)) possui uma sonda que deve ser inserida no reto e gera corrente elétrica, que, por sua vez, leva a uma contração da musculatura pélvica e, conseqüentemente, à propulsão de sêmen. EEJ também pode provocar DA, de forma que a pressão arterial deve ser sempre monitorizada. Antes de se iniciar a EEJ, a bexiga deve ser preparada de maneira semelhante à VP. O paciente é colocado na posição de decúbito lateral, e a sonda é inserida através do reto e direcionada anteriormente para a próstata e as vesículas seminais, como esquematicamente demonstrado na [Figura 8.3](#). É recomendado iniciar o estímulo elétrico de maneira progressiva, com incrementos de 2-5 V. A cada incremento, a tensão de pico deve ser mantida por 5 segundos, e depois abruptamente desligada. Curiosamente, a ejaculação ocorre em EEJ quando a corrente é desligada. Um estudo do comportamento esfíncteriano durante EEJ em homens com LMT mostrou que, quando a corrente é desligada, há uma diferença de pressão entre os esfíncteres urinários internos e externos que favorece o fluxo retrógrado de sêmen. Se não ocorrer a ejaculação anterógrada, deve-se tentar obter o material da bexiga para análise. Ejaculação retrógrada de algum grau geralmente ocorre com EEJ e, ocasionalmente, pode ser a única fonte de ejaculado.



FIGURA 8.2 Aparelho padrão para realização de eletroejaculação.

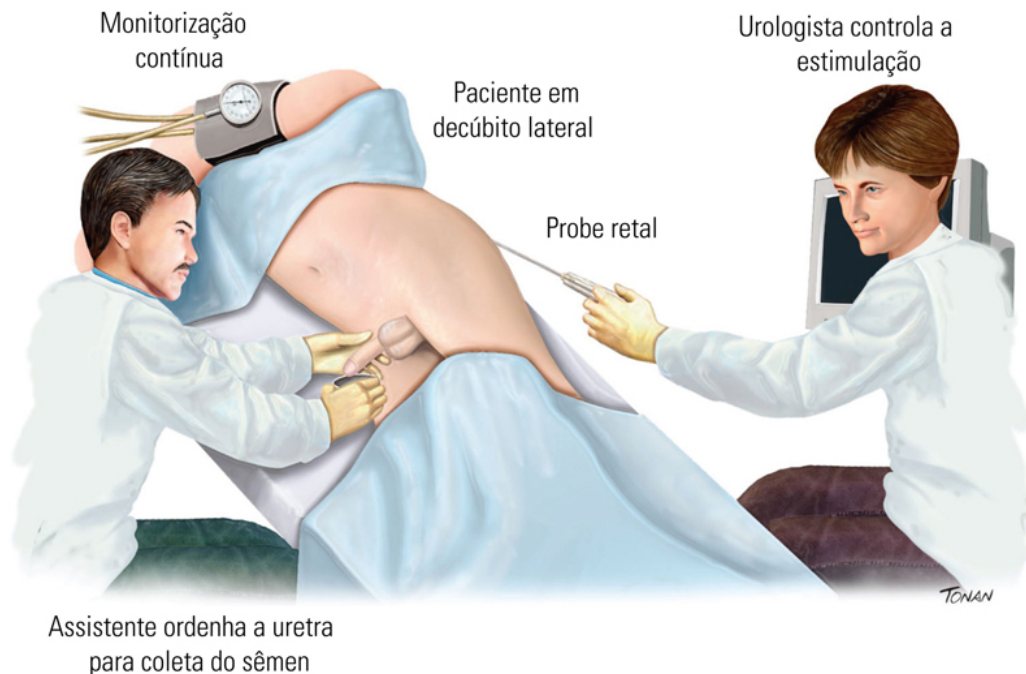


FIGURA 8.3 Modelo esquemático de posicionamento do paciente e equipamentos durante a eletroejaculação.

Captação Cirúrgica de Espermatozoides

Em caso de falha com VP e EEJ, ou uma vez que os mesmos sejam contraindicados, a captação cirúrgica de espermatozoides pode ser realizada como último recurso. Inúmeras técnicas cirúrgicas para recuperação de espermatozoides têm sido descritas como: aspiração testicular com agulha fina (TESA); biópsia percutânea; biópsia aberta; extração de espermatozoides testiculares com ou sem auxílio de microscópio (TESE/microTESE). A aspiração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo (MESA) e aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo (PESA) são as técnicas ideais para azoospermia obstrutiva, uma vez que teoricamente há maior concentração de espermatozoides maduros e móveis. No entanto, não há comprovação científica de que qualquer uma das técnicas tenha uma vantagem distinta sobre a outra na recuperação de esperma nos pacientes com LMT. A captação cirúrgica de espermatozoides é recomendada após falhas dos tratamentos que promovem a ejaculação, porque os rendimentos de esperma são muito baixos com esses métodos, o que, conseqüentemente, compromete o casal à fertilização *in vitro* (FIV) ou

à injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), que são os procedimentos mais caros e invasivos de RA.

Eficácia das Técnicas de Reprodução Assistida em Homens com LMT

As técnicas de RA disponíveis para casais cujo homem sofreu LMT são as mesmas para a população sem LMT. Apesar das dificuldades encontradas na obtenção de espermatozoides nessa população, pode-se afirmar que a eficácia das diversas opções de tratamento oferece resultados equivalentes aos dos pacientes sem LMT. Foi demonstrado que apesar de as técnicas de FIV e ICSI utilizando espermatozoides de pacientes com LMT apresentarem uma menor taxa de fecundação dos óvulos femininos, as taxas de gravidez foram semelhantes.

Algoritmo

Em resumo, o tratamento da infertilidade em pacientes com LMT deve seguir o algoritmo apresentado na [Figura 8.4](#).

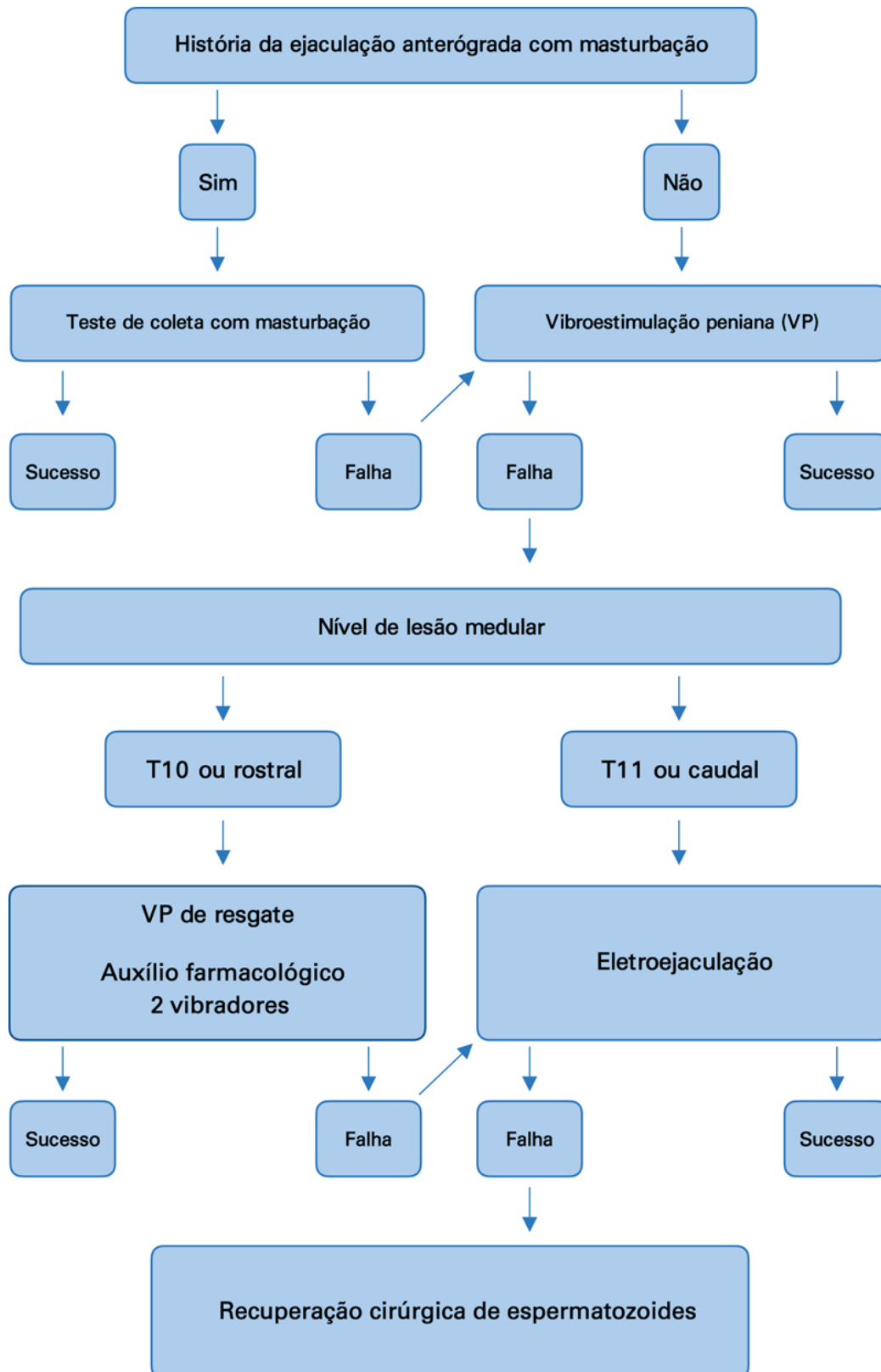


FIGURA 8.4 Algoritmo para tratamento de infertilidade em casais com homem com lesão medular traumática.

Conclusão

A fertilidade é gravemente prejudicada em homens com LMT, em que há alta prevalência de DE, anejaculação e alterações na qualidade seminal. Eles devem receber tratamento para DE semelhante aos indivíduos sem LMT. Métodos disponíveis para auxiliar na ejaculação incluem VP e EEJ e devem ser a primeira opção na abordagem dos casais inférteis com fator masculino secundário a LMT.

Captação cirúrgica de espermatozoides deve ser realizada apenas nos casos em que métodos menos invasivos não estejam disponíveis ou resultem em dor intolerável. De uma maneira geral, os resultados de gravidez usando espermatozoides de homens com LMT são semelhantes aos obtidos de indivíduos sem LMT. Futuros estudos neste campo devem se concentrar em melhorar a qualidade do sêmen de homens com LMT, bem como no desenvolvimento de tratamentos que auxiliem a ejaculação durante a relação sexual, a fim de restaurar o potencial de concepção por vias naturais.

Referências

- Biering-Sorensen I, Hansen RB, Biering-Sorensen F. Sexual function in a traumatic spinal cord injured population 10-45 years after injury. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2012;44(11):926–931.
- Brackett NL. Infertility in men with spinal cord injury: research and treatment. *Scientifica*. 2012;2012:578257.
- Brackett NL, Davi RC, Padron OF, Lynne CM. Seminal plasma of spinal cord injured men inhibits sperm motility of normal men. *The Journal of Urology*. 1996;155(5):1632–1635.
- Brackett NL, Ead DN, Aballa TC, Ferrell SM, Lynne CM. Semen retrieval in men with spinal cord injury is improved by interrupting current delivery during electroejaculation. *The Journal of Urology*. 2002;167(1):201–203.
- Brackett NL, Ferrell SM, Aballa TC, Amador MJ, Padron OF, Sonksen J, et al. An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. *The Journal of Urology*. 1998;159(6):1931–1934.
- Brackett NL, Lynne CM, Ibrahim E, Ohl DA, Sonksen J. Treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Nature Reviews Urology*. 2010;7(3):162–172.
- Cehic E, Kasum M, Simunic V, Oreskovic S, Vujic G, Grgic F. Fertility in men with spinal cord injury. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016:1-5.

- Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*. 2005;32(4):379–395: v.
- DeForge D, Blackmer J, Garritty C, Yazdi F, Cronin V, Barrowman N, et al. Fertility following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal cord*. 2005;43(12):693–703.
- Heruti RJ, Katz H, Menashe Y, Weissenberg R, Raviv G, Madjar I, et al. Treatment of male infertility due to spinal cord injury using rectal probe electroejaculation: the Israeli experience. *Spinal Cord*. 2001;39(3):168–175.
- Ibrahim E, Lynne CM, Brackett NL. Male fertility following spinal cord injury: an update. *Andrology*. 2016;4(1):13–26.
- Kafetsoulis A, Brackett NL, Ibrahim E, Attia GR, Lynne CM. Current trends in the treatment of infertility in men with spinal cord injury. *Fertil Steril*. 2006;86(4):781–789.
- Kathiresan AS, Ibrahim E, Aballa TC, Attia GR, Ory SJ, Hoffman DI, et al. Comparison of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in male factor infertility patients with and without spinal cord injuries. *Fertil Steril*. 2011;96(3):562–566.
- Leduc BE. Treatment of infertility in 31 men with spinal cord injury. *The Canadian Journal of Urology*. 2012;19(5):6432–6436.
- Miranda EP, Gomes CM, de Bessa Jr J, Najjar Abdo CH, Suzuki Bellucci CH, de Castro Filho JE, et al. Evaluation of sexual dysfunction in men with spinal cord injury using the male sexual quotient. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2016;97(6):947–952.
- Ohl DA, Denil J, Fitzgerald-Shelton K, McCabe M, McGuire EJ, Menge AC, et al. Fertility of spinal cord injured males: effect of genitourinary infection and bladder management on results of electroejaculation. *The Journal of the American Paraplegia Society*. 1992;15(2):53–59.
- Sonksen J, Ohl DA, Wedemeyer G. Sphincteric events during penile vibratory ejaculation and electroejaculation in men with spinal cord injuries. *The Journal of Urology*. 2001;165(2):426–429.
- Trofimenko V, Hotaling JM. Fertility treatment in spinal cord injury and other neurologic disease. *Translational Andrology and Urology*. 2016;5(1):102–116.
- Wieder JA, Brackett NL, Lynne CM, Green JT, Aballa TC. Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries. *Urology*. 2000;55(6):915–917.
- Wieder JA, Lynne CM, Ferrell SM, Aballa TC, Brackett NL. Brown-colored semen in men with spinal cord injury. *Journal of Andrology*. 1999;20(5):594–600.

Disfunções Sexuais no Homem Infértil: Investigação e Condutas

Conrado Alvarenga

Renato Fidelis

Thais Della Tonia

José Cury

Introdução

O objetivo deste capítulo é auxiliar o urologista que acompanha o casal infértil no manejo dos homens com queixa sexual, no sentido de identificar os aspectos importantes da história clínica e psicosssexual desses pacientes, determinar quais exames iniciais deverá solicitar, como interpretá-los, como entender as angústias e os medos desses pacientes, quando encaminhá-los para seguimento psicológico em paralelo e como, finalmente, conduzir o tratamento da disfunção sexual simultaneamente ao tratamento da infertilidade.

Alterações Sexuais com o Surgimento da Infertilidade no Homem

Disfunção Erétil

A disfunção erétil (DE) é a incapacidade persistente ou recorrente do homem obter e/ou manter a ereção peniana suficiente para a atividade sexual. Muitos pacientes se queixarão da incapacidade de obter qualquer ereção, e outros, em sua maioria, por não conseguirem manter a ereção durante o ato sexual, relatarão que conseguem obter inicialmente a ereção, mas que frequentemente perdem a turgescência no intercurso sexual e precisam de manobras outras para manterem a penetração. Tal queixa é muito comum no dia a dia urológico, visto que os casos em que o homem não consegue nem ao menos desencadear alguma ereção costumam ser mais graves e menos frequentes na prática clínica.

Em 2014, grande estudo brasileiro, encabeçado pela professora Carmita Abdo, revelou números alarmantes a respeito da elevada prevalência de DE em homens sexualmente ativos. Carmita demonstrou que quase 54% dos homens possuem algum grau de DE, sendo 20,8% em grau mínimo, ou seja, não estão satisfeitos plenamente com sua função erétil, 26,3% em grau moderado e 6,4% em grau completo (não conseguem nem ao menos desencadear a ereção).

Na prática clínica, nos depararemos, por exemplo, com grau mínimo em pacientes mais jovens e associado a DE psicogênica; grau moderado em pacientes diabéticos ou tabagistas; e grau completo após cirurgia radical para o câncer de próstata. Nos casos de infertilidade conjugal, a prevalência de disfunção erétil parece ser de predominância psicogênica, por se tratar, na maioria dos casos, de homens jovens e sem comorbidades relevantes.

Vale destacar a que a investigação e o manejo em todos os graus seguem o mesmo protocolo, com o intuito de se uniformizar a conduta e a busca pelo diagnóstico e tratamento.

Fisiologia

Entender perfeitamente a fisiologia da ereção é fundamental para que se possa, ao entrevistar, entender a gênese e o contexto do problema sexual de ereção relatado pelos pacientes. A estimulação sexual masculina é fundamental para a indução do ciclo sexual masculino. O ciclo sexual se inicia no mais importante órgão sexual masculino: o cérebro. Isso porque os sentidos da visão, olfato, audição, paladar e sensação tátil formam as cinco

fontes que, ativadas individualmente ou em conjunto, permitirão que a miríade de fenômenos fisiológicos da ereção se iniciem.

Muitos pacientes com disfunção erétil desconhecem os mecanismos para obterem a ereção por estarem carentes de estimulação ou por estarem inibidos sexualmente. O ciclo da ereção se dará em seis fases, descritas a seguir:

- Estado de flacidez – é o pênis contraído, com predominância do simpático, músculos lisos contraídos, sem enchimento dos corpos cavernosos.
- Enchimento – fase muito importante. Em resposta ao estímulo dos sentidos mencionados e com resposta parassimpática, há dilatação das artérias com relaxamento da musculatura lisa e enchimento dos sinusoides.
- Ereção plena – expansão do pênis progressiva com afluxo sanguíneo abundante, com compressão dos plexos venosos e represamento sanguíneo – pênis arterial.
- Ereção rígida – a pressão intracavernosa supera a pressão sistólica sanguínea, superando 190/200 mmHg.
- Ejaculação – contração rítmica dos músculos isquiocavernoso e bulbocavernoso, com propulsão do sêmen através da luz uretral.
- Detumescência – retorno à contração da musculatura lisa, reabertura dos canais venosos e flacidez – pênis venoso.

Sempre será muito importante questionar o paciente de modo que informe ao médico em qual das fases a queixa está instalada, se o problema está em fase mais inicial, no decorrer do intercurso sexual ou se a queixa está na fase mais final, ejaculatória. Com isso, fica claro também que muitos pacientes terão queixas associadas de má qualidade de ereção e distúrbios da ejaculação, levando-os a se confundirem, pois pensam que apresentam problemas de ereção, mas na realidade são portadores apenas de ejaculação precoce.

Disfunção Erétil Orgânica *versus* Psicogênica: entendendo as diferenças

Classicamente, dividimos a disfunção erétil em orgânica e psicogênica, mas na prática percebemos que mesmo a DE de origem orgânica acaba por afetar psiquicamente o homem. Todo homem com DE está perturbado em graus diversos, com medo, inseguro, com baixa autoestima e fragilizado. Portanto, tal classificação vale apenas para identificarmos aqueles homens sem alteração orgânica de base, comorbidade, alteração nos exames de investigação e portanto, com DE puramente psicogênica. O restante, que se encaixará nas disfunções orgânicas, muitas vezes apresentarão disfunção mista. Vale guardar que a disfunção mista (orgânica + psicogênica) é a mais comum.

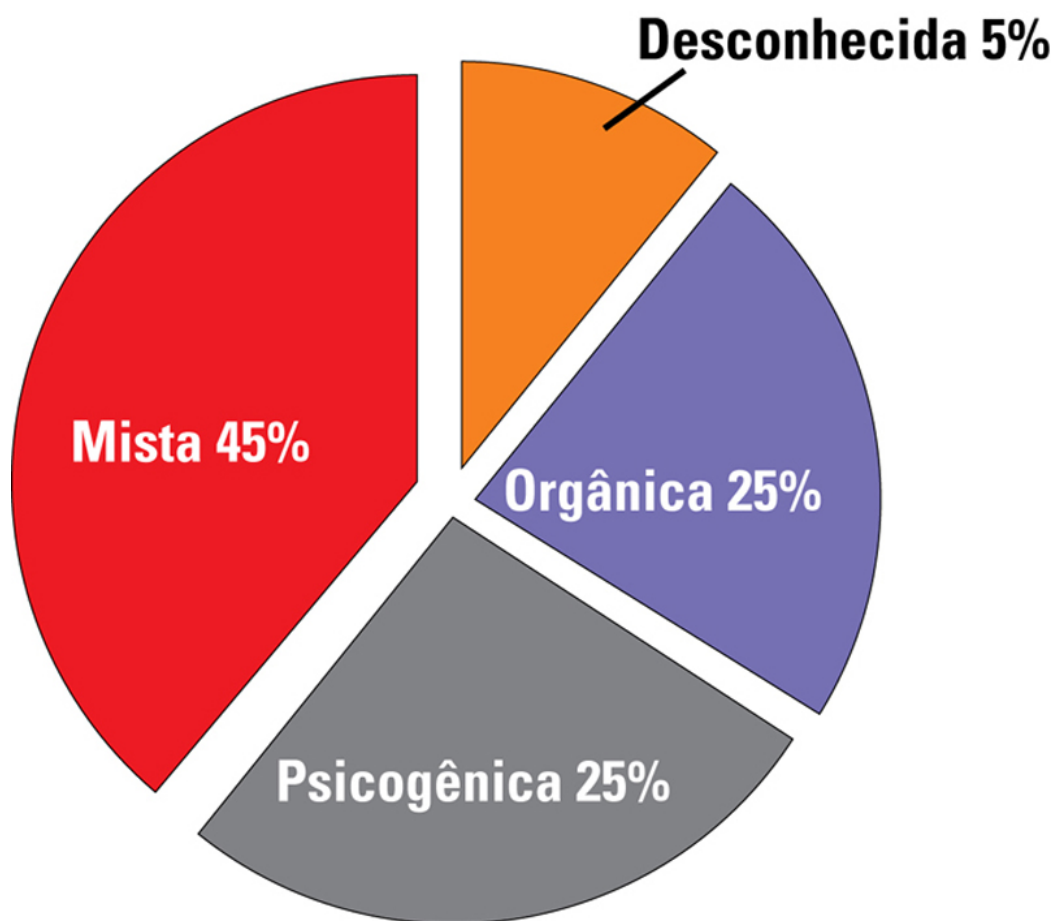


FIGURA 9.1 Causas da disfunção erétil.

A disfunção pode ter causas orgânicas ou psicogênicas, podendo também ser uma combinação delas.

Forma-se um círculo vicioso: o homem passa a transar mal, aumenta seu nível de tensão para o sexo, passa a ter baixa da segurança e da autoestima e suas relações sexuais tendem a piorar.

Abordaremos inicialmente a DE de origem psicogênica, o papel fundamental da psicoterapia e o manejo de tal situação clínica, para depois nos aprofundarmos no entendimento e na conduta da DE de origem orgânica. Vale a pena lembrar também que a relação com o paciente deverá atingir níveis profundos de confiança e segurança, de maneira a se buscar uma abertura para discussão da intimidade, o que muitas vezes em relações superficiais não é sequer atingido.

Etiologia psicogênica

É a mais comum nos homens inférteis. Problemas emocionais relacionados com a dificuldade para engravidar, ansiedade e transas muito programadas nas épocas ovulatórias e estresse estão diretamente relacionados com a piora da qualidade sexual do homem infértil. **Queixas como ejaculação precoce, disfunção erétil e baixo desejo são muito comuns entre homens que passam por desordens psicológicas comuns durante a investigação e o tratamento da fertilidade.** Geralmente, o perfil do homem com DE psicogênica pura é de idade mais jovem, sem comorbidades; sua história clínica corrobora a associação entre fases ruins emocionais, com piora da performance sexual; e geralmente são mais ansiosos ou deprimidos. Isso faz com que o manejo da infertilidade para este grupo em especial de homens seja mais penoso, e, portanto, o risco de afetar sua sexualidade maior é potencializado.

Cada casal reage de uma maneira quando se depara com esse tema assim como a reação é diferente entre homens e mulheres, em função de personalidade, cultura, história familiar e individual e da importância que há nesse objetivo e projeto da vida. Existem as relações que se fortalecem. Nestas, o casal não culpabiliza um ao outro pela dificuldade, apoiando-se nas tomadas de decisões em todo o tratamento. Em contraponto, existem relações que são diretamente afetadas pela infertilidade. Ambos passam por uma trajetória de cinco fases distintas:

- *Tristeza:* marcada pelo desânimo associado à dificuldade em gerar um filho;

- *Mobilização*: caracterizada pelo esforço do casal em procurar ajuda médica, bem como se deparar com o diagnóstico;
- *Imersão*: definida pelo tratamento em si; um período exigente de exames e dureza dos procedimentos médicos, o que, conseqüentemente, obriga o casal a esperar o resultado, colocando sua vida muitas vezes em suspenso em face do objetivo de conceber, com desfecho incerto;
- *Resolução*: marcada pelo fim dos procedimentos médicos, luto por um filho e a posterior reorientação dos objetivos do casal;
- *Legado*: definido pelo que sucede ao tratamento, sejam melhorias no relacionamento ou o desequilíbrio diante das perdas sofridas.

