

# DIRETRIZES PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA INFERTILIDADE MASCULINA

(Texto atualizado em Fevereiro 2012)

Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H

Eur Urol 2002 Oct;42(4):313-22.

Eur Urol 2004 Nov;46(5):555-8.

Eur Urol 2012 Jan;61(1):159-63.

## Definição

"A infertilidade é a incapacidade de um casal, com vida sexual ativa e sem uso de métodos contraceptivos, obter uma gravidez espontânea em um ano." (Organização Mundial da Saúde - OMS, 1995).

Cerca de 15% dos casais não obtêm gravidez em 1 ano e procuram tratamento médico para infertilidade. Eventualmente, menos de 5% permanecem involuntariamente sem filhos.

## Fatores prognósticos

Os principais fatores que influenciam o prognóstico de infertilidade são:

- duração da infertilidade;
- infertilidade primária ou secundária;
- resultados da análise do sêmen;
- idade e estado de fertilidade da parceira.

Na qualidade de especialista, o urologista deve examinar todos os homens com problemas de fertilidade para anormalidades urogenitais, de modo que o tratamento apropriado possa ser fornecido.

## Diagnóstico

O diagnóstico da fertilidade masculina deve se concentrar em um número de distúrbios prevalentes (Tabela 1). A avaliação simultânea da parceira é preferível, mesmo se anormalidades forem encontradas no sexo masculino. Dados da OMS mostram que ambos os sexos têm achados patológicos em 25% dos casais que se consultam devido a problemas de fertilidade.

**Tabela 1: Razões para redução da infertilidade masculina**

Fatores congênitos (criptorquidia e disgenesia testicular, ausência congênita dos vasos deferentes)
Anormalidades urogenitais adquiridas (obstrução, torção testicular, tumor testicular, orquite)
Infecções do trato urogenital
Aumento da temperatura escrotal (por exemplo, devido a varicocele)
Distúrbios endocrinológicos
Anormalidades genéticas
Fatores imunológicos (doenças autoimunes)
Doenças sistêmicas (diabetes, insuficiência renal e hepática, câncer, hemocromatose)
Fatores exógenos (medicamentos, toxinas, irradiação)

Fatores relacionados ao estilo de vida (obesidade, tabagismo, drogas, esteroides anabolizantes)

Idiopática (40-50% dos casos)

## Análise Seminal

Análise do sêmen constitui a base das decisões importantes sobre o tratamento adequado. Análise seminal deve ser realizada em um laboratório seguindo os padrões de qualidade nacionais de controle (Tabela 2).

**Tabela 2: Limites inferiores de referência (5º percentil e intervalo de confiança de 95%) para características seminais \***

Parâmetro	Limite inferior de referência (95% IC)
Volume do sêmen (ml)	1.5 (1.4 – 1.7)
Número total de SPZ (10 <sup>6</sup> por ejaculado)	39 (33 – 46)
Concentração de SPZ (10 <sup>6</sup> por ml)	15 (12-16)
Motilidade total (PR + NP, %)	40 (38 – 42)
Motilidade progressiva (PR, %)	32 (31 – 34)
Vitalidade (SPZ vivos, %)	58 (55 – 63)
Morfologia espermática (formas normais, %)	4 (3.0 – 4.0)
Outros limiares de consenso	
pH