Os tratamentos, por si sós, revestem-se de características próprias que refletem diretamente na vivência da sexualidade. Sendo assim, para alguns casais, o ato sexual perde a espontaneidade, principalmente na fase de período fértil da mulher. Há uma modificação no jogo erótico da sedução. Acompanhado agora de tensão e ansiedade, o sexo passa a ser visto somente para a procriação. Apesar de ser mais invasivo fisicamente à mulher, e de ambos se queixarem da piora na relação sexual, sem sombra de dúvida, esse equívoco é um peso maior para os homens (principalmente se ele é o identificado). Elas não necessitam de qualquer fase da resposta sexual (desejo, excitação, orgasmo e resolução), ao contrário do homem. É comum a eles sentirem sua sexualidade invadida. Existe a necessidade de masturbação para recolha de sêmen e pressão para engravidar (quando se diz respeito a penetração e ejaculação centrada na gravidez). Para alguns, isso interfere negativamente na identidade masculina, podendo originar disfunções sexuais situacionais como: disfunção erétil, ejaculação rápida, perda ou diminuição do desejo sexual.

O estresse em “ter obrigação de”, privando-o de sua espontaneidade, talvez seja sua maior penalidade. A ideia de ter hora marcada para o sexo porque “hoje o dia é fértil”, a obrigação e pressão em ter de ter/manter ereção e também ejacular podem afetar a frequência da atividade sexual e limitar as chances de conceber um filho. Múltiplos aspectos estão aí envolvidos, acompanhados de emoções negativas baseadas em ansiedade, estado depressivo, relacionamento interpessoal e conjugal. Para alguns, o quadro pode se agravar, chegando à aversão sexual quando a tentativa ao tratamento é recorrente. Eles têm de esconder a “mágoa de ontem” e buscar contato físico hoje porque se veem obrigados a registrar a ocorrência da

relação sexual para mostrar ao médico. Isso também pode levar a isolamento social, quando a infertilidade repercute na vida profissional, social, entre amigos, familiares. Para esses casais, manter o contato sexual, como também ter contato com outras pessoas, é se deparar com a infertilidade, em vez de ser uma oportunidade de escape e conforto.

Estes dados sustentam a ideia de que, apesar de a infertilidade constituir uma situação geradora de estresse, se o casal for capaz de compartilhar pensamentos e sentimentos relativos à infertilidade, tendo maior comunicação, sabendo acolher um ao outro, ter capacidade de aceitar, negociar e interagir nas transformações provenientes do tratamento, é provável que a relação seja fortalecida, atributo crucial para satisfação conjugal e tratamento.

Diagnóstico

Avaliação Clínica

A história médica detalhada e a busca pelo histórico psicosssexual, acompanhadas de rigoroso exame físico, são elementos essenciais para o diagnóstico e o manejo da DE. A maior dificuldade no início do atendimento do homem com DE será estabelecer uma relação de confiança na qual o paciente exponha suas fragilidades, permita que algumas vezes possamos entrevistar em conjunto sua parceira e se entregue por completo à investigação e conduta. Paciente com relacionamento superficial com seu médico ou desconfiado da conduta é sinal de aumento de insucesso no tratamento.

A detalhada compreensão de todas as medicações em uso e a verificação do controle das doenças associadas, por exemplo, checar se o diabetes *mellitus* (DM) está compensado ou não também serão fundamentais na avaliação do homem com DE. O cuidadoso exame físico global (com medida de PA, pulso e análise geral) e prostático também serão indispensáveis, assim como o exame do pênis e dos testículos.

É preciso muita atenção, nos dias de hoje, com a detecção precoce e abordagem dos homens com síndrome metabólica e elevado risco cardiovascular. Não seria exagerado afirmar que hoje o urologista deve ter uma preocupação constante sobre o *status* cardiovascular do seu paciente

com DE. Alguns até arriscam o termo urocardiologista, lembrando que homens com DE podem apenas apresentar prenúncio de doença cardiovascular mais grave, que se apresentará na sequência do tempo de acompanhamento.

História Psicossexual

Lembrando que 45% das disfunções sexuais são de etiologia mista, vale a atenção sempre para os fatores psicossexuais.

Fatores como personalidade introvertida, ansiosa, antissocial, história de abuso na infância, conflitos de identidade de gênero, dogmas religiosos e ausência de educação sexual são apenas exemplos que devem ser identificados e abordados durante a tomada da história psicossexual.

O medo de falhar, os problemas conjugais e o estresse do cotidiano (como perda do emprego, nascimento do filho, perda da parceira) também são elementos que devem ser inqueridos como potencializadores da vulnerabilidade à DE.

Dosagens Hormonais e Metabólica

Todos os homens com DE devem ter seus exames de perfil hormonal realizados. A dosagem dos hormônios masculinos com testosterona total (TT) e livre, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH) estradiol, prolactina é mandatória. Além disso, devemos sempre checar as dosagens metabólicas gerais e a dosagem de vitamina D total no sangue. A mensagem principal aos residentes é de que a análise do indivíduo como um todo é importante, e não apenas a abordagem e investigação sexual.

Questionários Sexuais de Avaliação

Existem inúmeros questionários que podem ser aplicados para avaliação do status sexual dos homens com queixa de DE. O mais utilizado é o IIE-F5, mas no nosso meio também utilizamos o de Carmita Abdo. O IIE-F5 é composto de 15 itens, e muitas vezes, na prática, é interessante responder junto com o paciente.

Ele quantifica cinco aspectos: ereção, orgasmo, desejo (libido), satisfação no ato sexual e satisfação final. Homens sem DE pontuam entre 22 e 25, enquanto os mais graves não pontuam acima de 5 a 7. As respostas a esses questionários variam em função de maior ou menor escolaridade.

Ecodoppler do Pênis em Ereção

O estudo do fluxo sanguíneo peniano pelo ecodoppler após injeção intracavernosa é bastante subestimado na prática clínica. Não é realizado de rotina em homens com suspeita de DE psicogênica. No entanto, é exame de enorme valor diagnóstico e prognóstico, pois nos auxilia a relacionar medidas subjetivas com medidas objetivas de fluxo. O exame também pode reforçar a relação entre médico e paciente, o qual muitas vezes sente preocupação do médico em investigar mais a fundo seu caso, não apenas recomendando uso de medicações de demanda.

Tratamento

Vale sempre deixar muito claro que o objetivo do tratamento do homem com DE não será apenas se obter uma ereção rígida, e sim um satisfatório e profícuo relacionamento sexual.

Inibidores da Enzima 5-PDE: tratamento de primeira linha

Os medicamentos por via oral cuja função é inibir a enzima 5-fosfodiesterase (5PDE) formam o grupo mais frequente de terapia utilizada para DE. Atuam relaxando a musculatura lisa do pênis e facilitando a ereção, sempre em resposta a determinado estímulo sexual, ou seja, são facilitadores e não efetores da ereção. Muitas vezes, deparamo-nos com situações de falha dessas medicações, e quando são devidamente orientados (a observar o jejum, aguardar o tempo para o efeito e realizar manobras preliminares do ato sexual) apresentam uma ótima performance.

Para entendermos com clareza o mecanismo de ação desses medicamentos, vamos recordar brevemente a fisiologia da ereção: a

detumescência ou flacidez do pênis se faz pela enzima 5PDE, que age sobre o GMP cíclico, quebrando sua molécula em transformando-a em GMP (inativo), como mostra o esquema a seguir.

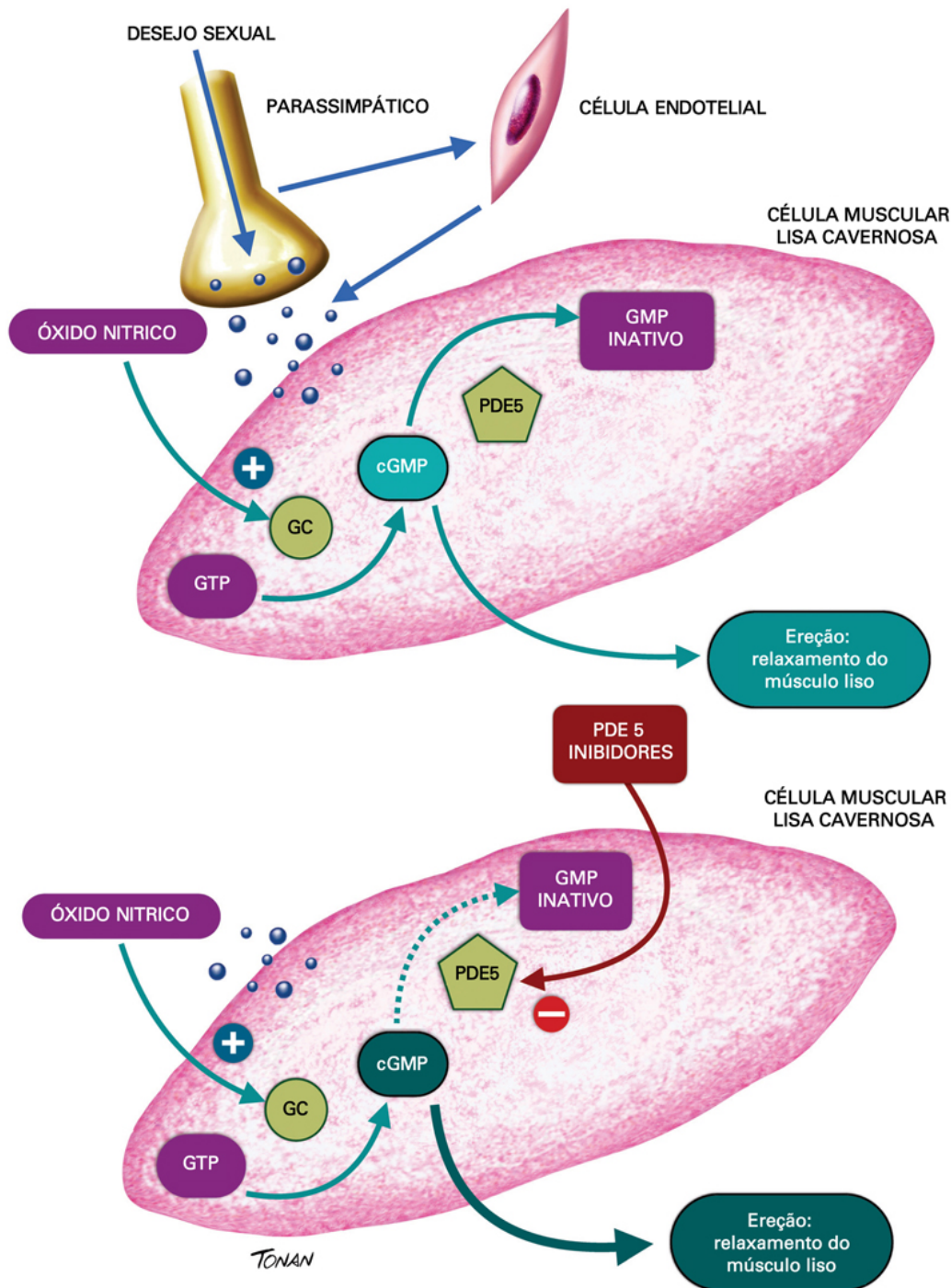


FIGURA 9.2 Mecanismo bioquímico da ereção peniana.

Portanto, inibir sua ação significa aumentar a ação relaxante sobre a musculatura lisa e, desse modo, facilitar a ereção. Os compostos ativos mais frequentes utilizados para inibir a 5-PDE são: sildenafil (pioneiro), tadalafila e vardenafila. Variam entre eles: preço, tempo de ação, duração,

tempo para máxima ação e efeitos colaterais. **A tendência atual de alguns casos selecionados é o uso diário, em dose baixa, da tadalafila.** A dose de demanda habitual é de 20 mg, mas no caso diário, 5 mg. A sildenafil varia a dosagem de 25 a 100 mg. A vardenafila, de 10 a 20 mg, e a tadalafila, de 5 a 20 mg. Todos devem ser tomados preferencialmente em jejum. O uso com estômago cheio é motivo frequente de falha. **Sugerimos sempre o uso pelo menos uma hora antes do início da atividade sexual.**

Atenção rigorosa para o questionamento do uso de nitratos em conjunto. **Pacientes que usam nitrato têm contraindicação formal ao uso dos inibidores da 5PDE, pelo risco de severa hipotensão refratária a tratamento medicamentoso.** Quando o residente estiver em dúvida com relação ao uso ou não de nitratos, é melhor postergar o teste com inibidor de 5PDE. O uso em concomitância com hipotensores também requer atenção, pelo fato de a associação potencializar episódios de hipotensão postural.

Injeção Intracavernosa: tratamento de segunda linha

Aos pacientes com contraindicação formal ao uso de Inib 5PDE ou após falha/insucesso das tentativas de melhora com medicação por via oral, devemos oferecer a possibilidade do uso de injeções intracavernosas. **Atualmente as drogas mais usadas são: a PGE1 (prostaglandina/alprostadil), papaverina e fentolamina.**

A PGE1 está disponível comercialmente nas doses de 10 e 20 mcg, mas passível de manipulação em doses variadas. A papaverina e fentolamina são disponíveis apenas para manipulação. O cuidado principal com todas as drogas é a realização de teste sob acompanhamento de um urologista e a compressão adequada do local da punção por 1 minuto após.

A ereção ocorrerá entre 3 e 10 minutos após a injeção, e os efeitos colaterais mais frequentes são: dor, fibrose com curvatura e priapismo. A taxa de pacientes que abandona o tratamento é elevada, por insatisfação e pela dor.

Reposição Hormonal no Homem Infértil: riscos e cuidados

Recomendamos que no homem jovem infértil, o uso de androgênios seja completamente contraindicado, por inibir o eixo hipotálamo-hipofisário e com isso reduzir os níveis de LH e FSH, finalmente levando a alterações seminais gravíssimas. Nesses homens, o tratamento para melhora da testosterona poderá se resumir apenas a estratégias que estimulam o eixo e nunca com o uso de testosterona exógena.

Dicas Importantes Durante o Tratamento

- Todos os pacientes devem participar ativamente na escolha do tratamento.
- Avaliar sempre a (o) parceira (o) – se possível atender o casal em conjunto.
- Levar em consideração aspectos culturais, religiosos e econômicos.

Necessidade de Mudança de Estilo de Vida!

Deve ficar claro para os pacientes que tão importante quanto o tratamento focado para a DE, deve ser a mudança de hábitos de vida com especial atenção para a alimentação saudável, prática de exercícios físicos, perda de peso, abolir fumo, álcool, sal e alimentos gordurosos, fazer uso de suplementos de vitaminas, minerais e antioxidantes.

Disfunções do Orgasmo e da Ejaculação

Ejaculação Precoce (EP)

O termo ejaculação precoce implica na inability do homem em reter a ejaculação até 2/3 minutos entre início da penetração e a emissão do líquido seminal. Na prática, muitos homens acabam se queixando de ejaculação mais rápida e mal controlada e por tal motivo também acabam sendo abordados e tratados como portadores de ejaculação precoce. A divisão didática e prática entre ejaculação precoce primária (desde o início da

ativada sexual) e secundária (apenas em determinados períodos da vida ou com determinadas [os] parceiras [os]) pode ser importante para apoio durante o tratamento. Homens com ejaculação precoce primária são abordados hoje como sendo portadores de um distúrbio inato do metabolismo da serotonina, e, conseqüentemente, são candidatos a tratamento de longo prazo. A ansiedade está frequentemente presente nos indivíduos com ejaculação precoce. Estima-se que até 1/3 dos homens atinge o orgasmo e ejacula antes do tempo desejado. Existe também forte associação entre EP e DE.

Recomendamos que o tratamento seja baseado no uso de terapias comportamentais e medicações inibidoras da recaptação da serotonina. A psicoterapia associada é sempre importante, e o uso de cremes anestésicos locais pode ser benéfico em alguns casos.

A droga mais utilizada é a paroxetina (10 a 20 mg) em uso diário ou em dias alternados, mas também há inibidores da recaptação mais modernos e que geram efeitos colaterais menores. A dapoxetina (30 a 60 mg) promete ação imediata, e por tal motivo pode ser usada de demanda, apenas 1 a 3 horas antes da relação sexual, mas muitos homens se queixam de fortes náuseas após o uso de tal droga. Algumas formulações em *spray*, em associação de doses baixas de opioide, antiemético e dapoxetina, são bastante utilizadas no mercado.

Ejaculação Retardada/Anorgasmia

A ejaculação retardada (ER) ou inibida é definida como a dificuldade persistente ou recorrente em atingir o orgasmo. A anorgasmia é a impossibilidade em atingir o orgasmo, é mais rara e pode ser devido a bloqueios psicogênicos ou causas neurológicas. Ambas são de difícil abordagem e tratamento. Na ER, as causas medicamentosas são as mais comuns: o uso de antidepressivos em geral. Não há no mercado medicamentos disponíveis para o tratamento de homens com ER ou anorgasmia. A ER de causa medicamentosa pode ser atenuada com a mudança ou diminuição das medicações usadas como antidepressivos ou ansiolíticos.

Referências

- Abdo CHN. *Estudo da Vida Sexual do Brasileiro*. São Paulo: Editora Bregantini; 2004; p.132-133.
- Bechoua S, Hamamah H, Scali E. Male infertility: an Obstscle to Sexuality?. *American Society of Andrology and European Academy of Andrology*. 2016;4:395–403.
- Bento M. A satisfação Conjugal e Sexual dos Casais Inferteis: O impacto da infertilidade. *Dissertacao de mestrado em psicologia Universidade de Lisboa*. 2014.
- Claro JA. A constante evolução do tratamento da disfunção erétil. *Rev Bras Med*. 2001;58:144–148.
- Gabirro A. *Satisfação Conjugal e Desejo Sexual em Casais em Tratamento da Infertilidade: Caracterização e diferenças de gênero*. Dissertação de mestrado. Universidade de Lisboa; 2015.
- Galati MC, et al. Sexualidade e qualidade de vida em Homens com dificuldades sexuais. *Psico-USF, Itatiba*. 2014;19(2):242–252.
- Lue TF. *Male Sexual Dysfunction chapter 37: 592-611 in Smith's General Urology, Sixteenth Edition*. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2004.
- Lue TF, Giuliano F, Khoury S, Rosen R. *Clinical Manual of Sexual Medicine- Sexual Dysfunctions in Men*. Health Publications Ltd; 2004.
- Moreira Jr ED, Abdo CHN, Santos DB, et al. Epidemiologia da Disfunção Erétil no Brasil: resultados da pesquisa nacional do “Projeto Avaliar”. *Rev Bras Med*. 2004;61:608–612.
- Shindel CJ, Nelson, et al. Sexual function and quality of life in the male partner of infertile couples: Prevalence and Correlates os Dysfunction. *The Journal of Urology*. 2008;179:1056–1059.

Reversão de Vasectomia

Bruno Nicolino Cezarino

Conrado Alvarenga

Introdução

A vasectomia é o procedimento de escolha para anticoncepção em cerca de 6% a 8% dos casais mundialmente, ou seja, cerca de 42 milhões de homens. Destes, de 2% a 6 % dos homens terão interesse em fertilidade após a vasectomia. Dentre as opções de fertilidade pós-vasectomia estão incluídas a reversão de vasectomia ou a punção de testículo/epidídimo associadas a métodos de reprodução humana como fertilização *in vitro* ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Qualquer homem vasectomizado é um potencial candidato à reversão de vasectomia, no entanto a escolha entre a RV (reversão de vasectomia) e métodos de punção (PESA, TESE) com reprodução assistida deve sempre se basear numa avaliação global do casal, de modo a garantir o maior sucesso na jornada da fertilidade.

Decisão FIV+: Captação de Espermatozoides versus Reversão de Vasectomia

Tradicionalmente, a única opção para reaver a fertilidade em um homem vasectomizado era a reversão de vasectomia, procedimento microcirúrgico iniciado em 1977 por Silber e Owen. Em 1992, com o advento da fertilização *in vitro*/injeção intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI), novos métodos de captação e processamento de

espermatozoides foram desenvolvidos, trazendo uma opção à reversão de vasectomia. A escolha entre os métodos deve levar em consideração o tempo de realização de vasectomia, o potencial de fertilidade da esposa, os custos e o número de filhos desejados.

Tempo entre Vasectomia e Desejo de Novos Filhos

A vasectomia é um procedimento que promove uma obstrução crônica nos epidídimos. Com o passar do tempo, essa obstrução provoca um regime de inflamação e progressiva destruição dos túbulos epididimários, que é maior quanto maior o tempo de vasectomia. A [Tabela 10.1](#) mostra a taxa de patência e gravidez dos pacientes submetidos à RV:

Tabela 10.1
Taxas de patência e gravidez de pacientes após reversão de vasectomia

Intervalo vasectomia – reversão	Taxa de patência	Taxa de gravidez
Até 3 anos	97%	76%
3 a 8 anos	88%	53%
9 a 14 anos	79%	44%
Mais de 15 anos	71%	30%

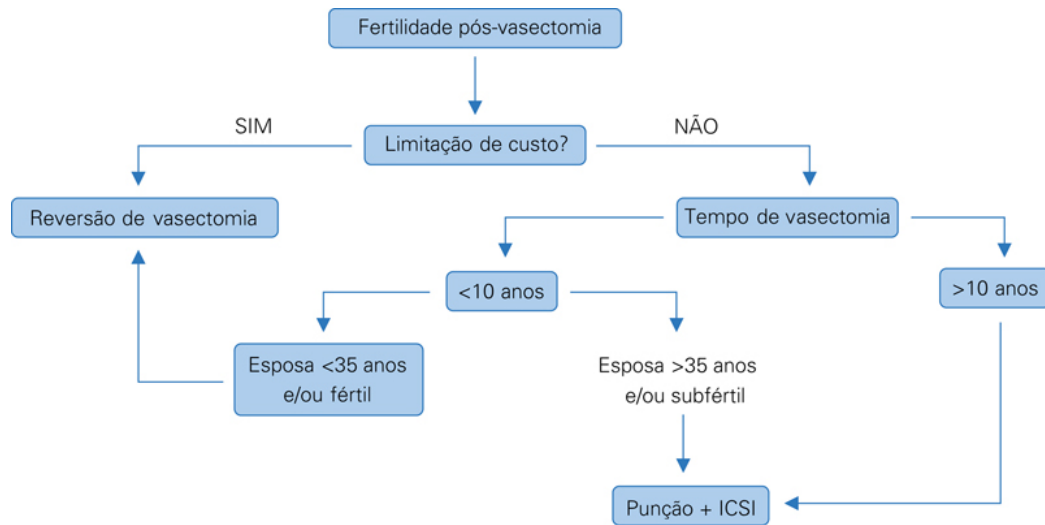


FIGURA 10.1 Organograma decisório entre RV e FIV.

Fazendo um paralelo com a ICSI, a taxa de gravidez global deste procedimento chega a 44%, logo, em pacientes com tempo de vasectomia menor que 9 anos, as taxas de gravidez são mais favoráveis à reversão de vasectomia.

Custos

Uma das grandes vantagens da reversão de vasectomia baseia-se no fato de que, uma vez realizado o procedimento com sucesso, as tentativas de gravidez natural são múltiplas e persistentes, inclusive para mais de um filho, já que o custo inicial é apenas o da cirurgia.

Embora não existam estudos voltados para a realidade brasileira, diversos estudos apontam para a custo-efetividade da RV (custo por gravidez: £ 16.134,00 para RV *versus* £ 42.163,00 para ICSI+ punção).

Potencial de Fertilidade da Esposa

Mulheres têm um declínio natural no potencial de fertilidade que se torna significativo após os 35 anos, com um rápido declínio após essa idade. A idade, no entanto, não explica todos os casos de subfertilidade feminina: distúrbios hormonais, alterações congênitas e endometriose são exemplos que podem afetar a fertilidade mesmo em mulheres abaixo dos 35 anos,

com necessidade de métodos de reprodução humana assistida para concepção.

Dessa forma, torna-se obrigatória a avaliação da esposa para melhor decisão entre os métodos.

A [Tabela 10.2](#) mostra o potencial de gravidez em casais cujo marido foi submetido à RV, de acordo com a idade da esposa.

Tabela 10.2

Potencial de gravidez de acordo com idade da esposa

Idade da esposa (anos)	Patência (%)	Gravidez (%)
20-24	90	67
25-29	89	52
30-34	90	57
35-39	86	54
>40	83	14

Avaliação Pré-operatória

Antes da tentativa de reconstrução cirúrgica do canal deferente, é necessário documentar indiretamente a espermatogênese, muito embora a grande maioria dos casos dos pacientes vasectomizados tenha fertilidade comprovada previamente. Exame físico e avaliação laboratorial são fundamentais.

1. Exame físico

A avaliação de consistência testicular, tamanho e epidídimo são fundamentais: testículos amolecidos e diminuídos e/ou epidídimos vazios inferem piores resultados.

A presença do granuloma no coto distal da vasectomia prévia tem papel importante, pois sugere que provavelmente houve deiscência desse coto e não ocorreu a obstrução crônica supracitada, sem destruição dos túbulos epididimários. Granulomas no exame físico sugerem melhores resultados da reversão de vasectomia.

2. Exames laboratoriais

A realização do espermograma pode indicar a presença de espermatozoides no ejaculado em até 10% dos pacientes vasectomizados, o que indiretamente infere espermatogênese preservada que, embora possa não ser suficiente para concepção, traz excelentes resultados na reversão de vasectomia.

A avaliação hormonal completa – FSH, LH, testosterona total e livre – pode indicar indiretamente diminuição da espermatogênese, principalmente valores de FSH acima de 7 podem indicar diminuição da espermatogênese.

Vasovaso Anastomose

Incisão Escrotal

A incisão escrotal alta de 4 a 5 centímetros, no sentido craniocaudal logo sobre o coto proximal promove acesso direto sobre a área cirúrgica, podendo ser estendida para ganhar coto deferencial proximal ou distal.

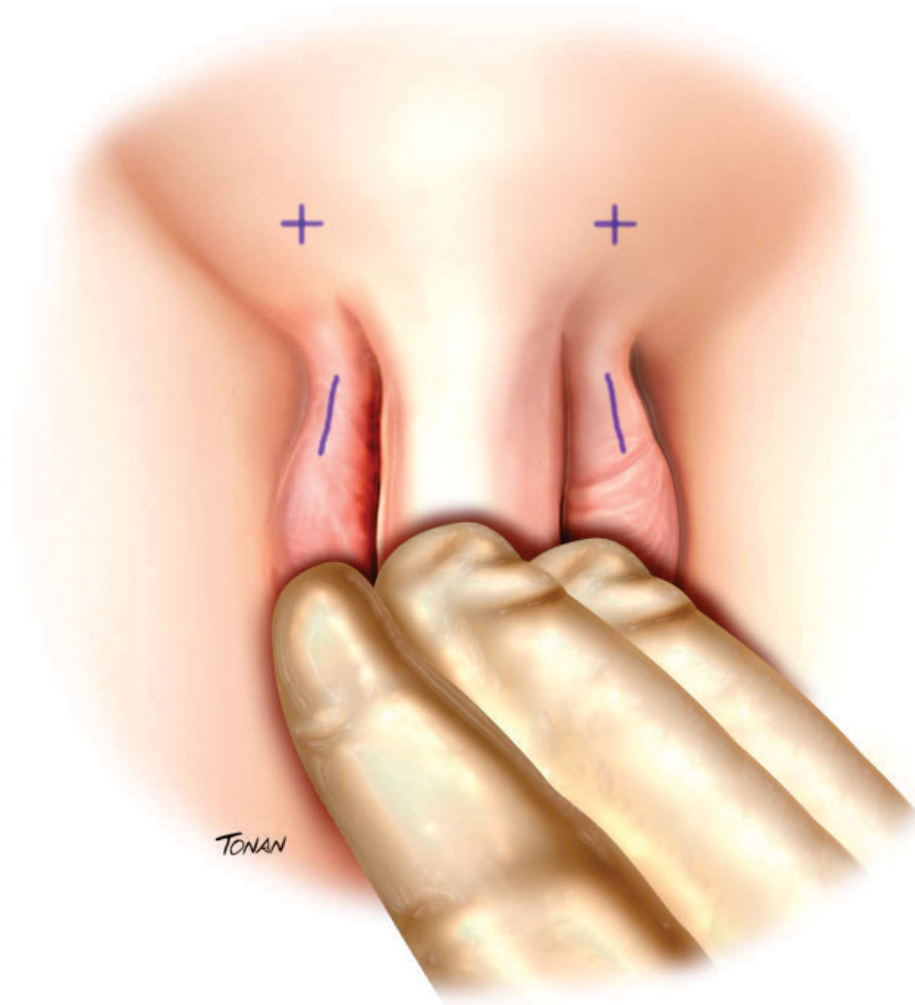


FIGURA 10.2 Localização do anel inguinal externo e incisões escrotais.

Preparação do Canal Deferente

A disseção cuidadosa dos cotos deferenciais, sob microscópio, permite a preservação dos vasos em sua bainha, especialmente a artéria deferencial, o que permite boa irrigação do deferente em toda a sua extensão. A dissecação dos deferentes deve permitir a aproximação dos cotos deferenciais sem tensão. A dissecação do coto proximal no sentido do canal inguinal e a liberação do convoluto do epidídimo podem disponibilizar até 6 cm adicionais de deferente para anastomose.

O corte do coto ligado deve ser preciso e em um ângulo de 90 graus em relação ao vaso, permitindo, dessa forma, a melhor coaptação das bordas na anastomose.

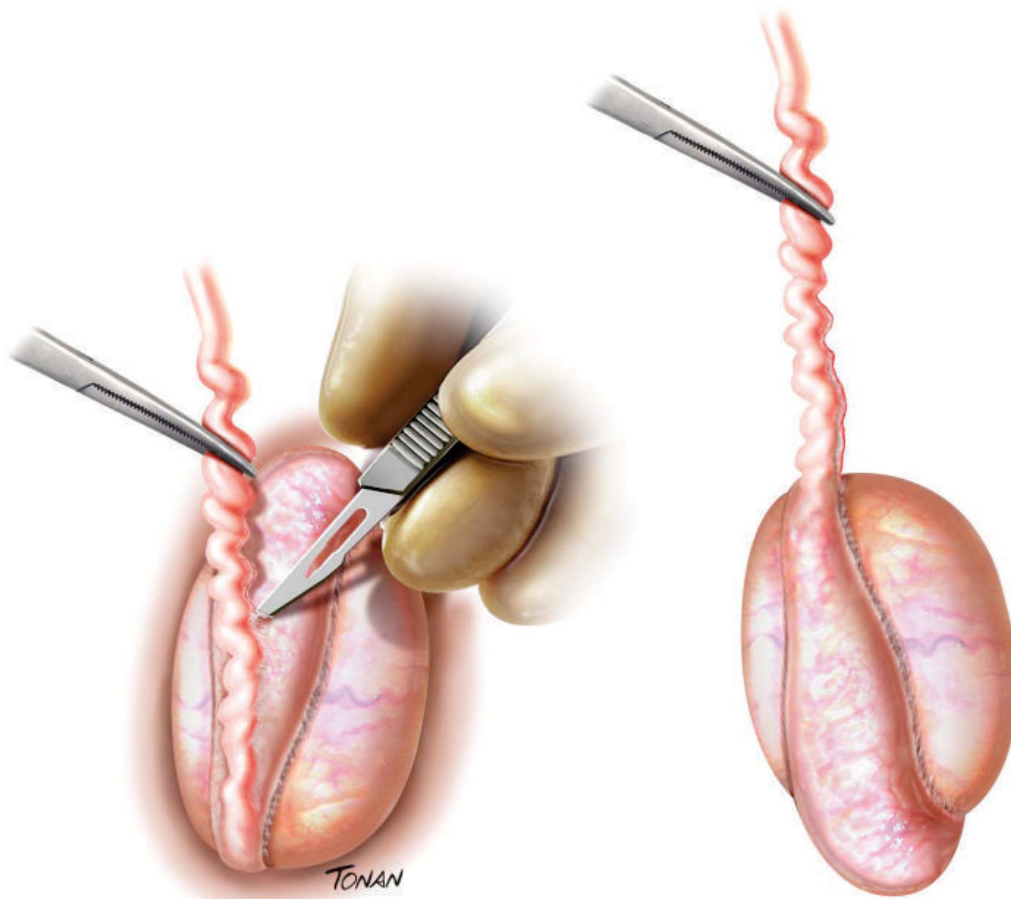


FIGURA 10.3 Liberação da porção convoluta do deferente para aumento da extensão disponível para anastomose.

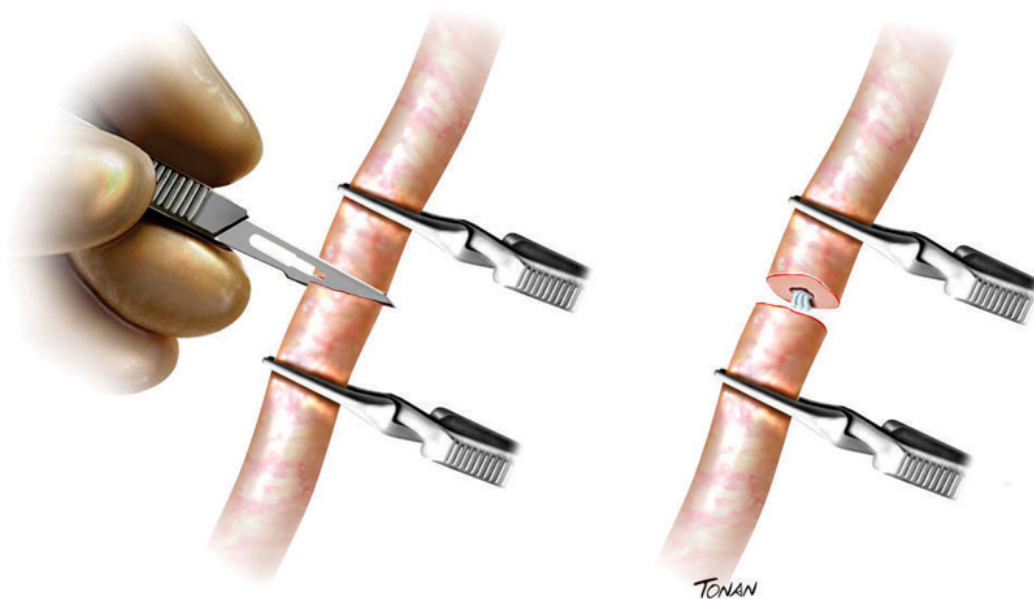


FIGURA 10.4 Corte do canal deferente com lâmina permitindo uma incisão retilínea sem rebordos.

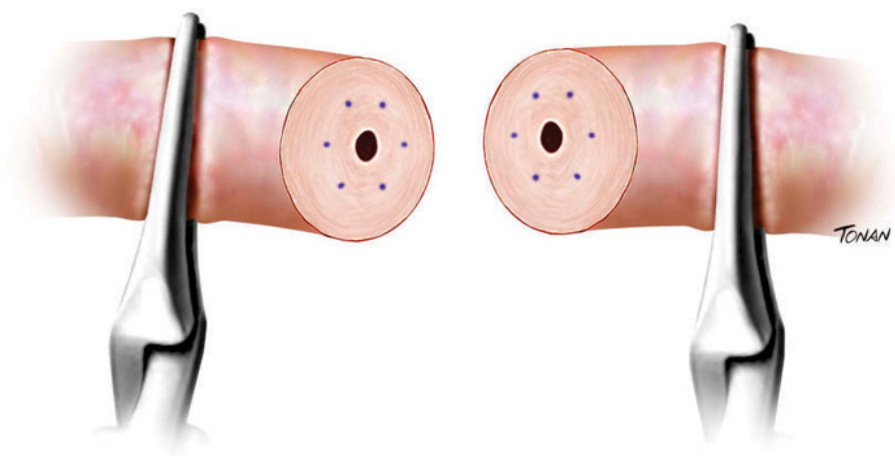


FIGURA 10.5 Posicionamento dos cotos deferenciais imediatamente antes da anastomose.

Após a preparação dos cotos, estes devem ser aproximados e estabilizados com *clamps* de nervos para evitar a tensão da anastomose e facilitar o procedimento microcirúrgico.

A técnica utilizando duas camadas de sutura – uma com fio de *nylon* 10-0 e privilegiando a mucosa, e outra com *nylon* 9-0 aproximando a muscular deferencial tem a vantagem de manter a camada mucosa do deferente alinhada com mais eficiência do que a técnica com uma simples camada de pontos totais com fio de *nylon* 9-0. No entanto, metanálise recente publicada em 2015 mostrou índices de patência e gravidez semelhantes entre as duas técnicas, autorizando cirurgiões com experiência limitada a utilizar a técnica de camada única de pontos totais.

Técnica Cirúrgica

Após a preparação e estabilização dos cotos, inicia-se a etapa microcirúrgica, com um microscópio com magnificação de 6 a 32 vezes. Na técnica de anastomoses em pontos totais são realizados pontos separados utilizando um fio de *nylon* 9-0. Geralmente 6 a 8 pontos são suficientes para completar a anastomose. Após essa primeira camada, a bainha perideferencial recebe um reforço de cerca de 6 pontos também de *nylon* 9-0 para garantir uma anastomose sem tensão.

Na técnica de anastomose com pontos mucosos e pontos musculares, a técnica de micropontos é utilizada, em que uma caneta com microponta demarca a superfície de corte do deferente e guia a saída da agulha na etapa de anastomose da mucosa. Nesse caso seis pontos separados de *nylon* 10-0 são utilizados, seguidos por 6 a 8 pontos de *nylon* 9-0 musculares e uma última camada de pontos da adventícia também com *nylon* 9-0.

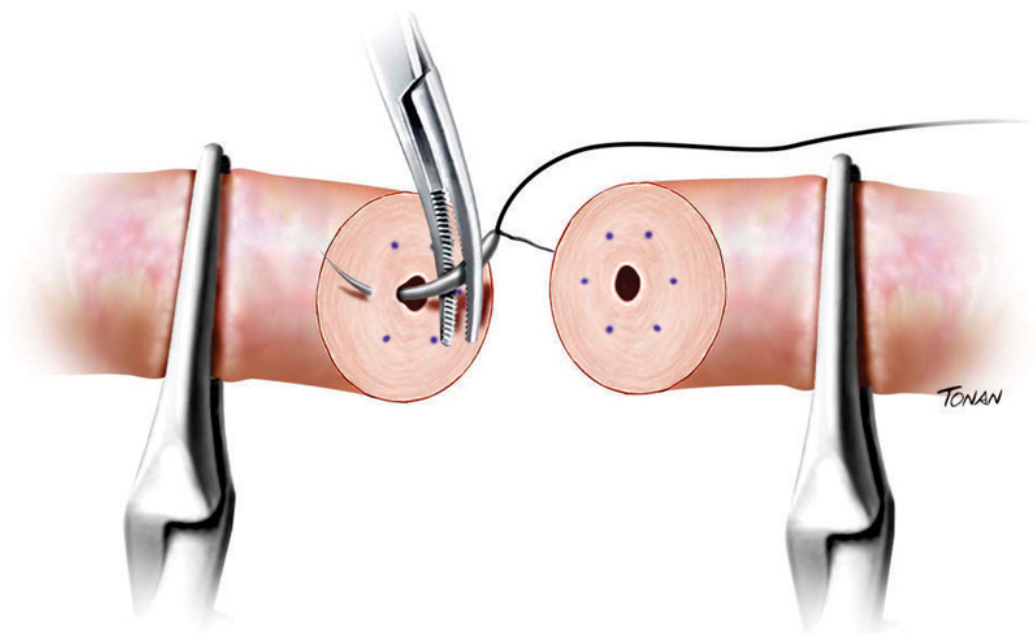


FIGURA 10.6 Técnica de anastomose com pontos mucosos e pontos musculares.

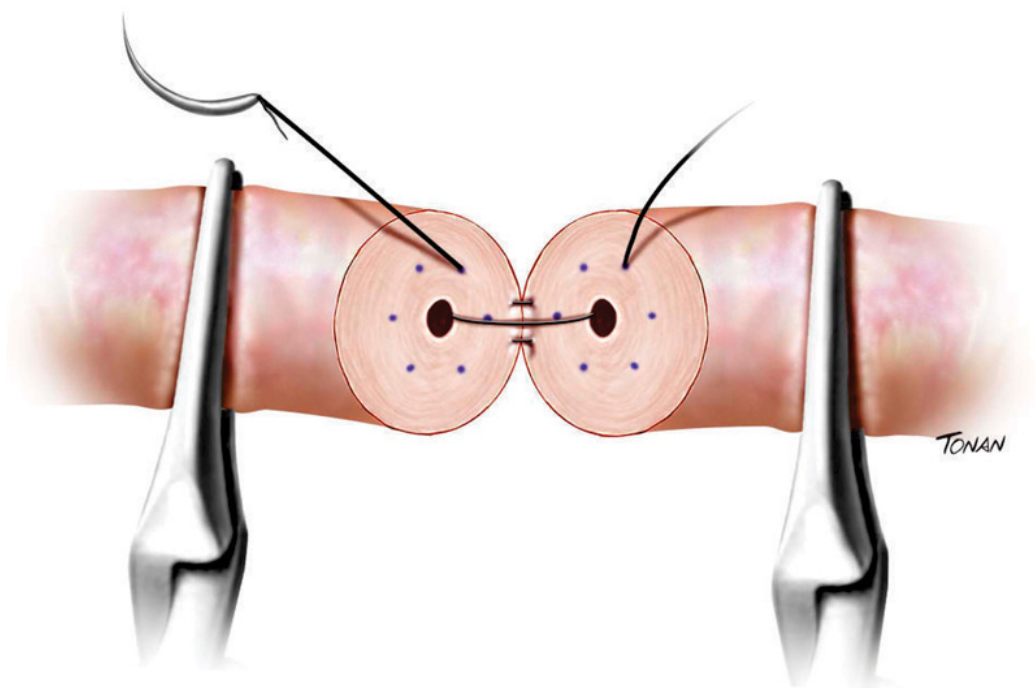


FIGURA 10.7 Pontos musculares e mucosos.



FIGURA 10.8 Aspecto final da anastomose.

Quando Realizar Vasoepididimoanastomose

No momento da incisão do coto testicular do deferente, é necessária coleta de uma alíquota do líquido que é eliminado para análise microscópica. A presença de espermatozoides com cauda indica patência do epidídimo e convoluto, o que autoriza o cirurgião a realizar a vasovasostomose. A presença do granuloma no coto, como já dito, tem uma baixa chance de obstrução dos deferentes, e a ordenha do epidídimo geralmente mostra um líquido com presença de espermatozoides, permitindo a vasovasostomose. No entanto, se mesmo com ordenha e lavagem do coto distal não ocorrer saída de qualquer líquido do coto distal, é necessária a realização da vasoepididimoanastomose.

A aparência do fluido eliminado no momento da incisão do coto distal do vaso deferente tem valor preditivo dos achados microscópicos quanto a presença ou ausência de espermatozoides, como mostra a [Tabela 10.3](#), e indica a conduta a ser tomada.

Tabela 10.3

Análise no fluido eliminado no momento da incisão do coto distal do vaso deferente

Aparência do líquido do vaso	Achados microscópicos comuns	Procedimento indicado
Aquoso, abundante, cristalino	Ausência de espermatozoides	Vasovas oanastomose
Abundante, turvo, solúvel	Espermatozoides com cauda	Vasovas oanastomose
Abundante, amarelado, solúvel	Espermatozoides sem cauda	Vasovas oanastomose
Escasso, granuloma presente	Espermatozoides após ordenha	Vasovas oanastomose
Abundante semelhante a pasta de dente	Sem espermatozoides	Vasoepidimoanastomose
Líquido escasso claro	Sem espermatozoides	Vasoepididimoanastomose
Ausência completa de líquido	Sem espermatozoides	Vasoepididimoanastomose

Varicocele e Reversão de Vasectomia

Pacientes avaliados para reversão de vasectomia comumente apresentam varicocele ao exame físico, e a correção concomitante sempre parece algo tentador. No entanto, a cirurgia de varicocele (quando corretamente realizada) interrompe todas as veias espermáticas do plexo panpiniforme, mantendo retorno venoso apenas pelas veias deferenciais, as quais podem ter sido comprometidas na cirurgia de vasectomia prévia. Além disso, em grande parte das vasectomias as artérias deferenciais também são ligadas, mantendo a irrigação testicular apenas pela artéria testicular. **Dessa maneira, a varicocele nesses casos deve ser realizada com extrema cautela na preservação da artéria testicular e de algumas veias de drenagem espermáticas.**

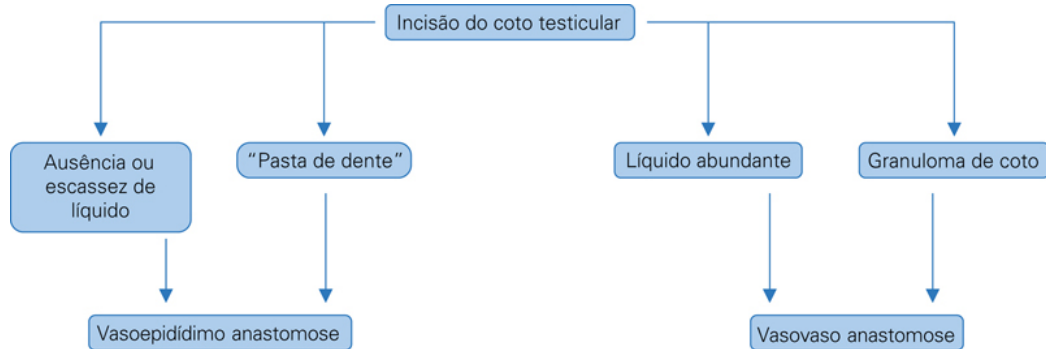


FIGURA 10.9 Organograma de decisão cirúrgica.

Outra estratégia que pode ser utilizada (especialmente em parceiras jovens, que podem esperar um tratamento estagiado) é a realização da reversão de vasectomia e análise do espermograma após 6 meses de reversão e realizando a varicocelectomia, se necessário.

Cuidados e Complicações Pós-operatórias

O paciente recebe alta após a cirurgia com orientações de uso de suspensório escrotal por 6 semanas mesmo durante o sono. É permitida atividade sexual e ejaculação apenas após 3 semanas da cirurgia. Avaliação seminal é realizada com 1, 3 e 6 meses de pós-operatório. As complicações cirúrgicas são raras e incluem pequenos hematomas abordados clinicamente.

A estenose de anastomose ocorre em 5% a 12% dos casos após 18 meses e é diagnosticada pela perda progressiva de motilidade e concentração de espermatozoides nos espermogramas subsequentes.

Quadro 10.1 Dicas para o sucesso

O sucesso da cirurgia de reversão de vasectomia depende fundamentalmente da técnica cirúrgica, e determinados passos devem ser seguidos para garantir o maior índice de patência possível:

Aproximação mucosa perfeita: lembrar da discrepância de diâmetro entre o coto dilatado e o coto abdominal e realizar a anastomose de modo a obter a aposição mucosa perfeita.

Anastomose hermética: extravasamento de espermatozoides pela anastomose favorece a formação de novo granuloma e,

consequentemente, estenose da mesma, com piora do resultado final.

Anastomose livre de tensão: anastomoses sob tensão estão mais propensas a estenoses futuras com fibrose secundária, dessa maneira um cuidado especial na liberação dos cotos é fundamental.

Suprimento sanguíneo adequado: as bordas de corte dos cotos a serem anastomosados devem apresentar sangramento abundante. Em caso de dúvidas, vale a pena incisar novamente o coto até a melhora do suprimento sanguíneo.

Mucosa e muscular deferenciais livres de fibrose: muitas vezes durante a vasectomia é introduzida a ponta-agulha do bisturi elétrico dentro do canal deferencial, destruindo e fibrosando a mucosa adjacente à ligadura. Dessa maneira, é importante garantir um coto livre de fibrose e com mucosa saudável para a anastomose.

Técnica de sutura atraumática: é importante não hesitar em reiniciar a anastomose caso fique inseguro com os pontos ou em caso de ruptura dos mesmos durante a cirurgia. Múltiplas passadas do ponto ou pontos de ruptura da mucosa podem causar extravasamentos e prejudicar os resultados.

Referências

- Asrm Practice Committee. Vasectomy Reversal. *Fertil Steril*. 2008.
- Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group.
- Herrel LA, Goodman M, Goldstein M, Hsiao W. Outcomes of microsurgical vasovasostomy for vasectomy reversal: a meta-analysis and systematic review. *Urology*. 2015 Apr;85(4):819–825. doi: 10.1016/j.urology.2014.12.023.
- Kelly A, Peter N. Vasectomy Reversal must be the first step for a man who had a vasectomy and wants a children from a new marriage?. *IntBraz J Urol*.. 2015;41(6):1046–1048: doi: 10.1590.
- Patel AP, Smith RP. Vasectomy reversal: a clinical update. *Asian J Androl*.. 2016 May-Jun;18(3):365–371.
- Pile JM, Barone MA. Demographics of vasectomy – USA and international. *UrolClin North Am*.. 2009;36:295–305.
- Rinaudo P, Strauss III JF. Endocrine function of the postmenopausal ovary. *EndocrinolMetabClin North Am*.. 2004;33:661.
- Robb P, Sandlow JI. Cost-effectiveness of vasectomy reversal. *UrolClin North Am*.. 2009;36:391–396.

OceanofPDF.com

Obesidade e Fertilidade Pós-cirurgia Bariátrica: Avaliação e Manejo Prático

Mauricio Paulin Sorbello

Albino Augusto Sorbello

Alexandre Bruno Bertoncini

Introdução

Vivemos atualmente em um mundo “obesogênico”, tendo como grandes responsáveis o sedentarismo e o fácil acesso a atraentes alimentos calóricos. Considerada uma pandemia extensiva a todas as classes sociais e países, desenvolvidos ou não, a obesidade, doença do “excesso de gordura corporal”, está intimamente relacionada com diversas alterações metabólicas e hormonais. Essas alterações levam ao incremento do risco de outras doenças associadas, decorrentes da elevação da resistência à insulina (RI) e do desencadeamento da síndrome metabólica (SM), dentre as quais o diabetes tipo II, doenças cardiovasculares, dislipidemia e infertilidade.

A cirurgia bariátrica, modalidade terapêutica descrita há mais de 50 anos, consagrou-se nas últimas décadas como opção terapêutica efetiva, não somente da perda substancial e sustentada de peso, mas também como importante adjuvante no tratamento de RI, SM e comorbidades relacionadas com excesso de peso.

Ainda que sujeito a variações entre indivíduos (sexo, idade, raça, entre outros), o índice de massa corporal (IMC), assim como o aumento da circunferência abdominal (CA), é um dos mais aceitos para se estabelecer a correlação com a porcentagem de gordura no corpo. A partir desse índice são definidos parâmetros para indicação cirúrgica na obesidade. No entanto, deve-se ter cautela ao se analisar os parâmetros de forma isolada, uma vez que a persistência de alterações metabólicas pode ser observada mesmo após o controle do IMC e da CA.

Neste capítulo discorreremos sobre as principais alterações endócrinas (metabólicas e hormonais), anatômicas e sexuais (morfológicas e funcionais) no homem obeso que se relacionam com infertilidade. Descreveremos também as técnicas operatórias mais difundidas atualmente e os resultados pós-operatórios esperados no que tange à infertilidade.

Obesidade e Infertilidade

Há inúmeros estudos realizados com o objetivo de se avaliar como as alterações presentes no homem obeso podem influenciar na fertilidade ([Tabela 11.1](#)).

Tabela 11.1**Resumo dos resultados dos estudos de metanálise investigando IMC e hormônios reprodutivos**

Estudo	Ano	Size	Relação entre IMC e hormônios reprodutivos						
			T	T Livre	SHBG	E2	Inibina B	FSH	LH
Wu et al.	2008	3200	Negativo	Negativo	Negativo				Sem relação
Aggerholm et al.	2008	1989	Negativo		Negativo	Sem relação	Curva U invertida	Sem relação	Sem relação
Mohr et al.	2005	1677	Negativo	Negativo					
Jensen et al.	2004	1558	Negativo	Positivo (IAL)	Negativo	Positivo	Negativo	Sem relação	Sem relação*
Svartberg et al.	2004	1548	Negativo	Negativo	Negativo				
Qin et al.	2007	990	Negativo*			Sem relação		Positivo*	Sem relação
Allen et al.	2002	696	Negativo	Negativo	Negativo				Negativo
Schatzl et al.	2003	561	Negativo	Negativo					
Muller et al.	2003	400	Negativo	Negativo (Bio T)	Negativo	Positivo			
Meeker et al.	2007	388	Negativo*	Positivo (IAL)*	Negativo*		Negativo*		
Ukkola et al.	2001	324	Negativo		Negativo	Sem relação			
Meikle et al.	1989	323	Negativo	Sem relação	Negativo			Sem relação	Sem relação
Jankowska et al.	2000	236	Positivo ^a	Sem relação		Sem relação			
Andersson et al.	2004	178					Sem relação	Sem relação	
Haffner et al.	1993	178	Negativo	Negativo	Negativo	Sem relação			
Hofstra et al.	2008	160	Negativo	Negativo	Sem relação	Positivo		Sem relação	Sem relação
Hautanen et al.	1994	159	Negativo		Negativo				
Gomez et al.	2007	134	Sem relação		Negativo				
Jarow et al.	1993	120	Negativo ^b		Negativo ^b	Sem relação			Sem relação
Kley et al.	1979	116	Negativo	Negativo					
Giagulli et al.	1994	110	Negativo	Negativo ^c	Negativo	Positivo			Negativo ^c

Adaptado de MacDonald AA et al. Hum Reprod Update 2010;16:293–311(5).

Nota: todas as relações descritas são estatisticamente significativas ($p \leq 0,05$) exceto se assinalada.

ILA: índice de androgênios livres.

Bio T: testosterona biodisponível.

* Valor de p ou intervalo de confiança não publicados.

^a Relação com significância estatística em homens jovens (entre 22-39 anos), mas não naqueles entre 40-67 anos.

^b Relação encontrada apenas em grupos de homens inférteis.

^c Níveis de hormônio encontravam-se reduzidos de forma significativa apenas em homens com obesidade mórbida (IMC >40).

Os principais aspectos no tocante à infertilidade são:

1. Função endócrina reprodutiva.
2. Características do sêmen:
 - Contagem (concentração) de espermatozoides;
 - Motilidade dos espermatozoides (astenozoospermia);
 - Morfologia.
3. Alterações físicas e moleculares das células germinativas.
4. Aumento da temperatura testicular.
5. Função sexual.
6. Estilo de vida.

Função Endócrina Reprodutiva

A obesidade interfere neste processo ao promover o acúmulo ectópico de lipídios em células de tecidos não adiposos, como fígado e músculos. Esse acúmulo, definido como lipotoxicidade, ocorre quando a oferta energética supera a capacidade de estocagem de gordura nos adipócitos, que será então armazenada em células de outros tecidos, resultando, assim, em estresse oxidativo celular, intimamente relacionado com inflamação e aumento da RI.

Conforme já descrito em outro momento neste guia, como consequência da hiperinsulinemia promovida pela elevação da RI, observa-se a supressão da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), o que resulta em aumento na disponibilidade de androgênios para a produção de estrógeno no tecido adiposo (aromatização periférica), inibindo, assim, a secreção de gonadotrofinas. Essa diminuição nos níveis de gonadotrofinas resulta na queda nos níveis de testosterona e, mais recentemente descrito, de inibina B – um marcador funcional das células de Sertoli e da espermatogênese. Com níveis desses hormônios reduzidos e diante da diminuição na amplitude de pico de LH, intensifica-se a inibição do *feedback* negativo estrogênico pela ação da aromatase periférica aumentada, promovendo, assim, a perpetuação do ciclo descrito (Figuras 11.1 e 11.2).

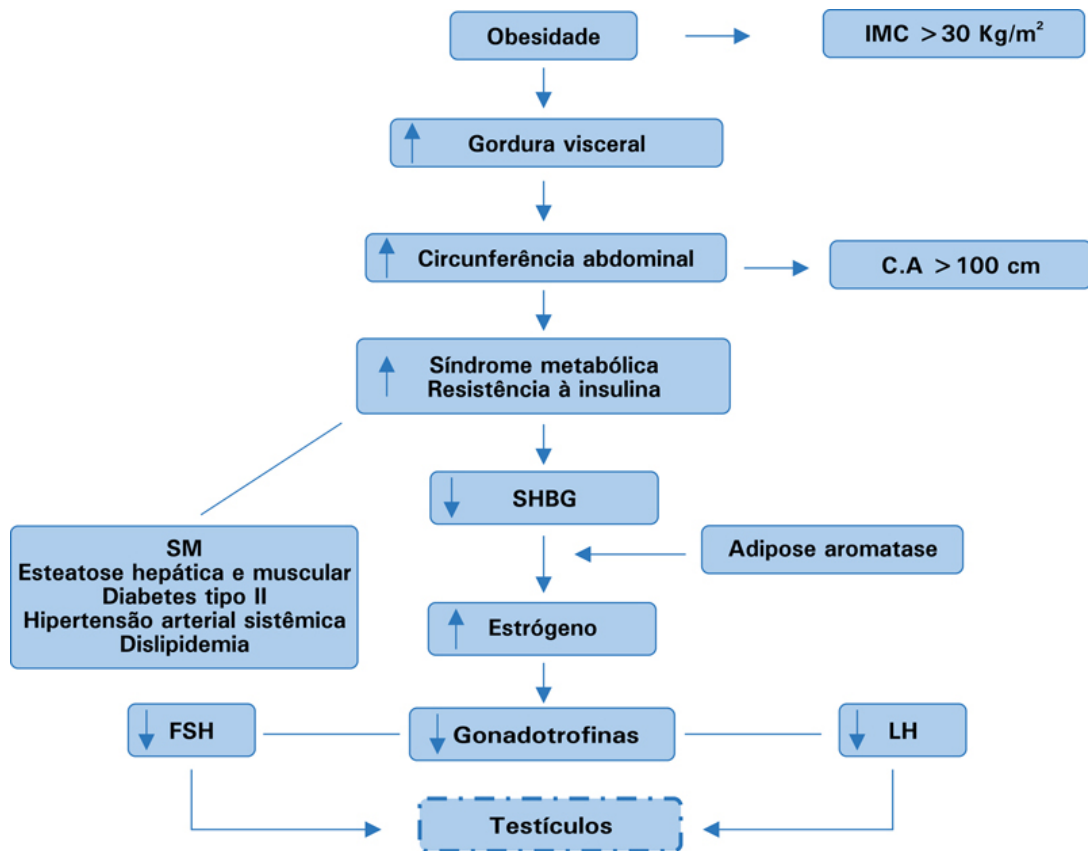


FIGURA 11.1

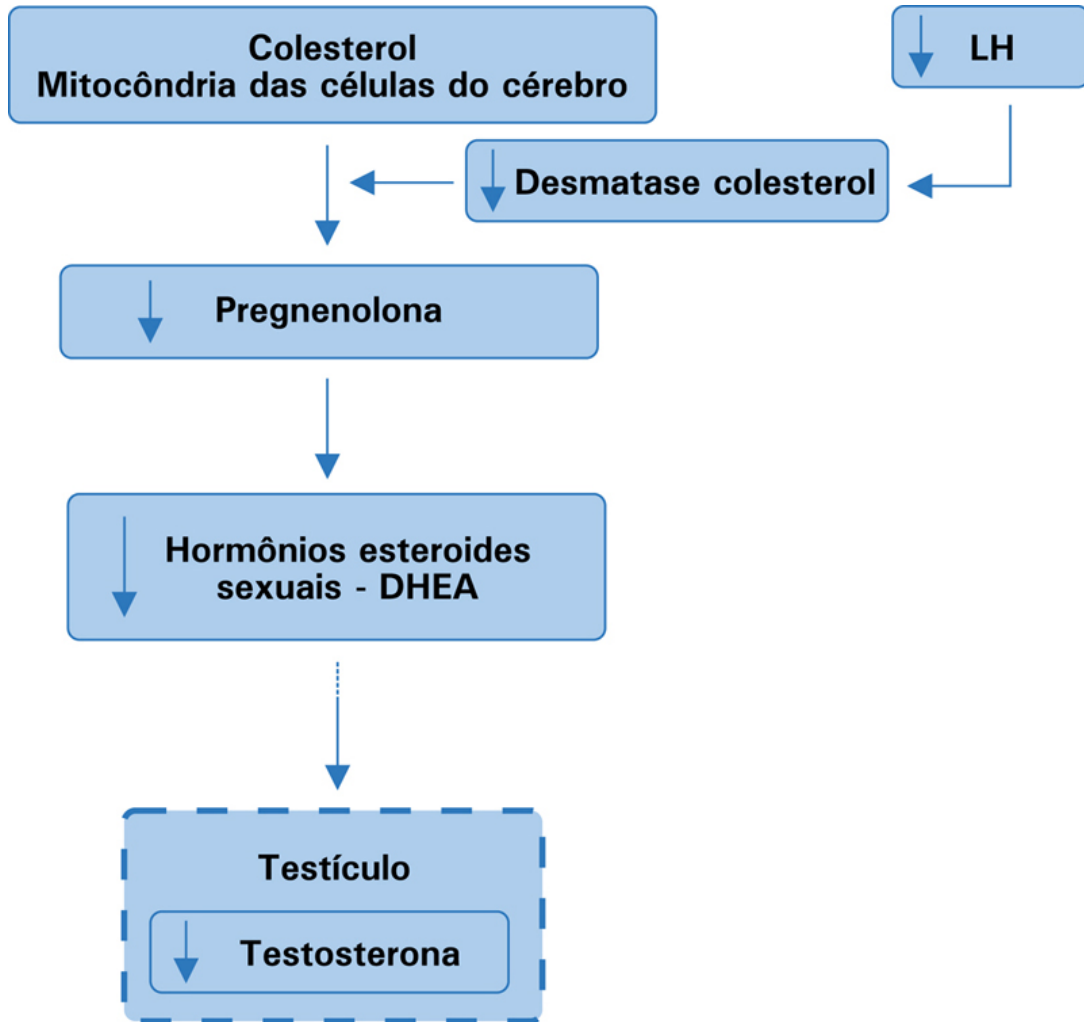


FIGURA 11.2

Características do Sêmen

Há fortes evidências entre a relação da obesidade e as características do sêmen, representadas principalmente pela concentração, motilidade e morfologia dos espermatozoides, conforme demonstrado em diversos estudos (Figura 11.3). Uma dessas evidências, apesar de publicações conflitantes, é da relação negativa entre as taxas de sucesso após técnicas artificiais de fertilização em casais cujos homens são obesos. De maneira geral, o que se observa é que apesar das alterações marcantes nos níveis dos hormônios sexuais quando há obesidade, não há necessariamente correspondência destas às repercussões na espermatogênese e, por conseguinte, na fertilidade masculina.

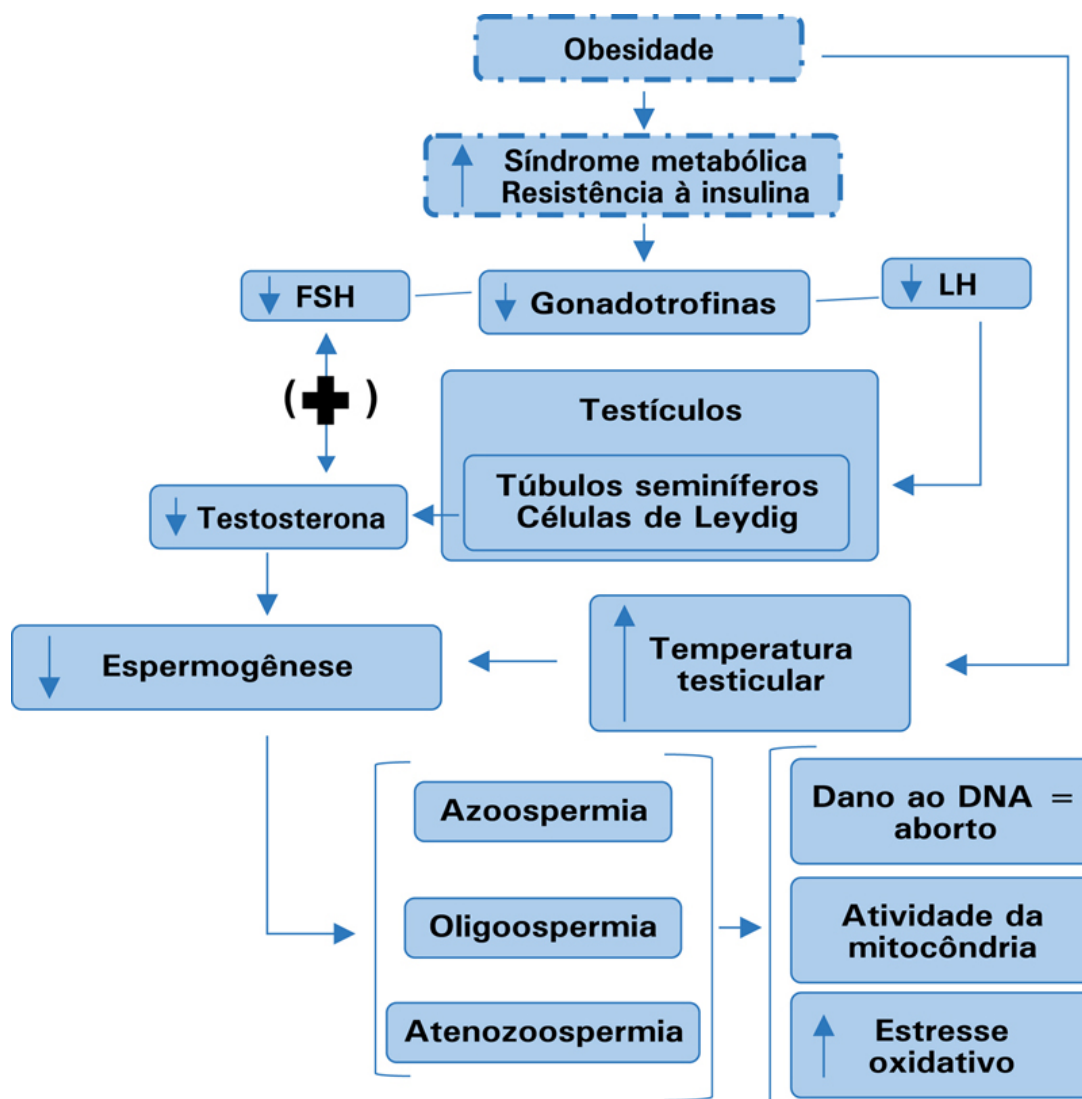


FIGURA 11.3

Alterações Físicas e Moleculares das Células Germinativas

Evidências emergentes na última década alertam para os impactos negativos da obesidade masculina sobre as estruturas física e molecular das células germinativas e, consequentemente, a saúde do embrião. Essas alterações estruturais seriam resultado da produção imperfeita dos espermatozoides, o que leva ao desenvolvimento deficiente do blastocisto, sendo, portanto, uma causa possível para a redução da fertilidade nos homens obesos. Esta pode, por sua vez, ser avaliada por meio do índice de fragmentação do ácido desoxirribonucleico (IFDNA) no sêmen (representado pela integridade da cromatina) e pela atividade do DNA mitocondrial. Recentemente, o IFDNA tem ganhado importância como ferramenta diagnóstica, especialmente devido aos baixos valores preditivos da análise dos aspectos seminais convencionais (morfologia, concentração e motilidade). Isso é reforçado pela diversidade nos

resultados dos estudos disponíveis que avaliaram a influência da obesidade sobre as características dos espermatozoides e, por fim, pela importância do conhecimento dos aspectos funcionais em face dessas alterações.

Aumento da Temperatura Testicular

O aumento do tecido adiposo suprapúbico, na face interna da coxa e no cordão espermático também são descritos como possíveis fatores para infertilidade, por promoverem elevação crônica da temperatura testicular, com repercussão negativa nos parâmetros seminais e na espermatogênese (Figura 11.3).

Função Sexual

A relação entre disfunção erétil (DE), bem como a frequência reduzida de relações sexuais e a obesidade foi sugerida por alguns autores. Esta disfunção ocorre não somente pelas alterações hormonais previamente descritas, mas também pelo aumento de citocinas inflamatórias (indutoras de disfunção epitelial), comprometendo a biodisponibilidade de óxido nítrico, fator diretamente relacionado com a ereção. Conforme demonstrado por Esposito et al. (Figura 11.4), a chance de DE eleva-se também na presença da SM, frequentemente diagnosticada em pacientes obesos, conforme descrito anteriormente.



FIGURA 11.4 Prevalência de disfunção sexual em homens com síndrome metabólica.
(Adaptado de Esposito et al., 2005)

Estilo de Vida

Diversos aspectos relacionados com o estilo de vida podem influenciar negativamente na manutenção da obesidade, sendo imperativa a busca por mudanças ao longo do tratamento. As principais compreendem dieta restritiva com perda-alvo de ao menos 7% do peso, aconselhamento comportamental (incluindo a realização de atividade física por pelo menos 150 minutos por semana, controle do tabagismo e redução da ingesta alcoólica) e psicológico. Haja vista os tópicos prévios relacionados com influência da obesidade sobre a fertilidade masculina, as mudanças no estilo de vida devem ser consideradas como fator independente de suma importância, não obstante qualquer outro tratamento instituído.

Cirurgia Bariátrica e Fertilidade

Inicialmente intitulada “cirurgia bariátrica” (*baros* = peso) e, mais recentemente, acrescentada a denominação “metabólica”, as cirurgias propostas para o controle da obesidade mórbida recebem em nosso país o selo de aprovação da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) e do Conselho Federal de Medicina (CFM) e se caracterizam pela proposta de redução de peso corpóreo e correção de distúrbios metabólicos decorrentes do excesso de peso.

Há na literatura outras técnicas, descritas e avaliadas por seus respectivos idealizadores. Porém, por não terem sido referendadas pelas entidades oficiais nacionais (SBCBM e CFM) até o momento, não farão parte deste capítulo.

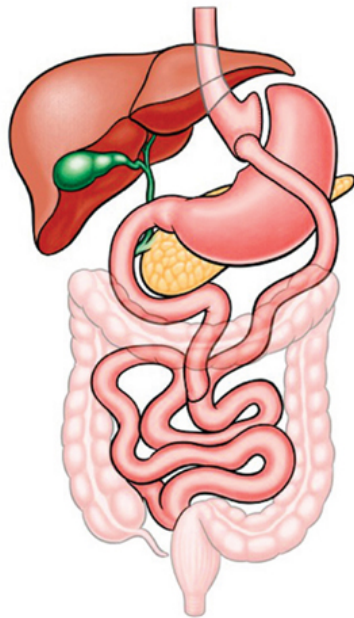
Didaticamente, as cirurgias foram divididas em dois grandes grupos: restritivas e mistas (restritivas e disabsortivas). Todas visam à redução ponderal e, com isso, a redução dos riscos clínicos, especialmente daqueles relacionados com SM.

São chamadas de restritivas as técnicas cirúrgicas que têm por objetivo diminuir a capacidade do volume da ingestão alimentar, buscando, assim, obter-se a saciedade precoce. Dentre as mais conhecidas estão a gastroplastia vertical de Mason (GVM), a banda gástrica ajustável (BGA) e a gastrectomia vertical (GV), também conhecida pelo termo em língua inglesa *sleeve gastrectomy* (SG). Há ainda o balão intragástrico (BI) que é um procedimento não cirúrgico, realizado por via endoscópica.

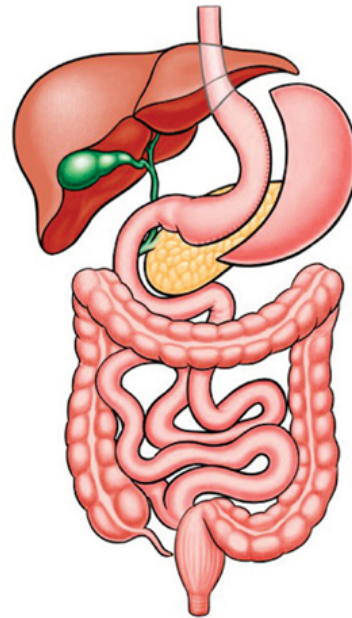
As cirurgias mistas representam uma associação entre procedimentos restritivos e disabsortivos, estabelecendo prejuízo na absorção dos alimentos ingeridos. Esse objetivo é atingido empregando-se uma das técnicas de desvio do trânsito gastrointestinal, nas quais o encontro do alimento com secreções presentes no processo de digestão é postergado. Por esse motivo, as técnicas disabsortivas também são chamadas de “derivação biliopancreática”. As mais difundidas são *Scopinaro*, *Hess-Marceaux* (*duodenal switch*), *Fobi-Capella* (derivação ou *bypass* gástrico com reconstrução em Y de Roux — BGYR) e suas variantes técnicas.

O Brasil é o terceiro país em número de cirurgias no mundo. A técnica mais realizada é a derivação gástrica em Y de Roux (45%). A GV, inicialmente descrita como um dos tempos técnicos do *duodenal switch*, tem se popularizado, passando a ocupar a segunda posição nos últimos 10 anos (2003 a 2013), responsável por 37% dos procedimentos realizados ([Figura 11.5](#)). Como consequência, nota-se queda significativa na realização de banda gástrica ajustável, desde seu pico em 2008, não ultrapassando atualmente 10% dos procedimentos realizados. Outras técnicas somadas respondem por 8% dos procedimentos cirúrgicos, sendo a via videolaparoscópica a de eleição em 95,7% dos casos.

Cirurgias Bariátricas e Metabólicas Mais Realizadas no Brasil e no Mundo



Bypass em Y de Roux
Fobi – Capella
(47%)



Gastrectomia Vertical
Sleeve gastrectomy
(28%)

FIGURA 11.5 Cirurgias bariátricas e metabólicas mais realizadas no mundo e no Brasil.

Todas as técnicas promovem em maior ou menor grau a perda de peso, com consequente melhora da SM e, no que se refere à fertilidade, a um aumento do SHBG, das gonadotrofinas, da testosterona e melhora na função sexual ([Figura 11.6](#)).

Consequências das Cirurgias Bariátricas e Metabólicas

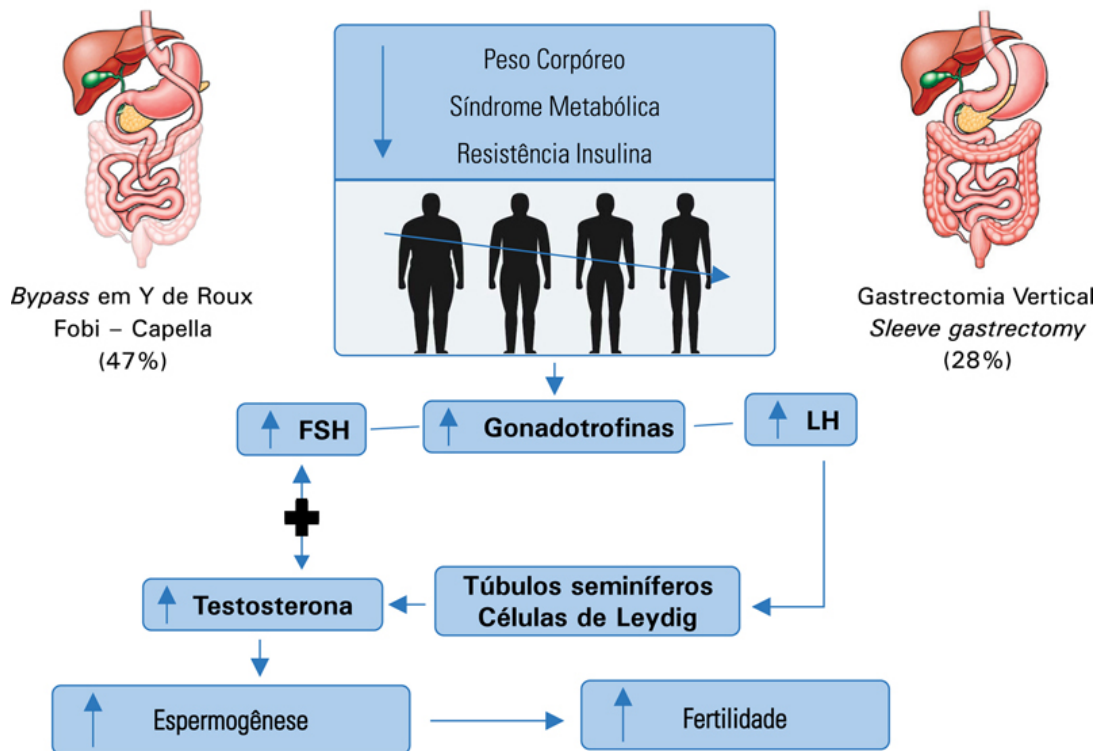


FIGURA 11.6 Consequências das duas cirurgias bariátricas e metabólicas mais realizadas no mundo e no Brasil.

No entanto, os dados publicados permanecem conflitantes quanto ao resultado que a recuperação hormonal promove sobre o incremento na espermatogênese após a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica. Há ainda relatos nos quais se observou piora na qualidade do sêmen, possivelmente relacionada com as deficiências nutricionais que as técnicas cirúrgicas promovem (proteínas, ferro, ácido fólico, cálcio e vitaminas B12 e D), com consequente infertilidade secundária. Essas deficiências nutricionais são mais observadas nos procedimentos disabsortivos, nos quais há exclusão duodenal, tal como no BGYR.

Recomendamos que, devido à carência de estudos confirmatórios a respeito do impacto do tratamento cirúrgico sobre a fertilidade masculina e diante do risco de prejuízo à qualidade seminal pós-operatória, a criopreservação de sêmen antes do procedimento seja considerada de forma individualizada a cada paciente.

Na [Tabela 11.2](#), sugere-se a avaliação laboratorial inicial para o paciente obeso, candidato à cirurgia bariátrica. A cuidadosa e detalhada avaliação pré-operatória é de suma importância para correta indicação cirúrgica, diagnóstico de afecções preexistentes e melhor compreensão de eventuais achados anormais no pós-operatório.

Tabela 11.2**Avaliação laboratorial inicial pré-operatória do paciente obeso**

Espermograma qualitativo e quantitativo	DHEA	Glicemia	Ureia / creatinina	Eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, cloro, fósforo, magnésio)
SHBG	S-DHEA	hemoglobina glicada	Perfil sérico de ferro	Proteína C reativa
FSH	Androstenediona	Insulina		VHS
LH	Prolactina	Colesterol total e frações	ác. úrico	Hemograma completo
Testosterona livre e total	17-alfa hidroxiprogesterona	Triglicérides	cortisol	Proteína total e frações

Conclusão

Vivemos atualmente uma realidade na qual a obesidade é uma pandemia e impacta de forma multifatorial a fertilidade masculina.

A mudança no estilo de vida é recomendada como primeira linha de tratamento de homens obesos e inférteis, associada ou não à terapia medicamentosa.

A cirurgia bariátrica ainda é o tratamento que oferece os melhores resultados para o controle de peso na obesidade mórbida, atuando como importante opção adjuvante, especialmente quando há falha na manutenção da perda ponderal em face das medidas clínico-comportamentais.

No entanto, a cirurgia bariátrica como tratamento para infertilidade masculina não deve, até o momento, ser indicada de forma universal, ainda que a maioria dos estudos estabeleça relação direta ou indireta do excesso de peso a diversos fatores que potencialmente influenciam negativamente na busca conjugal pela reprodução.

Dessa maneira, durante a abordagem clínica ao homem obeso e infértil, após descartadas ou tratadas outras possíveis causas para a infertilidade não relacionadas com a obesidade, a perda de peso sustentada deve ser o objetivo a ser alcançado. Nesse cenário, a cirurgia bariátrica pode ser considerada visando-se à melhora dos fatores intermediários, por exemplo da SM, observando-se, no entanto, o possível impacto deletério desta sobre a qualidade do sêmen. Nesse sentido, o tratamento deve, portanto, ser multidisciplinar e individualizado a cada paciente.

Referências

- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015;25(10):1822–1832.
- Cabler S, Agarwal A, Flint M, du Plessis SS. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian J Androl* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;12(4):480-9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3739371&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Committee P, Society A. Obesity and reproduction: a committee opinion. *FNS* [Internet]. Elsevier; 2015;104(5):1116-26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.018>.

- Dale M, Abraham E, Editor A, Wagner PD, Mellitus D, Vetter ML, et al. Review Narrative Review: Effect of Bariatric Surgery on Type 2. *Ann Intern Med [Internet]*. 2009;150(4):94–103. Available from: <http://www.annals.org/content/150/2/94.abstract>.
- di Frega AS, Dale B, Di Matteo L, Wilding M. Secondary male factor infertility after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: Case report. *Hum Reprod*. 2005;20(4):997–998.
- Dixon JB, Le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet [Internet]*. Elsevier Ltd; 2012;379(9833):2300–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60401-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60401-2).
- Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *BJU Int*. 2012;110(6):863–867.
- Friedman MN, Sancetta AJ, Magovern GJ. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy 2. *Surg Gynecol Obstet*. 1955;100(0039–6087 (Print)):201–204.
- Håkonsen L, Thulstrup A, Aggerholm A, Olsen J, Bonde J, Andersen C, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health [Internet]*. BioMed Central Ltd; 2011;8(1):24. Available from: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/8/1/24>.
- Jung A, Schill WB. Male infertility. Current life style could be responsible for infertility. *MMW Fortschr Med*. 2000;142(37):31–33.
- Legro RS, Kunselman AR, Meadows JW, Kesner JS, Krieg EF, Rogers AM, et al. Time-related increase in urinary testosterone levels and stable semen analysis parameters after bariatric surgery in men. *Reprod Biomed Online [Internet]*. Reproductive Healthcare Ltd.; 2015;30(2):150–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.10.014>.
- MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):293–311.
- Musella M, Milone M, Bellini M, Sosa Fernandez LM, Leongito M, Milone F. Effect of bariatric surgery on obesity-related infertility. *Surg Obes Relat Dis [Internet]*. Elsevier Inc.; 2012;8(4):445–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2011.09.021>.
- Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis [Internet]*. 2012;2(4):253–263. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3521747&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol.* 2006;35(1):93–99.
- Reis LO, Dias FGF. Male Fertility, Obesity, and Bariatric Surgery. *Reprod Sci [Internet]*. 2012;19(8):778–785. Available from: <http://rsx.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1933719112440053>.
- Reis LO, Zani EL, Saad RD, Chaim Ea, de Oliveira LC, Fregonesi a. Bariatric Surgery Does not Interfere With Sperm Quality-A Preliminary Long-Term Study. *Reprod Sci*. 2012;19(10):1057–1062.
- Relwani R, Berger D, Santoro N, Hickmon C, Nihsen M, Zapantis A, et al. Semen parameters are unrelated to BMI but vary with SSRI use and prior urological surgery. *Reprod Sci*. 2011;18(4):391–397.
- Sermondade N, Massin N, Boitrelle F, Pfeffer J, Eustache F, Sifer C, et al. Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: Three case series. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(2):206–210.
- Sorbello A, Nacacche M, Maciel M, Guiseline M, eds. *Desmistificando a Obesidade Severa*. I. São Paulo: M. Books do Brasil Editora Ltda.; 2006.
- Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M. The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian J Androl [Internet]*. 2014;(November 2013):749–754. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759576>.
- Umul M, Köse SA, Bilen E, Altuncu AG, Oksay T, Güney M. Effect of increasing paternal body mass index on pregnancy and live birth rates in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Andrologia*. 2015;47(3):360–364.

Uso de Anabolizantes e Infertilidade: Avaliação e Conduta Prática

Guilherme Leme de Souza

Introdução

Conhecemos por “esteroides androgênicos anabolizantes” (EAA) ou, simplesmente “esteroides anabolizantes”, qualquer derivado sintético da testosterona, o principal hormônio androgênico do corpo humano. Inicialmente restrito a atletas de competições e fisiculturistas profissionais, aos poucos, foram se tornando populares entre os atletas amadores, adolescentes e mulheres. De acordo com o Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas, no início dos anos 2000, mais de 1,2 milhão de indivíduos admitiram abuso de esteroides no país, com uma clara predominância entre homens.

Além disso, os esteroides também podem ser encontrados nos chamados “suplementos alimentares” que, supostamente, são livres de EAA. Dados apontam para até 15% de contaminação desse tipo de composto por esteroides. No Brasil, foram encontrados traços de esteroides em 25% das fórmulas desses suplementos.

O abuso de EAA é, portanto, um assunto preocupante, levando em consideração o notável aumento de consumo em todas as estatísticas disponíveis.

A infertilidade é uma doença definida pela incapacidade de o casal engravidar após doze ou mais meses, mantendo relações sexuais regulares e desprotegidas. A chance de um casal normal engravidar está estimada em

20% a 25% ao mês, e cerca de 90% em um ano. Embora a maioria dos casais consiga conceber com sucesso dentro do período de um ano, aproximadamente 15% da população apresenta dificuldade em obter gestação. Cerca de 20% dos casos de infertilidade estão relacionados apenas com o fator masculino, com um adicional de 30% a 40% dos casos envolvendo tanto homens quanto mulheres. Portanto, o fator masculino está presente em até 60% dos casais inférteis.

A infertilidade masculina pode ocorrer devido a uma grande variedade de condições. O hipogonadismo hipogonadotrófico é um exemplo típico de condição reversível, e, por vezes, o efeito sobre o eixo hipotálamo-pituitário-gonadal pode ser causado pelo uso de determinados fármacos, tais como os EAA. Além dessa via fisiopatológica, temos as substâncias que podem causar deficiência testicular por dano direto, levando à disfunção reprodutiva quase sempre irreversível. Os EAA classicamente induzem infertilidade pela inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gônada; no entanto, novas evidências apontam para ocorrência de dano testicular direto, com potencial caráter definitivo, algo extremamente preocupante.

Este capítulo compila as mais recentes evidências a respeito do impacto dos EAA na fertilidade masculina, além de revisar mecanismos de ação, classificações químicas e funcionais dos esteroides, padrões de uso, complicações e estratégias médicas que podemos adotar diante de pacientes usuários de tais substâncias. É importante ressaltar que a literatura relacionada com este tema é ainda bastante escassa, mesmo existindo razoável aumento na incidência de usuários de esteroides em vários países, em particular entre jovens do sexo masculino.

Esteroides Anabolizantes — O que o urologista deve conhecer?

Fatos sobre a Testosterona

A testosterona é, de longe, o andrógeno mais importante do corpo humano. Os efeitos dos andrógenos aparecem em vários tecidos, cumprindo diferentes funções em todas as fases da vida, incluindo o surgimento das características sexuais secundárias masculinas, como mudança de voz,

padrão de crescimento de pelos, atividade das glândulas sebáceas, maturação do espermatozoide e aumento da libido. Todos esses efeitos são considerados como parte do efeito virilizante ou “androgênico”.

A síntese diária de testosterona encontra-se entre 2,1 e 11,0 mg em homens adultos, e entre 1,0 a 4,0 mg em mulheres. O nível normal de testosterona no plasma em homens oscila entre 280 e 1.000 ng/dL, diminuindo progressivamente com a idade. A testosterona tem alguns destinos metabólicos possíveis, muito bem definidos. Primeiro, ela se liga ao receptor de andrógeno (RA) nos tecidos-alvo para exercer efeito anabólico e androgênico. Após exercer seu efeito, pode ser transformada em di-hidrotestosterona (DHT) em locais como couro cabeludo, fígado, próstata e nos testículos; ou convertida em hormônios femininos (por meio de um processo chamado aromatização) levando a efeitos tipicamente estrogênicos, como retenção de água, crescimento de tecido mamário e aumento na deposição de gordura corporal.

Anabolismo *versus* Androgenismo

Junto com os efeitos “androgênicos” ocorrem as mudanças anabólicas. O anabolismo é definido como qualquer estado no qual o nitrogênio é diferencialmente retido na massa corporal magra pela estimulação da síntese de proteínas e/ou uma redução de degradação proteica. No contexto clínico, esse estado inclui a intensificação na taxa de síntese proteica, o aumento de tamanho dos músculos, do metabolismo ósseo e da síntese de colágeno. Caracteristicamente, os produtos mais anabólicos apresentam ligações mais fracas de RA em vários pontos. Por outro lado, os esteroides androgênicos se ligam com mais força aos RAs, proporcionando um efeito nitidamente mais potente. Uma vez que a testosterona é a base dos EAAs, costuma-se dizer que tem uma proporção de 1:1 em relação ao efeito anabólico-androgênico, o que habitualmente se toma como base para comparações e descrição de maior ou menor potência anabólica ou androgênica de qualquer derivado sintético desse hormônio.

Esteroides Anabolizantes: além da testosterona

Algumas mudanças estruturais foram introduzidas na molécula da testosterona com o objetivo de tentar maximizar o efeito anabólico e minimizar os efeitos androgênicos. Porém, todos os EAAs são virilizantes se administrados por tempo suficiente, em dosagens altas. Essas modificações químicas tendem, principalmente, a alterar a potência anabólico-androgênica relativa, reduzem a taxa de inativação e diminuem a sua aromatização em estradiol. Os efeitos anabólicos da testosterona (e dos EAA) dependem de sua dose e ocorrem apenas quando os valores séricos da concentração de testosterona estão em níveis acima da faixa normal, os quais geralmente exigem administração doses semanais de 300 mg ou mais (uma clara condição suprafisiológica).

Tradicionalmente, os EAA são classificados de acordo com a via de administração e o seu solvente de transporte:

- **Preparações orais de EAA, ou esteroides 17 α -alquilados:** A 17 α -alquilação, basicamente, permite que estes produtos se tornem absorvíveis por via enteral, com consequente necessidade de efeito de primeira passagem hepática. Caracteristicamente, a maioria dessas substâncias é absorvida no estômago ou no intestino delgado proximal e tem uma meia-vida curta, por isso são necessárias várias doses diárias para manter a concentração adequada no sangue. A ingestão desses compostos deve sinalizar a necessidade de avaliação de agressão hepática.
- **Preparações parenterais de EAA ou esteroides 17 β -esterificados:** resumidamente, quanto maior o comprimento da cadeia do grupo ácido, maior é a lentidão da liberação do composto na corrente sanguínea, prolongando, desse modo, a duração da ação. Uma vez na circulação, a hidrólise do éster corre imediatamente, obtendo-se o composto ativo. Apresentam meia-vida mais longa e taxa de absorção mais lenta, gerando menos agressão hepática que os esteroides que são administrados por via oral. Outro ponto de referência desses produtos é a ocorrência muito comum de dor no local da injeção, devido à sua base oleosa, em geral bastante espessa.

Além disso, EAAs também podem ser classificados considerando-se a principal atividade da substância:

- **Efeito “testosterona-like”,** muito potente, incluindo um maior ganho de força muscular. Esses compostos geralmente mostram uma taxa

anabólica/androgênica de 1:1, muito semelhante à testosterona em si. Isso também explica as altas taxas de aromatização, que são comparáveis às taxas de testosterona. Essas drogas incluem os ésteres de testosterona e seus *blends*.

- **Efeitos “di-hidrotestosterona-like”** (ou DHT-like): potente, mas altamente androgênico. Como se parecem moléculas de 5DHT, eles basicamente não podem ser aromatizados em estrógenos (esta é característica do grupo). Esse fato também explica a baixa retenção de água e sal das drogas que fazem parte desse grupo.
- **Efeito “nandrolona-like”**, o menos potente de todos, no entanto, com a mais elevada taxa anabólica/androgênica. Essas substâncias têm uma atividade parecida com a progesterona, inibindo o eixo hipotalâmico. Essas são as drogas mais usadas no âmbito clínico, quando se desejam efeitos anabólicos (reverter estados catabólicos, tais como caquexia, queimaduras graves, sarcopenias em pacientes recebendo diálise, síndromes de emagrecimento e doença pulmonar obstrutiva crônica).

Tabela 12.1

Esteroides androgênicos anabolizantes comumente usados Compostos e NOMES das marcas (Estados Unidos, Europa e Brasil)

Efeito “testosterona-like”		
Nome do composto		Nome da marca
Ésteres de Testosterona:	Cipionato	<i>Deposteron®</i> , <i>Testex Leo®</i>
Ésteres de Testosterona:	Undecanoato	<i>Nebido®</i> , <i>Androxon®</i> , <i>Durateston®</i> , <i>Testoviron®</i>
Ésteres de Testosterona:	<i>Blends</i>	<i>Sustanon®</i> , <i>Omnadren®</i>
Metiltestosterona		<i>Methyltestosterone®</i> , <i>Metandren®</i>
Metandrostenolona		<i>Dianabol®</i> , <i>Anabol®</i> , <i>Naposim®</i>
Clorode-hidrometiltestosterona		<i>Turinabol®</i>
Fluoximesterona		<i>Halotestin®</i>
Boldenona		<i>Equipoise®</i> , <i>Equilon®</i>
Efeitos “DHT-like”		
Nome do composto		Nome da marca
Estanozolol		<i>Winstrol®</i> , <i>Stromba®</i>
Oximetolona		<i>Anadrol®</i> , <i>Hemogenin®</i> , <i>Anapolon®</i>
Mesterolona		<i>Proviron®</i>
Metenolona		<i>Primobolan®</i>
Efeito “nandrolona-like”		
Nome do composto		Nome da marca
Decanoato de nandralona		<i>Decadurabolin®</i>
Fenilpropinato de nandralona		<i>Durabolin®</i>
Trenbolona		<i>Finaplix®</i> , <i>Parabolan®</i>
Undecanoato de nandralona		<i>Dynabolon®</i>
Oxandrolona		<i>Anavar®</i>

Padrões de Uso: “empilhamento” e “ciclos”

Segundo esses estudos observacionais, as formas de uso de drogas seguem um padrão típico. Diferentes compostos orais e injetáveis são geralmente combinados (“empilhados”), gerando um uso de altas dosagens, na maioria das vezes autoadministradas durante períodos (“ciclos”) que costumam durar entre 4 a 12 semanas.

O “empilhamento” (ou *stacking*) de EAA é o método mais utilizado por indivíduos que fazem uso não medicinal dessas drogas. O conceito geral é minimizar os potenciais efeitos colaterais e maximizar a eficácia da utilização. Tomar doses menores de diferentes drogas pode, ao menos em tese, reduzir a chance de complicações hepáticas quando comparadas a doses maiores de uma única droga. Pode haver também um aumento de tolerância do fígado a uma dose menor de diferentes substâncias. Isso também pode facilitar a administração de múltiplos agentes anabólicos por longos períodos, minimizando o efeito platô. A revisão das pesquisas observacionais revela que as dosagens da droga se encontram entre 250 mg a 3.200 mg de testosterona (ou seu equivalente) por semana. Para atingir doses suprafisiológicas, a maioria dos usuários combina dois ou mais tipos diferentes de EAA, em ciclos de 4 a 12 semanas, com períodos variáveis de intervalo. Os *stacks* visam combinar de forma racional os compostos com diferentes características, evitando a sobreposição de vantagens ou efeitos colaterais. Esse tipo de associação, principalmente entre drogas “testosterona-like” e “nandrolona-like”, é considerado a base dos chamados “*stacks* de ganho de massa”, que visam maximizar o aumento muscular e o ganho de força. As combinações contendo andrógenos potentes e não aromatizáveis “DHT-like” são as preferidas quando se pretende obter definição corporal, devido à falta de atividade estrogênica desse grupo (menor retenção de água, sal e gordura), compondo os chamados “*stacks* de definição”. Alguns ciclos podem combinar ambos, um primeiro “ciclo de construção de massa” e um subsequente “ciclo de definição”, terminando com a chamada “terapia pós-ciclo”, que pode incluir clomifeno, tamoxifeno e HCG, visando ao reinício da produção de andrógeno, através da restituição do eixo hipotálamo-hipofisário. Depois dos ciclos, em geral, os testes ficam dessensibilizados, e os níveis de testosterona começam a subir após 10 semanas (ao contrário dos níveis de LH, que na maioria das vezes começam a aumentar após 2 a 3 semanas). Assim, o objetivo é obter níveis elevados de gonadotrofina para estimular suprafisiologicamente os

testículos e associar um efeito antiestrogênico, uma vez que a aromatização costuma provocar elevados níveis de estrógeno, considerados artificiais, ou não naturais.

Efeitos Fisiológicos, Clínicos e Colaterais

Alguns efeitos fisiológicos diretos da testosterona e EAAs são bem conhecidos, sendo praticamente mediados pela ativação do receptor androgênico. Eles incluem um aumento na eritropoiese renal, na lipólise geral (levando a uma diminuição na gordura corporal total), na síntese de proteínas, na secreção sebácea, no crescimento de pelos do corpo e do couro cabeludo, além de na libido. Não obstante, estes não são os únicos efeitos do uso de testosterona. Há também um aumento na creatina muscular (que faz parte da síntese de ATP, e, portanto, uma fonte de energia durante o metabolismo anaeróbico, que gera resistência atlética e ganho muscular precoce). Esse aumento na atividade muscular é certamente uma das causas principais do uso de esteroides. É necessário entender o anabolismo muscular para compreender como a testosterona age sobre o mesmo. É uma simplificação grosseira resumir tais efeitos como um mero aumento na síntese de proteínas: trata-se de um fenômeno mais complexo que envolve, basicamente, hipertrofia das fibras musculares esqueléticas, que contêm células musculares e também células satélites indiferenciadas.

Os efeitos colaterais durante o uso de EAA são igualmente bem conhecidos, e devem ser sempre considerados quando se lida com um usuário. Problemas de saúde graves não são habituais entre os indivíduos que utilizam anabolizantes de maneira esporádica, e os efeitos adversos mais comuns são benignos e reversíveis. Infelizmente, a real incidência de complicações diretamente relacionadas com o abuso de EAA não é clara. Em geral, a acne está relacionada com um forte efeito androgênico, muitas vezes relacionada com a conversão de testosterona em DHT (ou uso de drogas “DHT-like”). Isso também explica tanto a ocorrência de alopecia entre usuários de potentes esteroides androgênicos quanto os sintomas do trato urinário, devido ao aumento da próstata.

Disfunção erétil, queda de libido e disfunções orgásmicas geralmente ocorrem após a descontinuação dessas substâncias, uma vez que o eixo hipotalâmico é muitas vezes inibido e a testosterona endógena tende a ficar

em níveis baixos, gerando uma real situação de hipogonadismo hipogonadotrófico. O aumento sustentado nos níveis de testosterona levará a aumento dos níveis de estrógeno por aromatização, explicando a típica ginecomastia encontrada em usuários de esteroides (seu tratamento deve incluir terapia antiestrogênica, com citrato de clomifeno, ou inibidores de aromatase, como anastrozol).

Comportamento agressivo, depressão, oscilação de humor, libido alterada, euforia e até mesmo psicose e aumento de incidência de criminalidade são alguns dos padrões psíquicos classicamente relacionados com o uso de testosterona. Também foram relatadas síndrome de abstinência e dependência de EAAs, assim como aumento da probabilidade de eventos psiquiátricos em pacientes com um histórico de alcoolismo e abuso de outras drogas.

O Impacto dos Esteroides Anabolizantes sobre a Infertilidade Masculina

O Clássico e Reversível Hipogonadismo Hipogonadotrófico Induzido por EAA

A infertilidade após o uso de EAA normalmente aparece como oligozoospermia ou azoospermia, associada ou não a astenozoospermia e defeitos de morfologia. Segundo a maioria dos relatos, a qualidade seminal tende a se recuperar espontaneamente dentro de um período de 4 a 12 meses após a interrupção do abuso de esteroides anabolizantes. No entanto, o efeito negativo sobre a qualidade do espermatozoide pode persistir por períodos mais longos, juntamente com baixos níveis de testosterona sérica e gonadotrofinas e atrofia testicular. Esses efeitos resultam da resposta negativa dos andrógenos sobre o eixo hipotalâmico-pituitário e, possivelmente, dos efeitos supressivos locais de andrógenos exógenos sobre os testículos. Nesse estado de hipogonadismo hipogonadotrófico induzido por esteroides, as concentrações de FSH e LH são baixas, tendendo a zero. Todo esse quadro leva a um estado de diminuição da espermatogênese e baixa qualidade do sêmen, impactando negativamente no potencial fértil. Além disso, em uma situação de abuso de EAA, as concentrações de

andrógenos séricos podem ser suprafisiologicamente altas, mas geralmente não conseguem produzir as concentrações testiculares necessárias para manter a espermatogênese.

Com relação à conduta, a suspensão do uso de EAA pode, por si só, garantir a recuperação da fertilidade em boa parte dos casos, em especial quando não estamos diante de homens com história de longo tempo de exposição aos esteroides. Por outro lado, os pacientes podem ser ativamente tratados, de maneira semelhante àquela empregada no tratamento do hipogonadismo hipogonadotrópico, com o uso de protocolos de indução da espermatogênese com gonadotrofinas ou análogos, incluindo injeções subcutâneas de gonadotrofina coriônica humana (hCG) e gonadotrofina menopáusica humana (hMG). O objetivo do tratamento da azoospermia induzida por EAA centra-se no restabelecimento da função endócrina. Não há consenso sobre a dosagem ideal de hCG ou hMG no tratamento dessa condição. Os relatos envolvendo terapia com hCG mencionam doses que variam de 2.000 unidades internacionais, três vezes por semana; até 10.000 unidades, duas vezes por semana (por cerca de 90 dias). As dosagens de hMG variam de doses de 75 a 150 unidades internacionais em dias alternados (por cerca de 30 dias). A resposta é bastante variada, sendo o restabelecimento da espermatogênese a regra, mesmo em situações de azoospermia persistente após anos de interrupção de uso de EAAs. Diversos relatos mencionam indivíduos que foram capazes de obter a gravidez após a recuperação seminal. Obviamente, o tratamento conservador é sempre mais desejável e deve ser favorecido. No entanto, análises anteriores sobre o tema sugerem que se considere o tratamento ativo com gonadotrofinas se não for detectada melhora nos parâmetros hormonais e seminais após períodos de observação que variam entre 6 e 24 meses.

Descobertas Experimentais Inovadoras sobre EAA Induzido

Histopatologia

Experimentos em modelos relatam alterações principais em células de Leydig em situações de uso de EAA. A depleção das células de Leydig é, de longe, a descoberta mais comum dentre esses estudos, embora também

tenham sido relatadas anomalias morfológicas (desde aberrações no formato da célula, núcleo em picnose e atrofia celular). A diminuição dessa população de células é acompanhada por baixos níveis de testosterona e de LH em todos os artigos revisados, especialmente entre os animais adultos. Também foram feitas análises imuno-histoquímicas, com resultados que sugerem uma diminuição de esteroidogênese no tecido testicular. Também foram descritos os padrões histológicos após a interrupção do uso de EAA. As células de Leydig tendem a proliferar, mas ainda permanecendo abaixo das contagens normais, mesmo depois de um longo período de abstinência de EAA, de até 16 semanas. Certamente não podem ser descartados os efeitos de longa duração ou efeitos possivelmente persistentes. É importante destacar que, em todos os estudos experimentais envolvendo histologia testicular, todas as amostras foram fixadas em formalina e imediatamente inseridas em parafina, e isso pode ter causado o encolhimento de todas as formas de células germinativas, levando ao subdiagnóstico de algum grau de anormalidade espermatogênica.

O impacto na qualidade do sêmen

A associação de hCG a esteroides é uma prática comum entre os usuários de EAA. O objetivo é evitar o impacto da supressão de LH após um longo período de administração de EAA, o que geralmente pode levar a um estado persistente de hipogonadismo e de baixos parâmetros de qualidade seminal, normalmente descrita como oligozoospermia grave ou até azoospermia. Estudos mostram que, mesmo entre os indivíduos que se utilizam desse artifício, alterações seminais persistentes podem ocorrer. Mais uma vez, alterações potencialmente persistentes têm mais possibilidade de aparecer entre os usuários de esteroides.

Apoptose

Sabe-se que a apoptose em células germinativas desempenha um papel importante na fisiologia testicular normal, e os controles apoptóticos são importantes para regular a população de células germinativas nos testículos de adultos. Recentemente, avaliou-se, por meio de experimentos, a correlação entre apoptose, altas doses de EAA e exercícios. Os métodos TUNEL [*deoxynucleotidil transferase terminal (TdT) dUTP nick-end*

Labeling], ensaio da atividade da caspase-3 (C3AA) e microscopia eletrônica de transmissão foram realizados para identificar a apoptose em modelos animais. O denominador comum é o aumento significativo dos marcadores de apoptose após a administração de nandrolona, certamente sendo amplificada pelo exercício físico.

Aneuploidias espermáticas

A avaliação de erros meióticos durante a espermatogênese requer o emprego de hibridização fluorescente *in situ* (FISH) no sêmen. Estudos observacionais mostraram alguns graus de dissomias XY, junto com altas frequências de dissomias nos cromossomos 1 e 9. Não foram encontradas incidências significativas de diploides. Esses resultados indicam uma segregação anômala na primeira divisão meiótica (o aumento da frequência de dissomia do cromossomo sexual), sugerindo, pela primeira vez, anomalias no processo meiótico e danificação genética entre os indivíduos que fazem uso habitual de esteroides.

Conclusão

O traço comum em toda a literatura médica disponível sobre uso e abuso de esteroides anabolizantes é certamente a falta de homogeneidade, não só entre os pacientes estudados, mas também no padrão de uso dessas substâncias. As chamadas "drogas de desempenho" são prescritas e geralmente administradas de forma "não oficial", tornando quase impossível o estabelecimento de comparações objetivas entre as drogas e suas combinações.

Existem várias maneiras nas quais o uso e abuso de esteroides anabolizantes podem causar impacto na saúde de um indivíduo. O impacto sobre a fertilidade masculina é um dos menos discutidos, mas certamente presente no dia a dia do urologista, uma vez que a maioria das disfunções causadas por esse abuso pode ser abordada com êxito, especialmente entre os usuários leves e moderados. **Orientação médica correta, identificação imediata dos usuários e o subsequente tratamento clínico das consequências deletérias (por vezes exigindo o uso de terapia hormonal) são a pedra angular de uma boa prática urológica quando se**

lida com uma situação de uso de esteroides anabolizantes. Deve ser feita uma avaliação que inclua um exame físico (com especial atenção aos sinais e sintomas de desequilíbrios hormonais), a análise de base seminal e o perfil hormonal. O uso de esteroides deve ser interrompido imediatamente. Deve-se dar atenção especial aos suplementos de vitaminas e proteínas "livres de esteroides", especialmente em países que distribuem produtos com patentes protegidas ou onde os instrumentos de regulamentação não funcionam corretamente.

Tratamento conservador inicial deve ser rotineiramente empregado, com sucesso obtido após 6 meses na grande maioria dos casos. Quando as melhoras hormonal e seminal não são alcançadas, o restabelecimento da função testicular pode ser obtido empregando-se gonadotrofinas. Trabalhos clássicos dão suporte a essa prática, mostrando a recuperação de azoospermia em usuários de EAA, com até cinco anos de abuso de esteroides.

Por outro lado, estudos experimentais e casos clínicos sugerem algum grau de comprometimento definitivo da função testicular, que nos leva a concluir que o impacto do uso de esteroides na fertilidade masculina não é apenas uma condição transitória. Até onde sabemos, a melhor política é desencorajar fortemente o uso desses tipos de substâncias, propor acompanhamento cuidadoso àqueles que insistem em abusar delas, garantindo um suporte médico andrológico adequado e ético.

Referências

- El Osta R, Almont T, Diligent C. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl.* 2016 Feb 6;26:2.
- Graham MR, Davies B, Grace FM, Kicman A, Baker JS. Anabolic steroid use: patterns of use and detection of doping. *Sports Med.* 2008;38:505–525.
- Karila T, Hovatta O, Seppälä T. Concomitant abuse of anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotrophin impairs spermatogenesis in power athletes. *Int J Sports Med.* 2004;25:257–263.
- Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol.* 2008;154:502–521.
- Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. *A constant threat. Toxicol Lett.* 2005;158:167–175.
- Nieschlag E, Vorona E. Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015 Aug;173(2):R47–58.

- Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action, and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther.* 2001;23:1355–1390.
- Shokri S, Aitken RJ, Abdolvahhabi M, et al. Exercise and supraphysiological dose of nandrolone decanoate increase apoptosis in spermatogenic cells. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;106:324–330.
- Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int.* 2011;108(11):1860–1865.
- Souza GL, Pieri PC, Hallak J. Esteroides anabolizantes e a saúde reprodutiva e sexual masculina. In: Hirschbruch MD (org). *Nutrição Esportiva: uma visão prática* – 3. ed. rev. e ampl. Barueri, SP: Manole, 2014.

Preservação da Fertilidade em Homens com Câncer

Karime Kalil Machado

Alessandro Leal

Introdução

Estimam-se, para o ano de 2016, cerca de 600.000 casos novos de câncer no Brasil, dos quais 295.200 ocorrerão em homens e 12.600 em crianças e adolescentes até os 19 anos. De acordo com as estatísticas norte-americanas, cerca de 4% dos cânceres serão diagnosticados anualmente em adultos com idade entre 20 e 39 anos.

Tendo em vista os avanços em pesquisa e tratamento do câncer, a maioria dos pacientes diagnosticados quando jovens permanecerão vivos e livres de doença por longo tempo. Nessa população, o diagnóstico e o tratamento oncológicos frequentemente representam um risco à saúde reprodutiva, uma vez que podem causar insuficiência hormonal, puberdade precoce, disfunção sexual e infertilidade.

Embora seja lógico pensar que os profissionais da equipe multidisciplinar envolvida no tratamento do câncer estejam preparados para abordar questões relativas à fertilidade, estudos sugerem que muitos oncologistas não o fazem, ou o fazem de maneira subótima. Por parte dos profissionais, há a preocupação de que ocorra atraso no tratamento oncológico de forma a haver impacto negativo sobre os desfechos oncológicos. Entretanto, existem ainda falta de conhecimento e pouca familiaridade em relação aos métodos de preservação da fertilidade. Por parte dos pacientes, há falta de informação e ainda questões socioeconômicas, religiosas e culturais, que os

tornam mais propensos a não buscar ativamente alternativas para a preservação de sua fertilidade.

A oncofertilidade é uma abordagem multidisciplinar que visa a minimizar esses conflitos de forma a maximizar as possibilidades reprodutivas dos indivíduos diagnosticados com câncer, utilizando-se dos diversos métodos de preservação da fertilidade disponíveis.

Neste capítulo, revisaremos os principais conceitos para a preservação de fertilidade em homens com câncer.

Etiologia da Infertilidade Associada ao Câncer

A fertilidade masculina requer função intacta do eixo hipotálamo-hipofisário, dos testículos e dos órgãos genitourinários. Em homens diagnosticados com câncer, a fertilidade é mais comumente determinada pela redução na contagem espermática. Nesse cenário, a infertilidade masculina tem diversas causas, dentre elas:

1. A própria neoplasia.
2. Problemas anatômicos.
3. O hipoandrogenismo.
4. A possível depleção de células germinativas testiculares como consequência do tratamento oncológico.

Algumas neoplasias estão associadas à infertilidade *per se*. Estudos mostram alterações como reduções do número de espermatozoides e da concentração espermática no sêmen em cânceres de testículo e linfomas de Hodgkin. Além disso, os cânceres de testículo estão associados a hipoandrogenismo, independentemente do tipo de tratamento recebido.

O hipoandrogenismo central pode resultar da ruptura cirúrgica do eixo hipotálamo-hipofisário e da irradiação de crânio com doses ≥ 30 Gy. Uma causa adicional de hipoandrogenismo central é a hipofisite autoimune, toxicidade relacionada com o tratamento oncológico com algumas formas de imunoterapia.

A depleção de células germinativas testiculares ocorre gradualmente com o processo de envelhecimento e pode ser acentuada por cromossomopatias, como a síndrome de Klinefelter. Contudo, a principal causa de perda de

células germinativas é a toxicidade direta por quimioterápicos alquilantes e pela radiação.

Quimioterapia com Agentes Alquilantes e Platinas

Os agentes alquilantes e as platinas são drogas gonadotóxicas frequentemente utilizadas no tratamento de neoplasias pediátricas e que acometem a população jovem masculina.

Dentre os agentes mais utilizados, podem-se citar: cisplatina, ciclofosfamida, ifosfamida, bussulfam, melfalam e mecloretamina.

A inibição da espermatogênese por essas drogas pode resultar em azoospermia e elevação dos níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH). A magnitude do risco de toxicidade é determinada pela droga utilizada e por sua dose cumulativa e, sabidamente, a combinação de drogas tem efeito tóxico aditivo. A azoospermia secundária ao tratamento com agentes alquilantes pode ter duração variável e, inclusive, ser permanente. Em alguns casos, a recuperação da espermatogênese pode ser tardia e ocorrer anos após o tratamento.

As células de Leydig, responsáveis pela produção de testosterona, são mais resistentes à quimioterapia e, usualmente, a produção hormonal se mantém após doses não mieloablativas de agentes alquilantes.

Homens pré-púberes, embora não produzam espermatozoides maduros, são também suscetíveis à toxicidade dos agentes alquilantes e podem vir a ser oligospérmicos ou azospérmicos. Entretanto, a produção hormonal e o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários muitas vezes não são afetados.

Os riscos de infertilidade associados aos principais esquemas de tratamento do câncer estão descritos na [Tabela 13.1](#) e devem ser considerados ao início do tratamento dos homens com câncer na infância ou em idade reprodutiva.

Tabela 13.1

Risco de infertilidade associada ao tratamento para os principais quimioterápicos utilizados em homens

Classificação de risco	Tipo de tratamento
Risco alto (Azoospermia prolongada)	Radiação testicular > 2,5 Gy Clorambucil (1,4 g/m ²) Ciclofosfamida (19 g/m ²) Procarbazina (4 g/m ²) Melfalam (140 mg/m ²) Cisplatina (500 mg/m ²) Carmustina/BCNU (1 g/m ²) Lomustina/CCNU (500 mg/m ²)
Risco intermediário (Probabilidade de azoospermia especialmente quando em combinação a outros agentes)	Bussulfam (600 mg/kg) Ifosfamida (42 g/m ²) Carmustina/BCNU (300 mg/m ²) Mostarda nitrogenada Actinomicina D
Risco baixo (Apenas reduções temporárias nas contagens espermáticas, especialmente quando não combinados a outros agentes)	Carboplatina (2 g/m ²) Doxorrubicina (770 mg/m ²) Tiotepa (400 mg/m ²) Citosina-arabinosídeo Vimblastina (50 g/m ²) Vincristina (8 g/m ²)
Risco muito baixo ou ausência de risco (Reduções temporárias nas contagens espermáticas, porém efeitos aditivos são possíveis)	Ansacrina Bleomicina Dacarbazina Daunorrubicina Epirubicina Etoposídeo Fludarabina 6-Mercaptopurina Mitoxantrona Tioguanina Prednisona Interferon-α

Classificação de risco	Tipo de tratamento
Risco desconhecido (Efeito na produção espermática em homens)	Oxaliplatina Irinotecano Anticorpos monoclonais (Trastuzumabe, Bevacizumabe, Cetuximabe) Inibidores de tirosina-quinase (Erlotinibe, Imatinibe) Taxanos

Adaptado de Lee, SJ et al. (2006), Lambertini, M et al. (2016).

Irradiação

O epitélio germinativo testicular é particularmente sensível à radiação. Danos à espermatogênese podem ocorrer como consequência à irradiação testicular, mas também com a irradiação de corpo total, do abdome, da região inguinfemoral, da pelve e da bexiga. O aumento da intensidade do tratamento está associado a aumento do risco de hipoandrogenismo primário. Alterações na espermatogênese podem ocorrer com doses de irradiação testicular tão baixas quanto 0,1 Gy, e a recuperação da espermatogênese é improvável com doses superiores a 4-6 Gy.

O *status* puberal é fator de risco para a toxicidade gonadal induzida pela irradiação. A irradiação testicular com dose de 24 Gy é suficiente para causar hipoandrogenismo primário em pacientes tratados antes da puberdade, ao passo que doses >30 Gy são geralmente necessárias para tal quando o tratamento é feito após a puberdade.

Um segundo mecanismo de infertilidade relacionada com a radioterapia ocorre com a irradiação de crânio com doses superiores a 30 Gy, devido a alteração do eixo hipotálamo-hipofisário e hipoandrogenismo secundário.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico das neoplasias testiculares com orquiectomia pode resultar em hipoandrogenismo primário. Entretanto, homens submetidos à orquiectomia unilateral e não expostos a terapias gonadotóxicas adicionais usualmente mantêm produção adequada de testosterona.

A cirurgia ou irradiação dos órgãos genitourinários ou das estruturas neurovasculares a eles associadas pode causar alterações anatômicas que resultam em disfunção erétil, ejaculação retrógrada ou anejaculação, as quais contribuem ainda mais para o risco de infertilidade.

Cirurgia espinal, irradiação pélvica com doses >45 Gy e disseções linfonodais pré-sacrais e retroperitoneais são fatores de risco para ejaculação retrógrada. Em pacientes a serem submetidos a disseções linfonodais retroperitoneais, a incidência de ejaculação retrógrada pode ser consideravelmente reduzida com o uso da técnica preservadora de nervos.

Prevenção de Perda de Células Germinativas em Homens

Diante do exposto anteriormente, a primeira conduta a ser tomada para a preservação da fertilidade em homens que serão submetidos a tratamento citotóxico é a escolha de esquemas quimioterápicos que promovam menos toxicidade gonadal, desde que não haja prejuízo aos desfechos oncológicos. Além disso, em pacientes que serão submetidos a radioterapia pélvica ou da região abdominopélvica, a proteção das gônadas deve ser realizada.

A principal estratégia para a preservação de fertilidade em homens que serão submetidos a quimioterapia ou radioterapia em que se prevê impacto na função gonadal é ainda a estocagem de sêmen e criopreservação, as quais devem ser feitas de acordo com diretrizes bem estabelecidas.

Idealmente, a coleta de sêmen deve ser feita antes do início da quimioterapia ou radioterapia. Em pacientes com câncer testicular, deve ser realizada antes da orquiectomia. Deve-se coletar quantidade suficiente para reprodução assistida no futuro, sem que haja atraso no tratamento oncológico. Para tanto, múltiplas amostras devem ser coletadas em intervalos de 48h. Nos casos em que a produção de sêmen não é possível, o uso de técnicas como aspiração testicular de esperma com agulha fina, extração de esperma por pequena cirurgia (microTESE) e estimulação por meio de eletroejaculação podem ser recomendadas.

Em geral, os resultados da fertilização assistida feita com sêmen criopreservado, em homens sobreviventes ao câncer, são positivos. Neal et al. demonstraram taxas semelhantes de gestação após fertilização *in vitro*

e injeção intracitoplasmática de espermatozoides em casais sobreviventes ao câncer, quando comparados a casais sem histórico de câncer.

Um grande limitante da estocagem e criopreservação de sêmen é a impossibilidade de serem realizadas em homens pré-puberes. Isso porque os testículos de homens pré-puberes possuem apenas células germinativas em processo de maturação, as quais não podem ser utilizadas posteriormente para a injeção intracitoplasmática. Como alternativa, em homens pré-puberes, a criopreservação de tecido testicular pode ser oferecida em alguns centros especializados. Essa técnica, contudo, é de caráter experimental. Uma preocupação relativa a esse procedimento é a possibilidade de a amostra coletada conter células tumorais viáveis, as quais poderiam ser inadvertidamente reimplantadas num futuro procedimento.

Análogos ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) têm sido testados como forma de se preservar a espermatogênese, porém, até o momento não se demonstraram eficazes e não são recomendados pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (American Society of Clinical Oncology).

Efeitos sobre a Prole

A quimioterapia e radioterapia podem causar dano permanente ao DNA das células germinativas e, em teoria, poderiam aumentar o risco de distúrbios de crescimento, anormalidades congênitas e câncer na prole de indivíduos submetidos a tratamentos oncológicos. A maioria dos estudos que acompanharam a longo prazo indivíduos submetidos a tratamento oncológico sugerem que não há aumento na incidência de tais anormalidades, porém um estudo mais recente, realizado a partir de dados dos registros de nascimento de câncer na Suécia e Dinamarca, mostrou risco 1,17 vez maior de anomalias congênitas na prole de homens que sobreviveram ao câncer quando comparada à prole de homens que não possuíam histórico pessoal de câncer.

Perspectivas Futuras

Conforme demonstrado, há carência de alternativas para a preservação de fertilidade em homens pré-púberes com diagnóstico de câncer. Sendo assim,

a principal área de pesquisa para a preservação de fertilidade em homens consiste na tentativa de induzir a espermatogênese *in vitro* para a produção de gametas pós-meióticos a partir de espermatogônias coletadas antes do tratamento oncológico. Caso haja sucesso, será possível suplantar o risco de armazenamento e implantação de células neoplásicas.

Recomendações

Em 2006, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica estabeleceu diretrizes para a preservação de fertilidade em pacientes com câncer, as quais foram atualizadas em 2013. Dentre as principais recomendações para a preservação de fertilidade em homens, podem-se citar:

- Deve-se discutir a preservação de fertilidade com todos os pacientes em idade reprodutiva e com seus pais ou guardiões, caso sejam crianças ou adolescentes, se a infertilidade for um potencial risco do tratamento oncológico.
- Pacientes que expressem interesse em preservar sua fertilidade ou que estejam ainda indecisos, devem ser encaminhados a especialistas em reprodução humana.
- Deve-se abordar a preservação de fertilidade o mais cedo possível, antes do início do tratamento.
- As discussões relativas à preservação de fertilidade devem ser documentadas no prontuário médico.
- Deve-se responder questões básicas sobre a possibilidade de a preservação da fertilidade ter impacto no sucesso do tratamento oncológico.
- Pacientes que experimentem apreensão em relação à possível infertilidade devem ser encaminhados a especialistas em atenção psicossocial.
- Pacientes devem ser encorajados a participar de estudos clínicos.
- Em homens adultos, a criopreservação de sêmen é o único método estabelecido para a preservação de fertilidade.
- Deve-se recomendar terapias hormonais para a preservação de fertilidade em homens adultos, já que não são eficazes para tal.
- Os pacientes devem ser informados de que outros métodos para a preservação de fertilidade, como criopreservação de tecido testicular,

são experimentais.

- Os homens devem ser advertidos de que pode haver dano genético em espermatozoides de sêmen coletado após o início da quimioterapia.
- Em crianças, os métodos estabelecidos para a preservação de fertilidade devem ser utilizados quando apropriados, mediante parecer favorável e consentimento dos pais ou guardiões.

Conclusão

Com o aumento da sobrevida dos pacientes com câncer, o esforço em proporcionar qualidade de vida aos sobreviventes deve ser considerado uma prioridade para todos os profissionais envolvidos no tratamento multimodal do câncer.

Acreditamos que a disseminação do conhecimento em oncofertilidade, bem como a abordagem do tema de forma oficial e sistemática, em programas de residência médica e formação profissional, contribuirão para a mudança das práticas vigentes e para que esses pacientes vivam mais e melhor.

Referências

- Bandak M, Aksglaede L, Juul A, Rorth M, Dugaard G. The pituitary-Leydig cell axis before and after orchiectomy in patients with stage I testicular cancer. *European journal of cancer*. 2011;47(17):2585–2591.
- Brydoy M, Fossa SD, Dahl O, Bjoro T. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta oncologica*. 2007;46(4):480–489.
- Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, Connelly RR, Myers MH, Lynch CF, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *American journal of human genetics*. 1998;62(1):45–52.
- Cancer INd. Estimativa 2016 Incidência de Câncer no Brasil. INCA; 2015.
- Chemes HE. Infancy is not a quiescent period of testicular development. *International journal of andrology*. 2001;24(1):2–7.
- Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, Sanghera P, Toogood A. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(7):568–576.
- Darzy KH, Shalet SM. Hypopituitarism following Radiotherapy Revisited. *Endocrine development*. 2009;15:1–24.
- Djaladat H, Burner E, Parikh PM, Beroukhim Kay D, Hays K. The Association Between Testis Cancer and Semen Abnormalities Before Orchiectomy: A Systematic Review. *Journal of adolescent and young adult oncology*. 2014;3(4):153–159.

- Eberhard J, Stahl O, Cwikiel M, Cavallin-Stahl E, Giwercman Y, Salmonson EC, et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2008;158(4):561–570.
- Fossa SD, Oldenburg J, Dahl AA. Short- and long-term morbidity after treatment for testicular cancer. *BJU international*. 2009;104(9 Pt B):1418–1422.
- Gerl A, Muhlbayer D, Hansmann G, Mraz W, Hiddemann W. The impact of chemotherapy on Leydig cell function in long term survivors of germ cell tumors. *Cancer*. 2001;91(7):1297–1303.
- Izard MA. Leydig cell function and radiation: a review of the literature. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1995;34(1):1–8.
- 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. *British journal of cancer*. 1999;80(1–2):249–255.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim Jr HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC medicine*. 2016;14:1.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(18):2917–2931.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(19):2500–2510.
- Neal MS, Nagel K, Duckworth J, Bissessar H, Fischer MA, Portwine C, et al. Effectiveness of sperm banking in adolescents and young adults with cancer: a regional experience. *Cancer*. 2007;110(5):1125–1129.
- Paul C, Robaire B. Ageing of the male germ line. *Nature reviews Urology*. 2013;10(4):227–234.
- Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, Thibaud E, Renier D, Zucker JM, et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1982;54(6):1164–1168.
- Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saias-Magnan J, Melin MC, Berthaut I, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *Journal of andrology*. 2012;33(6):1394–1401.
- Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiation research*. 1974;59(3):665–678.
- Royal College of Physicians TRCoR, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The effects of cancer treatment on reproductive. functions: Guidance on management. Report of a Working Party. 2007.
- Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(7):1890–1897.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7–30.

- Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2008;111(1):71–76.
- Stahl O, Boyd HA, Giwercman A, Lindholm M, Jensen A, Kjaer SK, et al. Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(5):398–406.
- Tournaye H, Dohle GR, Barratt CL. Fertility preservation in men with cancer. *Lancet*. 2014;384(9950):1295–1301.
- Wikstrom AM, Dunkel L. Testicular function in Klinefelter syndrome. *Hormone research*. 2008;69(6):317–326.

Infecções do Trato Genital Masculino e Infertilidade

Bruno Scarpellini

Tathiana Christiano Giannotti

Introdução

A infertilidade masculina é causada por qualquer processo que afete de maneira negativa a quantidade, a estrutura e/ou o funcionamento dos espermatozoides, sendo a varicocele sua causa mais comum. Outras causas de infertilidade que podemos citar são as cirurgias nos órgãos do aparelho geniturinário e também o uso de substâncias ilícitas e medicamentos que possuem efeito direto nos testículos ou que afetam os hormônios envolvidos na produção de espermatozoides. A obstrução nos canais que transportam os espermatozoides também é outra causa de infertilidade masculina e pode ser causada por infecções urinárias e por doenças sexualmente transmissíveis (DSTs ou ISTs).

Em 2000, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu o papel das infecções do trato genital masculino (TGM) na infertilidade. A infecção do sêmen tem potencial para envolvimento em complicações gestacionais e em infecções maternoinfantis.

Além disso, diversos patógenos causadores de DST detectados no sêmen foram associados a baixa qualidade espermática, diminuição na concentração e motilidade espermática, alteração na velocidade espermática, morfologia, viabilidade, volume seminal, pH, viscosidade e composição bioquímica.

Essas infecções podem disparar processos inflamatórios no TGM, levando à deteriorização da espermatogênese e obstrução do trato seminal que podem piorar as características do sêmen. Dessa maneira, torna-se de extrema importância o papel dos principais patógenos no sêmen, sua epidemiologia, prevenção, patogenia, diagnóstico, manejo clínico e impactos nas técnicas de fertilização.

Infecções Bacterianas

Diferentes espécies bacterianas podem estar presentes no trato urinário e reprodutor de homens férteis e inférteis. As bactérias patológicas presentes no sêmen podem afetar diretamente a qualidade do esperma, reduzindo a motilidade, induzindo apoptose ou necrose e alterando a morfologia do esperma.

As principais doenças sexualmente transmissíveis de etiologia bacteriana que afetam o sêmen são:

1. *Chlamydia trachomatis*;
2. *Treponema pallidum*;
3. *Neisseria gonorrhoeae*;
4. *Ureaplasma*;
5. *Mycoplasma*.

Chlamydia trachomatis

Chlamydia trachomatis (CT) é a causa mais prevalente de doenças sexualmente transmissíveis em todo o mundo, com cerca de 100 milhões de novos casos diagnosticados anualmente, ainda que se acredite que esse número seja subestimado. Embora a prevalência de infecção por clamídia seja semelhante em homens e mulheres, as estratégias atuais de pesquisa e rastreamento ainda estão focadas principalmente nas mulheres, o que faz com que a relevância desse patógeno nas infecções do TGM seja esquecida.

Em termos de sintomas clínicos, apenas metade desses homens apresentará sintomas clínicos, e uma porcentagem ainda menor receberá tratamento. Dessa forma, a infecção por clamídia se destaca por ser crônica, subclínica, subdiagnosticada e subtratada. Colabora para essas características também o fato de que a infecção adquirida por clamídia é

tipo-específica e gera imunidade parcialmente protetora. A reinfecção é bastante comum. Nos homens, a clamídia é responsável por uretrite, epididimite, epididimorquite e é cada vez mais aceita como agente causador da prostatite.

O efeito da infecção na fertilidade masculina pode variar entre nenhum efeito até a diminuição da qualidade do sêmen, prejuízo na capacidade de fertilização do espermatozoide e alteração da integridade do DNA. A epididimite causada por clamídia pode afetar a fertilidade por meio de inflamação e obstrução; as infecções uretrais ascendentes nos locais de espermatogênese podem permitir que a bactéria interaja com o espermatozoide e prejudique sua função; e a prostatite crônica tem sido associada a morfologia alterada dos espermatozoides e concentração reduzida, além de menor indutibilidade da reação acrossômica.

Alguns estudos mostraram que a clamídia pode afetar a função espermática, redução da concentração, qualidade, velocidade, morfologia, motilidade, viabilidade, alteração do pH do sêmen e redução do volume ejaculado. Não obstante, a infecção prévia por clamídia parece estar associada ao desenvolvimento de anticorpos antiesperma devido à resposta autoimune, afetando também a fertilidade.

O exame de primeiro jato de urina, da secreção uretral, do material obtido por esfregaço na uretra e o exame para detectar os anticorpos anticlamídia (IgM) são as principais ferramentas diagnósticas. Exames mais modernos com técnicas de biologia molecular para detecção de DNA em tempo real na urina ou no sêmen apresentam maior acurácia do que as técnicas referidas e devem ser utilizados como padrão-ouro no rastreamento.

A principal forma de prevenção na transmissão da clamídia é o uso de preservativos. Uma vez instalada a infecção, o tratamento deve ser realizado com doxiciclina ou azitromicina. Nas gestantes infectadas, a opção de tratamento é azitromicina (categoria B) ou amoxicilina (categoria B), com preferência para o primeiro antimicrobiano.

Treponema pallidum

Embora a relação entre sífilis e infertilidade não esteja claramente estabelecida, suas complicações são conhecidas por afetar a fertilidade em

casos individuais.

Na presença de lesões ativas, primárias ou secundárias, pode-se realizar a microscopia em campo escuro. Os testes treponêmicos como VDRL e RPR são extremamente úteis e práticos para realizar rastreamento e monitorar a resposta ao tratamento clínico. O teste treponêmico é útil para verificar a positividade do teste não treponêmico. O tratamento é com penicilina benzatina. No caso da sífilis terciária acometendo o sistema nervoso central, o tratamento recomendado é penicilina cristalina.

Neisseria gonorrhoeae

Nos homens, a infecção gonocócica é tipicamente caracterizada por uma resposta inflamatória localizada sintomática da uretra, a uretrite. Uma proporção da população apresenta uretrite gonocócica assintomática, tipicamente observada em 1-3% dos casos. Acredita-se que a uretrite possa estar presente de maneira assintomática entre 30% e 40% dos casos. Complicações da infecção não tratada podem incluir estenose uretral, abscessos do trato urogenital, prostatite e epididimorquite. A gonorreia pode levar a sequelas graves, incluindo a diminuição da fertilidade devido à obstrução, ao desenvolvimento de estenoses uretrais e/ou inflamação, além de comprometimento da função testicular. Apesar da prevalência, a gonorreia é um dos micro-organismos causadores de DST mais mal-estudados com relação à infertilidade masculina. Em um estudo recente, o DNA de *N. gonorrhoeae* foi detectado em sêmen de 6,5% de homens inférteis, comparados com 0% em homens férteis.

O diagnóstico pode ser feito pela coloração de Gram ou pelos métodos de cultivo. Mais recentemente, técnicas de biologia molecular com detecção do DNA em urina de primeiro jato, sêmen e/ou em *swab* uretral têm sensibilidade e especificidade superiores às técnicas de cultivo. O tratamento pode ser feito com azitromicina dose única ou associação de ceftriaxone a azitromicina em dose única, com controle de cura com testes de biologia molecular 1 semana após o tratamento. As quinolonas e as cefalosporinas devem ser evitadas pelo aumento da resistência mundialmente.

Infecção por Micoplasma e Ureaplasma

A prevalência da infecção por micoplasma do sêmen é bastante variável, com uma prevalência observada de *M. genitalium* de 7,4% em homens inférteis comparada com 3,2% em controles férteis.

Já os ureaplasmas genitais (*Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum*) são habitantes naturais da uretra masculina, contaminando o sêmen durante a ejaculação. Entretanto, esses organismos (especialmente *U. urealyticum*) são potencialmente causadores de infecções do TGM e infertilidade masculina. A presença de *U. urealyticum* no TGM é crônica e assintomática e causa disfunção das glândulas acessórias sexuais, bem como pode causar uretrite, prostatite, epididimite e infertilidade. Em pacientes infectados foram observados aumento da viscosidade do esperma, diminuição nos valores de pH do esperma, inibição da motilidade espermática. A prevalência de *U. urealyticum* em amostras de sêmen de pacientes inférteis varia de 5% a 42%. A presença de *U. urealyticum* pode apresentar efeitos deletérios no esperma, levando a um desenvolvimento embrionário alterado.

O diagnóstico das infecções por micoplasma e/ou ureaplasma pode ser feito por métodos de cultura ou por técnicas de detecção de biologia molecular (reação em cadeia da polimerase – PCR) de urina, swab uretral, secreção uretral, secreções prostáticas ou sêmen. O tratamento pode ser realizado com azitromicina ou doxiciclina. Técnicas de lavagem espermática estão disponíveis e podem ser utilizadas também; contudo, tanto o ureaplasma quanto o micoplasma permanecem aderidos à superfície espermática.

Infecções Virais

O sêmen é um dos mais importantes vetores na transmissão de doenças virais e na transmissão direta via horizontal a um (a) parceiro (a) e posteriormente, verticalmente ao feto ou neonato. Diversos vírus podem estar presentes nas células livres no sêmen, em células seminais, incluindo macrófagos, linfócitos e espermatozoides. Esses vírus possuem a aptidão de infectar o tecido reprodutivo masculino (TRM) e o sêmen e, por consequência, alterar a integridade dos órgãos do TRM, causar doenças e

alterações no sistema reprodutivo e endocrinológico. A infecção viral de células germinativas pode não só acusar alterações na função testicular, mas também na transmissão de mutações induzidas por vírus para gerações subsequentes. Dessa forma, a prevenção, o diagnóstico e o tratamento precoce se tornam de suma importância na abordagem do cuidado da saúde masculina. Vale ressaltar que, apesar da evolução no tratamento de algumas dessas infecções, boa parte dos antivirais e antirretrovirais podem induzir lesão testicular, contribuindo ainda mais para as alterações nos parâmetros espermáticos.

Papilomavírus Humano (HPV)

O vírus do HPV é a infecção sexualmente transmissível mais comum entre homens e mulheres no mundo. Até hoje, mais de 150 genótipos de HPV foram sequenciados, dentre estes, 40 estão associados a infecções genitais. Os HPVs anogenitais têm sido classificados em baixo e alto risco para lesões carcinogênicas. Existem 12 genótipos de HPVs (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) definidos como de alto risco para neoplasias malignas.

A presença da infecção por HPV provoca alterações no espermograma, incluindo contagem anormal, redução da mobilidade, baixa capacidade de fertilização, produção de anticorpos contra o espermatozoide e diminuição do conteúdo de DNA do doador, sendo o seu DNA frequentemente encontrado no sêmen de homens com astenozoospermia idiopática e infertilidade masculina. Em contrapartida, um estudo não observou a presença de HPV DNA em células de controles férteis, corroborando a hipótese da associação entre infecção pelo HPV e infertilidade. Dados sobre a infecção pelo HPV durante a concepção e o desenvolvimento de desfechos adversos gestacionais (p. ex., aborto) e neonatais variam conforme o método da concepção.

Nenhum risco foi observado com a concepção natural; entretanto, já com a fertilização *in vitro* (FIV) ou inseminação intrauterina (IUI) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), observou-se uma taxa maior de abortos espontâneos em indivíduos masculinos de casais inférteis expostos ao HPV DNA comparados com não expostos. Esses achados levantam preocupações específicas, principalmente nos casais que serão

submetidos a técnicas de reprodução assistida ou criopreservação terapêutica, pois já existem estudos *in vitro* revelando que o HPV DNA pode impactar negativamente os resultados de técnicas, mais especificamente na queda das taxas de implantação e taxas de gravidez.

O diagnóstico confirmatório da infecção pelo HPV se dá por utilização de técnicas de hibridização *in situ*, captura híbrida e PCR para detecção do HPV, sendo a PCR um método com alta acurácia. Com relação ao tratamento da infecção pelo HPV, o tratamento fica limitado aos efeitos diretos da infecção viral, como a retirada do tecido infectado pelo HPV (p. ex., verrugas genitais). Atualmente, nenhum tratamento antiviral que atue diretamente na eliminação viral se encontra disponível.

Contudo, considerando não só o efeito negativo da infecção pelo HPV do esperma e o impacto na motilidade espermática, mas também a alta prevalência de HPV DNA em homens com infertilidade idiopática, diversos autores propuseram técnicas de lavagem de esperma para redução da infecção viral, especialmente, homens que irão utilizar técnicas assistidas de reprodução ou casais que irão utilizar sêmen de banco de doadores. Dentre as diferentes técnicas de lavagem espermática, apenas a técnica de *swim-up* modificada (técnica de *swim-up* tradicional com adição de heparinase III) mostrou remoção completa do HPV DNA dos espermatozoides comparada com a técnica tradicional de *swim-up* que reduziu em apenas 24% a carga viral.

Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O HIV possui como principais rotas de transmissão a via sexual (transmissão horizontal), via contato com sangue infectado, via uso de drogas intravenosas ou inalatórias e via perinatal (da gestante para o feto ou recém-nato, via vertical). O HIV encontra-se presente no sêmen logo após a infecção primária e nos estágios subsequentes da infecção. Existe uma relação entre a carga viral no sangue e no sêmen, mas neste último, pode haver variação de acordo com o estágio da infecção e da doença, a presença de outra coinfeção no TRM, o uso da terapia antirretroviral e a adesão à mesma. O sêmen contém três grandes fontes de HIV infectante: vírions livres, vírions associados a espermatozoides e leucócitos infectados. O mecanismo de infertilidade masculina induzida pelo HIV tem sido

postulado como decorrente da replicação viral no trato seminal, levando a uma reação imunomediada com aumento da presença de células CD4⁺ e macrófagos com elevação das concentrações de citocinas circulantes e subsequente inflamação. Já o papel dos espermatozoides na transmissão sexual do HIV tem sido postulado como carreador passivo de vírions aderidos à superfície dos espermatozoides. Com relação à presença do vírus em tecido testicular e o impacto na produção seminal, alguns estudos demonstraram a presença de HIV em células germinativas testiculares. Em homens infectados pelo HIV, os parâmetros espermáticos encontram-se dentro da faixa da normalidade. Contudo, com a progressão da doença para AIDS e seus diferentes estágios, foram observadas anormalidades morfológicas, dano do DNA, alterações da motilidade, diminuição do volume, apoptose e aneuploidia espermática. Essas alterações têm relação ainda com presença de orquite crônica e consequente hipogonadismo, bem como o uso de terapia antirretroviral. Alguns antirretrovirais causam diminuição do volume ejaculado, diminuição das formas móveis progressivas e alterações de forma dos espermatozoides.

O diagnóstico da presença da infecção consiste na realização de sorologias com método de ELISA e confirmatório com método de Western blot. Uma vez confirmada a infecção, deve-se realizar contagem de CD4 e CD8 e de carga viral no sangue (PCR RNA), além de iniciar terapia antirretroviral imediata. Do ponto de vista da avaliação da presença do vírus no esperma, técnicas moleculares (PCR) com pesquisa do RNA viral têm sido utilizadas antes e após a lavagem do esperma. Além da terapia antirretroviral que suprime a carga viral no sangue e, por consequência, do sêmen de homens infectados pelo HIV com aumento da taxa de sucesso de técnicas de reprodução assistida, condutas associadas de lavagem de esperma têm sido utilizadas em casais sorodiscordantes como a técnica de centrifugação por gradiente de densidade seguido da técnica de *swim-up*.

Vírus *Herpes Simplex*

O vírus *Herpes Simplex* (HSV) é um dos mais comuns da população humana, e a infecção do TGM pode ser causada tanto pelo HSV-2 quanto pelo HSV-1. Este último é causador de lesões orais e, ocasionalmente, lesões genitais, enquanto o primeiro é a causa mais comum de herpes do

TGM. A alteração da fertilidade causada pelo HSV está relacionada não só com uma alteração da função epididimal e prostática, mas também com a degeneração de células espermato gênicas, falha na interação entre as células de Sertoli e células germinativas e perda das células germinativas por apoptose. Estudos mostram uma associação entre a presença de HSV DNA e a oligoespermia, redução da motilidade, alterações estruturais do espermatozoide e presença de células apoptóticas. Cabe ressaltar que existe uma correlação inversamente proporcional entre a quantidade de líquido seminal e a capacidade de adesão do HSV-2 ao espermatozoide.

Além da sorologia específica para HSV-1 e HSV-2 para detecção de IgM e IgG no sangue da presença de infecção ativa, métodos moleculares (PCR) para detecção do HSV DNA no sêmen podem ser utilizados no diagnóstico. O HSV pode ser transmitido da mãe ao filho durante a gestação ou o parto. A presença da infecção pelo HSV está associada a uma maior taxa de falha nos procedimentos de fertilização. As condutas no tratamento de espermatozoide infectado pelo HSV não estão bem definidas. O uso de técnicas de lavagem utilizando gradiente duplo de centrifugação parece não ser capaz de eliminar as partículas virais. Entretanto, o tratamento com aciclovir se mostrou eficaz e resultou em gestações saudáveis e acompanhamento do sêmen ocorrendo de forma mensal após o tratamento.

Vírus da Hepatite B

A infecção pelo HBV leva à infertilidade masculina por dano espermático, alteração de concentração espermática, motilidade, morfologia e viabilidade. A presença de HBV crônica altera os parâmetros do espermatozoide, reduzindo particularmente os espermatozoides móveis progressivos, aumentando a frequência de aberrações cromossômicas espermáticas e a proporção de apoptose e necrose espermática. Existe uma correlação negativa entre os parâmetros espermáticos e a carga viral.

Sobre o diagnóstico de HBV DNA no sêmen, vários métodos podem ser utilizados incluindo hibridização *in situ* (pelo método de FISH) ou métodos quantitativos de RT-PCR para quantificar a carga viral de HBV DNA em pacientes que irão realizar reprodução assistida. Além do tratamento com antivirais como tenofovir, lamivudina e entecavir da infecção pelo HBV com o objetivo de reduzir a carga viral e evitar mutações de resistência,

estratégias de lavagem de espermatozoides reduzem de forma efetiva a quantidade de HBV no sêmen, reduzindo de forma significativa o risco da introdução de HBV no oocisto (no caso de ICSI). Entretanto, a integração do HBV nas células espermáticas faz com que estas funcionem como vetores na transmissão de genes de HBV durante os procedimentos de FIV e ICSI. Com relação aos desfechos de ICSI e de transferência de embriões na presença de HBV, os resultados são contraditórios, com autores mostrando resultados positivos e outros negativos. Pode ocorrer também um processo conhecido como transmissão vertical paterno-fetal, em que a fertilização embriônica com espermatozoides contendo HBV permite que o vírus se replique sozinho e expresse proteínas virais em células embrionárias.

Dessa forma, torna-se de extrema importância a avaliação da parceria com painel de sorologias para HBV (HbsAg, anti-HbsAg, anti-Hbc IgM e IgG, HbeAg, anti-HbeAg) e a imunização com três doses em mulheres suscetíveis (esquema 0, 1, 6 meses) com avaliação da soroconversão de anti-HbsAg com intervalo mínimo de 1 mês após a última dose.

Vírus da Hepatite C

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) produz baixos níveis de carga viral de HCV seminal, e o risco de transmissão heterossexual do HCV é baixa, mas não negligenciável. A atividade sexual é bem menos eficiente na transmissão do HCV do que por via sanguínea. Uma taxa de 5% de transmissão horizontal e vertical foi relatada. A transmissão sexual do HCV ocorre de forma mais frequente em pacientes coinfectados por HIV, porém esse achado não é observado de forma consistente.

Algumas alterações dos parâmetros do espermatozoide foram observadas na presença da infecção pelo HCV como motilidade reduzida, morfologia anormal, baixa contagem de espermatozoides, um maior nível de diploidia espermática; sugerindo que apoptose e necrose espermática desempenham um papel importante nesses pacientes. Os indivíduos HCV infectados possuem alto nível seminal de ROS, e alterações significativas no potencial de membrana mitocondrial espermática, compactação de cromatina, fragmentação de DNA e uma maior presença de espécies oxigênio reativas foram observadas em pacientes cronicamente infectados pelo HCV. Alguns

autores demonstraram melhora da qualidade do esperma após uso de terapia antiviral.

A transmissão do HCV durante o procedimento de FIV é possível, mas o risco de transmissão de HCV durante procedimentos de reprodução assistida não está bem documentado. Em estudos de casais sorodiscordantes em que o homem carregava o HCV, e realizando procedimentos de reprodução assistida, nenhuma mãe ou neonato foi infectado pelo HCV; e nenhum desfecho negativo gestacional ou perinatal foi observado. Todavia, as taxas de fertilização e clivagem foram menores em homens infectados pelo HCV.

O diagnóstico da presença de HCV no sêmen pode ser realizado por métodos de hibridização *in situ* (FISH) ou por métodos de biologia molecular (PCR em tempo real – RT-PCR) para detecção do RNA viral. O preparado sequencial do sêmen com técnicas de lavagem utilizando gradiente duplo de centrifugação seguido de *swim-up* é recomendado para homens infectados pelo HCV. Existe um risco pequeno de viremia residual no esperma, e esse risco deve ser informado aos pacientes. Adicionalmente, se um parceiro é cronicamente infectado, o tratamento antiviral deve ser considerado antes dos procedimentos de fertilização. Alguns estudos em modelos animais demonstraram um potencial efeito teratogênico e embriocida dos antivirais. Dessa forma, sugere-se que a concepção seja postergada por, no mínimo, 6 meses após o fim do tratamento com terapia antiviral. Infelizmente, não existe nenhuma vacina para a prevenção de HCV. Dessa forma, é essencial utilizar todas as medidas de redução de risco durante o procedimento de reprodução assistida nos pacientes infectados e informar sobre o risco de transmissão para o parceiro e para o feto.

Infecção por Protozoários

A infecção por *Trichomonas vaginalis* (tricomoníase) é a infecção por protozoários mais comumente observada no TGM. A Tricomoníase é a DST/IST não viral mais comum, que atinge 160-180 milhões de pessoas mundialmente, com 50% das novas infecções anualmente afetando homens.

O *T.vaginalis* foi encontrado de forma mais frequente em homens inférteis do que em controles férteis; contudo, poucos estudos conseguiram observar redução de função espermática associada ao protozoário.

O diagnóstico pode ser tradicionalmente realizado pela coleta das secreções com *swab* uretral antes da primeira urina matinal ou de sêmen com utilização de microscopia e/ou a cultura pelo método de Broth. Contudo, métodos modernos de biologia molecular utilizando métodos de PCR-ELISA na primeira urina matinal apresentam uma sensibilidade de 92,7% e especificidade de 88,6%. O tratamento de infecções sintomáticas ou assintomáticas do TGM é realizado com metronidazol.

Conclusão

Diferentes patógenos e infecções do TGM podem influenciar os parâmetros espermáticos, a fertilidade masculina, e podem ser transmitidos horizontal e verticalmente ao feto e neonato. Dessa forma, torna-se de grande importância a realização precoce de um diagnóstico clínico e/ou sorológico e/ou molecular precoce, bem como a intervenção com um tratamento medicamentoso e/ou por meio das técnicas de lavagem. Medidas de prevenção como imunização, uso de preservativo, lavagem de esperma e rastreamento de rotina também se tornam importantes para evitar a transmissão da infecção.

Tabela 14.1**Resumo dos principais patógenos, diagnóstico e tratamento**

Patógeno	Local de Infecção e patologia resultante	Dano espermático	Diagnóstico	Tratamento
Bactéria				
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Uretrite, Vesiculite, Prostatite, Epididimite, Orquite	Dano ao DNA, redução da contagem espermática e motilidade, alteração da morfologia e anticorpos antiesperma	Material: primeiro jato de urina, secreção uretral, sêmen Métodos: anticorpos anti- <i>Chlamydia</i> (IgM) ou PCR DNA	Doxiciclina, Azitromicina
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Uretrite, Prostatite, Epididimite, Orquite		Material: secreção uretral, swab uretral, urina primeiro jato, semen Métodos: coloração pelo Gram, cultura, PCR DNA	Azitromicina, Ceftriaxone + Azitromicina
<i>Mycoplasma</i> spp.	Uretrite, Prostatite	Redução da <i>Motilidade</i> e anticorpos antiesperma	Material: urina, swab uretral, secreção uretral, secreções prostáticas ou sêmen. Métodos: cultura ou PCR	Azitromicina ou Doxiciclina Técnicas de lavagem espermática (porém o patógeno permanece aderido à superfície espermática)

Patógeno	Local de Infecção e patologia resultante	Dano espermático	Diagnóstico	Tratamento
<i>Ureaplasma</i> spp.	Uretrite, Prostatite, Epididimite	Dano ao DNA, redução da contagem espermática e motilidade, alteração da morfologia	Material: urina, swab uretral, secreção uretral, secreções prostáticas ou sêmen. Métodos: cultura ou PCR	Azitromicina ou Doxiciclina Técnicas de lavagem espermática (porém o patógeno permanece aderido à superfície espermática)
<i>Treponema pallidum</i>	Epididimite, Orquite		Material: sangue Métodos: não treponêmicos (VDRL ou RPR) ou treponêmicos (TPHA ou Fta-abs IgM e IgG)	Penicilina Benzatina Penicilina Cristalina (sífilis com acometimento de sistema nervoso central)
Vírus				
HPV	Organismo detectado mas sem patologia (DSP) no epidídimo, uretra e testículo	Dano ao DNA, redução da contagem espermática e motilidade, anticorpos antiesperma	Material: sêmen Método: hibridização <i>in situ</i> , captura híbrida e de PCR DNA	Lavagem espermática com técnica de <i>swim-up</i> modificada (técnica de <i>swim-up</i> tradicional com adição de Heparinase III)
HIV		Dano ao DNA, redução da contagem espermática e motilidade, alteração da morfologia	Material: sêmen Método: PCR RNA HIV-1	Terapia antirretroviral e lavagem de esperma com técnica de centrifugação por gradiente de densidade seguidas da técnica de <i>swim-up</i>

Patógeno	Local de Infecção e patologia resultante	Dano espermático	Diagnóstico	Tratamento
<i>Herpes Simplex</i> vírus	Prostatite, Epididimite e DSP no testículo		Material: sêmen Método: PCR DNA HSV	Terapia não bem estabelecida. Aciclovir com o uso de técnicas de lavagem utilizando gradiente duplo de centrifugação
HBV		Dano ao DNA, redução da contagem espermática e motilidade, alteração da morfologia	Material: sangue, sêmen Método: PCR DNA HBV	Terapia antiviral e técnicas de lavagem do esperma. Avaliação sorológica da parceira e imunização com 3 doses no caso de parceiras suscetíveis. Cabe ressaltar que a integração do HBV nas células espermáticas faz com que essas últimas funcionem como vetores na transmissão de genes de HBV durante os procedimentos de FIV e ICSI

Patógeno	Local de Infecção e patologia resultante	Dano espermático	Diagnóstico	Tratamento
HCV		Dano ao DNA, redução da contagem espermática e motilidade, alteração da morfologia	Material: sangue, sêmen Método: PCR RNA HBV	Terapia antiviral e técnicas de lavagem utilizando gradiente duplo de centrifugação seguidas de <i>swim-up</i> . Risco pequeno de viremia residual no esperma
Protozoários				
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Uretrite, Prostatite, Epididimite, Orquite		Material: swab uretral antes da primeira urina matinal ou de sêmen Método: utilização de microscopia e/ou a cultura pelo método de Broth ou PCR-ELISA	Metronidazol

Referências

- Andrade-Rocha FT. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. *Urologia Internationalis*. 2003;71(4):377–381.
- Barroso PF, Schechter M, Gupta P, Bressan C, Bomfim A, Harrison LH. Adherence to antiretroviral therapy and persistence of HIV RNA in semen. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2003;32(4):435–440.
- Barroso PF, Schechter M, Gupta P, Melo MF, Vieira M, Murta FC, et al. Effect of antiretroviral therapy on HIV shedding in semen. *Annals of Internal Medicine*. 2000;133(4):280–284.
- Brasil Ministério da Saúde. Portaria N° 1271. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. 06 de junho de 2014. R.

- Costa LM, Pedroso ER, Vieira Neto V, Souza VC, Teixeira MJ. Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from patients attending a public referral center for sexually transmitted diseases in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2013;46(3):304–309.
- Cunha CB, Friedman RK, de Boni RB, Gaydos C, Guimaraes MR, Siqueira BH, et al. Chlamydia trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae* and syphilis among men who have sex with men in Brazil. *BMC public health*. 2015;15:686.
- Fagundes LJ, Vieira Jr EE, Moyses AC, Lima FD, Moraes FR, Vizinho NL. Sexually transmitted diseases in a specialized STD healthcare center: epidemiology and demographic profile from January 1999 to December 2009. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013;88(4):523–529.
- Freire MP, Pires D, Forjaz R, Sato S, Cotrim I, Stiepcich M, et al. Genital prevalence of HPV types and co-infection in men. *International Braz J Urol*. 2014;40(1):67–71.
- Garolla A, Lenzi A, Palu G, Pizzol D, Bertoldo A, De Toni L, et al. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(4):967–973.
- Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Ghezzi M, Carraro U, Ferlin A, et al. Testicular cancer and HPV semen infection. *Frontiers in Endocrinology*. 2012;3:172.
- Garolla A, Pizzol D, Bertoldo A, Menegazzo M, Barzon L, Foresta C. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *Journal of Reproductive Immunology*. 2013;100(1):20–29.
- Gilbert D, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 2016.
- Gimenes F, Souza RP, Bento JC, Teixeira JJ, Maria-Engler SS, Bonini MG, et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nature Reviews Urology*. 2014;11(12):672–687.
- Melo MA, Meseguer M, Bellver J, Remohi J, Pellicer A, Garrido N. Human immunodeficiency type-1 virus (HIV-1) infection in serodiscordant couples (SDCs) does not have an impact on embryo quality or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome. *Fertil Steril*. 2008;89(1):141–150.
- Ministério da Saúde. Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras. 2005.
- Saude Md. Boletim Epidemiológico - Aids e DST Ano IV - nº 1 - da 27ª à 53ª semana epidemiológica - julho a dezembro de 2014 Ano IV - nº 1 - da 01ª à 26ª semana epidemiológica - janeiro a junho de 2015. 2015.
- Soares CC, Georg I, Lampe E, Lewis L, Morgado MG, Nicol AF, et al. HIV-1, HBV, HCV, HTLV, HPV-16/18, and *Treponema pallidum* infections in a sample of Brazilian men who have sex with men. *PLoS One*. 2014;9(8):e102676.
- UNAIDS. Gap Report. 2016.
- WHO. Annual Report – Global AIDS Report 2015.
- Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2015;64(Rr-03):1–137.
- World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections 2008.
- World Health Organization. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* 2012.

OceanofPDF.com

Futuro do Manejo da Infertilidade Masculina: O Que Podemos Esperar

Igor Faria Dutra

Daniel Suslik Zylbersztein

Introdução

Em 1992, o advento da técnica de ICSI — injeção intracitoplasmática de espermatozoide, criada pelo italiano Gianpiero Palermo, proporcionou não só uma mudança de paradigma na técnica de reprodução assistida, mas também beneficiou muitos casais, por viabilizar o uso do gameta masculino de pacientes oligozoospermicos graves e, até mesmo, azoospermicos que antes não obtinham sucesso na fertilização *in vitro* clássica. Muitos homens, contudo, passaram a ser erroneamente subdiagnosticados e/ou subtratados, restando-lhes apenas a função de fornecer o espermatozoide. Isto tornou, muitas vezes, irrelevantes os parâmetros de sua análise seminal e seu objetivo de melhora.

Observa-se que o fator masculino pode corresponder até a 50% das causas de infertilidade conjugal, em que a terapêutica atual se concentra na obtenção do gameta a ser utilizado em técnicas de reprodução assistida, tanto quanto as possíveis intervenções clínico-cirúrgicas, visando à melhora do ambiente testicular. A correção cirúrgica da varicocele passa a constituir relevante ferramenta nesse sentido.

Dessa maneira, a comunidade científica vem estudando formas de tratar os homens que não apresentam sucesso com as técnicas de obtenção de

espermatozoides, o que torna necessário o uso de sêmen heterólogo para gerar a prole do casal.

Um importante passo foi dado para que o uso do gameta masculino doado não seja mais necessário no tratamento de casais com o homem portador de azoospermia verdadeira. Após a descoberta de que podemos reprogramar células maduras para torná-las pluripotentes — o que rendeu em 2012 o Prêmio Nobel de Medicina a John Gurdon e Shinya Yamanaka — novos caminhos estão sendo trilhados constantemente por meio de pesquisas.

As perspectivas de novos tratamentos da infertilidade do homem são extremamente prósperas, pois constituem um momento de transformação e evolução da tecnologia de forma exponencial, principalmente no campo da ciência.

Neste capítulo comentaremos o que há de concreto em estudos recentes e com possibilidades, no futuro próximo, de chegar às mãos dos urologistas e especialistas em medicina reprodutiva para o manejo da infertilidade masculina.

Diferenciação de Células Germinativas a partir de Células Pluripotentes

Em trabalhos publicados há mais de 50 anos, John Gurdon, no Reino Unido, foi pioneiro na demonstração de que as células poderiam ser reprogramadas, contrariando o pensamento de muitos cientistas na época, que acreditavam que a especialização celular era um processo unidirecional e que não poderia ser revertido. Gurdon derrubou esse dogma ao remover o núcleo de um óvulo de rã, substituindo-o pelo núcleo da célula intestinal de um girino. Notavelmente, apesar de o núcleo da célula intestinal já ter se comprometido com a especialização, dentro do óvulo, dirigiu o desenvolvimento de um girino normal.

A partir disso, os estudos com células-tronco embrionárias vêm se desenvolvendo no decorrer dos anos. Evans e Kaufman, em 1981, relataram que as células-tronco embrionárias são derivadas da massa celular interna de blastocistos de mamíferos, apresentando a importante característica de

crescer mantendo a pluripotência e a capacidade de se diferenciar em outra célula, a partir das três camadas germinativas.

Com sua capacidade de diferenciação, a célula-tronco pode ser utilizada para o tratamento de uma série de doenças, tais como doença de Parkinson, lesões da medula espinal e diabetes.

A grande dificuldade e um importante fator limitante para a aplicação dessa tecnologia de forma ampla é a questão ética no uso de embriões humanos, bem como a rejeição tecidual após o transplante dessas células em pacientes.

Células-Tronco Pluripotenciais Induzidas (iPS)

Com o intuito de contornar a rejeição celular, foi criada uma maneira de gerar essas células pluriopotenciais diretamente das próprias células do paciente. Células somáticas são reprogramadas transferindo seus conteúdos nucleares em oócitos ou por fusão com células-tronco embrionárias contendo fatores que podem conferir totipotência ou pluripotência a células somáticas, sendo chamadas de células-tronco pluripotenciais induzidas (*induced pluripotent stem* – iPS).

Yamanaka et al., em 2006, publicaram um trabalho em que examinaram tais fatores que poderiam induzir pluripotência em células somáticas. Dessa forma, culturas de fibroblastos embrionários de ratos foram capazes de gerar células pluripotentes induzidas (iPS).

Células Pluripotentes Muito Pequenas (VSELs)

No mesmo ano em que as células iPS foram relatadas, Ratajczak et al., da Universidade de Louisville, Estados Unidos, publicaram a descoberta das células pluripotentes muito pequenas (VSELs), com características semelhantes às células-tronco embrionárias.

Ratajczak diz se tratar de células-tronco primitivas, endógenas e pluripotentes que supostamente sofrem divisões celulares assimétricas para autorrenovar e dar origem a células “progenitoras” de células-tronco um

pouco maiores, que, por sua vez, se dividem rapidamente, passam por expansão clonal e se diferenciam em tipos celulares específicos de tecidos, mantendo a homeostase ao longo da vida em vários órgãos do corpo.

Até hoje, a própria existência de VSELs não é bem aceita cientificamente. As razões para isso são que as VSELs existem em baixo número, permanecem dormentes em condições homeostáticas e são muito pequenas. Tal aspecto dificulta seu estudo e, além disso, um desequilíbrio na função das VSELs (proliferação não controlada) poderia resultar em algum tipo de câncer.

Uma recente revisão sistemática de Bhartiya et al. constatou que, uma vez que as VSELs passam grande parte da vida quiescentes, possivelmente não acumulam mutações genômicas (nucleares ou mitocondriais) e, portanto, poderiam ser ideais candidatos de células-tronco pluripotentes endógenas, tanto para o uso na medicina regenerativa quanto na reprodutiva.

A presença de VSELs em gônadas adultas e o fato de que sobreviveram à oncoterapia podem evitar a necessidade de banco de tecido gonadal para a preservação da fertilidade antes de tratamentos quimioterápicos. VSELs e sua capacidade de se submeterem a espermatogênese/neo-oogênese na presença de um nicho saudável ajudarão a identificar novas estratégias para a restauração da fertilidade.

Geração *In Vitro* do Gameta Masculino

A geração *in vitro* de gameta masculino ainda é um desafio para a medicina regenerativa e o tratamento da infertilidade. O maior obstáculo encontrado ultimamente é uma replicação fiel da meiose para obtenção de gameta — célula haploide — em cultura.

Recentemente, na Universidade Médica de Nanjing, na China, Zhou et al. conseguiram realizar em ratos a meiose *in vitro* completa de células germinativas primordiais derivadas de células estaminais embrionárias. A injeção intracitoplasmática das células semelhantes a espermátides, em oócitos, resultou em descendente viável e fértil, mostrando que essa abordagem pode recriar funcionalmente a gametogênese masculina *in vitro*.

Esses achados fornecem uma importante base para que a gametogênese, a partir de células humanas, possa ser realizada *in vitro* em um futuro

próximo.

Epigenética

Nos últimos anos, muitos estudos têm buscado identificar alterações genéticas que possam justificar a falha na espermatogênese. Até o presente momento, porém, na prática clínica, a investigação nesse quesito fica restrita a diagnósticos relacionados com alterações cromossômicas, microdeleções do cromossomo Y e poliformismo em genes identificados com a função mitocondrial. Muitas causas de azoospermia ainda são inconclusivas e tidas como idiopáticas. Dessa forma, a epigenética vem assumindo um importante papel na perspectiva de elucidar diagnósticos que justifiquem a infertilidade masculina.

A epigenética é definida como o estudo de alterações genéticas herdáveis que levam a modificações mitóticas ou meióticas não relacionadas com alterações nas sequências de DNA. Ultimamente, a epigenética vem ganhando notoriedade nos meios de comunicação por pregar a ideia de que os agentes ambientais ou experiências podem influenciar a hereditariedade humana. Os principais mecanismos epigenéticos de regulação da expressão gênica são representados pela metilação do DNA, modificações de histonas e pequenos RNAs não codificantes.

A interação entre o meio ambiente e o gene como determinante do fenótipo humano é conhecida há alguns anos. Entretanto, recentes descobertas no campo da epigenética evidenciam que agentes ambientais são capazes de modificar a expressão genética, e essas modificações podem ser transmitidas à prole. Isso significa que a interação gene-ambiente que ocorre em um dos pais pode ser responsável por doenças raras, congênitas ou até mesmo levar à susceptibilidade a doenças comuns que podem surgir na vida do filho.

Segundo Carrel et al., a descoberta do papel desempenhado pelas modificações epigenéticas na função do genoma paterno tem levado a uma nova atenção à função do DNA espermático durante o desenvolvimento do embrião. De fato, os espermatozoides têm sido historicamente vistos como células especializadas com a função única de entregar os 23 cromossomos paternos ao oócito, considerado o único gameta que desempenha um papel

ativo no desenvolvimento do embrião, graças à disponibilidade de organelas celulares, RNAs e maquinário celular.

Na verdade, o papel desempenhado pelo gameta masculino no desenvolvimento do embrião parece ser mais relevante do que anteriormente hipotetizado. Nessa visão, um pleno conhecimento da epigenética dos espermatozoides poderia fornecer novas informações sobre a biologia das células germinativas, efeitos paternos sobre a embriogênese e a pluripotência de células-tronco embrionárias.

Num futuro próximo, o estudo da epigenética e da epigenomia será fundamental na terapêutica do homem infértil, valorizando mudanças do hábito de vida paterno, facilitando diagnósticos e principalmente podendo proporcionar melhor taxa de gravidez em pacientes submetidos ao tratamento de reprodução assistida, uma vez que proporcionará melhor seleção dos espermatozoides usados na técnica de fertilização *in vitro*.

Análise Proteômica do Fluido Seminal

É de amplo conhecimento a importância do fluido seminal não só como veículo ao espermatozoide para que percorra todo o trato reprodutivo feminino, mas também essencial na sobrevivência do espermatozoide para promover uma fertilização bem-sucedida.

Na composição do plasma seminal, as proteínas vêm assumindo um importante papel como uma rica fonte de biomarcadores potenciais na avaliação da infertilidade masculina. Existem diversas proteínas relacionadas com as mais diversas funções celulares, como apoptose, sistema imunológico, inflamatório, espermatogênese etc.

A interface entre a informação genômica e o fenótipo celular pode ser representada pela expressão de proteínas na célula, definida como proteômica. Dessa maneira, são possibilitadas novas percepções sobre o comportamento biológico do plasma seminal. Alguns estudos têm utilizado a proteômica para avaliar a qualidade do sêmen humano.

Fatores de infertilidade têm sido associados ao proteoma plasmático seminal, podendo, assim, refletir a função das glândulas acessórias do homem, e também a espermatogênese, maturação epididimária e integridade espermática.

Antoniassi et al., da Universidade Federal de São Paulo, evidenciaram que a ação do tabagismo pode alterar a secreção de proteínas pelas glândulas sexuais masculinas, com reflexo no plasma seminal, provocando diminuição da integridade do acrossoma e da atividade mitocondrial, bem como aumento da fragmentação do DNA nuclear no espermatozoide.

Intasqui et al. perceberam que, de acordo com a taxa de integridade do DNA espermático, a expressão proteica do plasma seminal difere, visto que a fragmentação do DNA afeta negativamente a fertilidade e está intimamente relacionada com a atividade normal dos espermatozoides (e consequentemente à qualidade do sêmen e ao potencial de fertilidade masculina). Portanto, a análise proteômica pode sugerir prováveis biomarcadores proteicos valiosos para avaliar a integridade do DNA do esperma.

A proteômica do plasma seminal pode futuramente ser uma ferramenta fundamental para a decisão cirúrgica e o prognóstico de pacientes portadores de varicocele, principalmente em adolescentes, enfatizando ainda mais sua função para aquisição de possíveis biomarcadores.

Conclusão

Como vimos neste capítulo, o futuro do manejo da infertilidade masculina está muito relacionado com a evolução da biotecnologia. A reprogramação celular pode proporcionar, por meio do uso de células pluripotentes, a tão revolucionária gametogênese *in vitro*, como forma de tratamento de homens azoospermicos verdadeiros.

Outra aposta para o futuro na medicina diagnóstica do homem infértil é o campo da proteômica, visto que pode encontrar proteínas hiper ou hipoexpressas que possam servir como potenciais biomarcadores da espermatogênese.

E, como não pode ser diferente, a medicina preventiva vem cada dia mais ganhando seu espaço no aconselhamento do casal infértil, uma vez que a epigenética traz à luz do conhecimento a etiopatogenia da infertilidade masculina.

Por fim, deve-se ressaltar que tão ou mais importante quanto identificar a causa da infertilidade masculina é realizar um trabalho de prevenção ou de

detecção precoce, evitando, assim, os possíveis danos ao potencial fértil do homem. Um exemplo disso é levar o adolescente ao urologista ainda na adolescência para aconselhamento médico geral e diagnóstico precoce da varicocele. Como já exaustivamente comentado em todo o livro, um tratamento precoce de varicocele é capaz de mudar o prognóstico do potencial de fertilidade na vida adulta.

Referências

- Antoniassi MP, Intasqui P, Camargo M, Zylbersztejn DS, Carvalho VM, Cardozo KH, et al. Analysis of the functional aspects and seminal plasma proteomic profile of sperm from smokers. *BJU Int.* 2016 Nov;118(5):814–822.
- Bhartiya D, Shaikh A, Anand S, Patel H, Kapoor S, Sriraman K, et al. Endogenous, very small embryonic-like stem cells: critical review, therapeutic potential and a look ahead. *Hum Reprod Update.* 2016 Sep 10.
- Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. *Asian J Androl.* 2016 May-Jun;18(3):426–433.
- Carrell DT. Epigenetics of the male gamete. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):267–274.
- Drabovich AP, Saraon P, Jarvi K, Diamandis EP. Seminal plasma as a diagnostic fluid for male reproductive system disorders. *Nat Rev Urol.* 2014 May;11(5):278–288.
- Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol.* 1962 Dec;10:622–640.
- Hughes V. Epigenetics: The sins of the father. *Nature.* 2014, Mar 6;507(7490):22–24.
- Intasqui P, Camargo M, Del Giudice PT, Spaine DM, Carvalho VM, Cardozo KH, et al. Sperm nuclear DNA fragmentation rate is associated with differential protein expression and enriched functions in human seminal plasma. *BJU Int.* 2013 Oct;112(6):835–843.
- Kucia M, Reca R, Campbell FR, Zuba-Surma E, Majka M, Ratajczak J, et al. A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4+ stem cells identified in adult bone marrow. *Leukemia.* 2006 May;20(5):857–869.
- Ratajczak MZ. A novel view of the adult bone marrow stem cell hierarchy and stem cell trafficking. *Leukemia.* 2015 Apr;29(4):776–782.
- Ratajczak MZ, Shin DM, Kucia M. Very small embryonic/epiblast-like stem cells: a missing link to support the germ line hypothesis of cancer development?. *Am J Pathol.* 2009 Jun;174(6):1985–1992.
- Ratajczak MZ, Zuba-Surma E, Wojakowski W, Suszynska M, Mierzejewska K, Liu R, et al. Very small embryonic-like stem cells (VSELs) represent a real challenge in stem cell biology: recent pros and cons in the midst of a lively debate. *Leukemia.* 2014 Mar;28(3):473–484.
- Sharma R, Agarwal A, Rohra VK, Assidi M, Abu-Elmagd M, Turki RF. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Apr 19;13:35.
- Stuppia L, Franzago M, Ballerini P, Gatta V, Antonucci I. Epigenetics and male reproduction: the consequences of paternal lifestyle on fertility, embryo development, and children lifetime health.

Clin Epigenetics. 2015;7:120.

Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663–676.

Zhou Q, Wang M, Yuan Y, Wang X, Fu R, Wan H, et al. Complete Meiosis from Embryonic Stem Cell-Derived Germ Cells In Vitro. *Cell Stem Cell*. 2016 Mar 3;18(3):330–340.

Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. *J Androl.* 2009 May-Jun;30(3):219–229.

Zylbersztejn DS, Andreoni C, Del Giudice PT, Spaine DM, Borsari L, Souza GH, et al. Proteomic analysis of seminal plasma in adolescents with and without varicocele. *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):92–98.

OceanofPDF.com

Índice

A

Aconselhamento genético, [41](#)

Agentes alquilantes, [124](#)

Álcool, [3](#)

Alterações

autossomais ou ligadas ao cromossomo X, [40](#)

cromossômicas, [38](#)

em um único gene, [40](#)

na qualidade seminal, [66](#)

poligênicas, [39](#)

Anabolismo, [113](#)

Anabolizantes e infertilidade, [111](#)

Análise proteômica do fluido seminal, [151](#)

Androgenismo, [113](#)

Anejaculação, [68](#)

Aneuploidia(s), [38](#)

espermáticas, [119](#)

Anorgasmia, [87](#)

Anticorpos antiespermatozoides, [13](#)

Antioxidantes, [4](#)

Apoptose, [119](#)

Azoospermia, [57](#)

não obstrutiva, [21](#), [59](#), [63](#)

varicocele e, [21](#)

obstrutiva, [59](#), [60](#)

B

Biópsia testicular, [63](#)

C

Cafeína, [4](#)

Captação de espermatozoides, [59](#), [60](#), [63](#), [65](#)

cirúrgica, [73](#)

para os casos de agenesia deferencial, [62](#)

pós-vasectomia, [60](#)

Câncer, infertilidade associada ao, [124](#)

Células

germinativas, [103](#)

perda de, [127](#)

pluripotentes muito pequenas (VSELs), [149](#)

Células-tronco pluripotenciais induzidas (iPS), [148](#)

Chlamydia trachomatis, [134](#)

Cirurgia

bariátrica e fertilidade, [105](#)

metabólica, [2](#)

Coenzima Q10, [5](#)

COMET, [8](#)

Cromossomos, estrutura dos, [39](#)

D

Dapoxetina, [87](#)

Diagnóstico genético pré-implantação, [43](#)

Diferenciação de células germinativas a partir de células pluripotentes, [148](#)

Disfunção(ões)

erétil, [67](#), [77](#)

e obesidade, [104](#)

orgânica versus psicogênica, [79](#)

do orgasmo e da ejaculação, [86](#)

Dosagens hormonais e metabólica, [83](#)

E

EcoDoppler do pênis em ereção, [83](#)

Eixo hipotálamo-hipófise-testículo (HHT), [71](#)

Ejaculação

precoce, [86](#)

retardada, [87](#)

Eletroejaculação, [71](#)

Epigenética, [41](#), [150](#)

Espermatozoides, captação de, [69](#)

técnicas de, [60](#)

Esteroides anabolizantes, [111](#), [112](#)

17 α -alquilados, [113](#)

17 β -esterificados, [114](#)

sobre a infertilidade masculina, [117](#)

androgênicos, [111](#), [113](#)

F

Fentolamina, [86](#)

Fertilidade em homens com câncer, [123](#)

FISH de espermatozoides, [10](#)

FIV+ captação de espermatozoides, [89](#)

Fragmentação do DNA espermático, [8](#)

Função endócrina reprodutiva, [100](#)

G

Genética e infertilidade masculina, [37](#)

Geração *in vitro* do gameta masculino, [149](#)

Glutathione, [5](#)

H

Hipogonadismo masculino, [45](#)

hipergonadotrófico, [53](#)

hipogonadotrófico, [40](#), [47](#)

induzido por EAA, [117](#)

quadro clínico do, [47](#)

diagnóstico de, [47](#)

tratamento do, [49](#)

Hormônio

FSH, [45](#)

GnRH, [45](#)

LH, [45](#)

I

Infecção(ões)

bacterianas, [134](#)

por micoplasma, [136](#)

por protozoários, [142](#)

por ureaplasma, [136](#)

virais, [137](#)

Inibidores da enzima 5-PDE, [85](#)

Inibina B sérica, [46](#)

Injeção intracavernosa, [85](#)

Irradiação, [125](#)

L

L-carnitina, [5](#)

Lesão medular traumática, [67](#)

M

MESA (microsurgical epididymal sperm aspiration), [62](#)

Microdeleções no cromossomo Y (MDCY), [37](#), [39](#)

Microdissection Testicular Sperm Extraction (MicroTESE), [64](#)

N

Neisseria gonorrhoeae, [135](#)

O

Obesidade, [2](#)

e fertilidade pós-cirurgia bariátrica, [99](#)

e infertilidade, [100](#)

Omega, [3](#), [5](#)

P

Papaverina, [86](#)

Papiloma vírus humano (HPV), [137](#)

Paroxetina, [87](#)

Perda de células germinativas, [127](#)

PESA (percutaneous epididymal sperm aspiration), [60](#)

PGE1 (prostaglandina/alprostadil), [86](#)

Platinas, [124](#)

Q

Questionários sexuais de avaliação, [83](#)

Quimioterapia, [124](#)

R

Refluxo na varicocele, [19](#)

Reposição hormonal, [86](#)

Reversão de vasectomia, [89](#)

S

Sêmen, [103](#), [119](#)

Síndrome

Sertoli-cell-only, [38](#), [40](#)

de Kallmann, [40](#)

de Klinefelter, [38](#), [39](#), [43](#)

Suplementos, [4](#)

T

Tabagismo, [3](#)

Temperatura testicular, [104](#)

Testes, [8](#)

SCD (teste de dispersão da cromatina espermática), [9](#)

SCSA (análise da estrutura da cromatina do espermatozoide), [9](#)

Testicular Sperm Aspiration (TESA), [63](#)

Testicular Sperm Extraction (TESE), [63](#)

Testosterona, [112](#)

Trauma raquimedular, [67](#)

Treponema pallidum, [135](#)

Trichomonas vaginalis, [142](#)

Tricomoníase, [142](#)

TUNEL, [8](#)

U

Ureaplasmas genitais, [136](#)

V

Varicocele, [17](#)

tratamento de, [22](#)

e azoospermia não obstrutiva (NOA), [21](#)

e casais em fertilização in vitro, [20](#)

e dano ao DNA espermático, [20](#)

e infertilidade masculina, [19](#)

e reversão de vasectomia, [96](#)

em pré-púberes e adolescentes, [27](#)

subclínica ou não palpável, [18](#)

avaliação dos efeitos no potencial reprodutivo, [30](#)

Vasectomia

e desejo de novos filhos, [90](#)

reversão de, [89](#)

Vaso-vaso anastomose, [92](#)

Vasoepididimoanastomose, [95](#)

Vibroestimulação peniana (VP), [70](#)

Vírus

da hepatite B, [140](#)

da hepatite C, [141](#)

da imunodeficiência humana (HIV), [138](#)

Herpes Simplex, [139](#)

Vitaminas, [4](#)

Z

Zinco, [6](#)

[OceanofPDF.com](https://oceanofpdf.com)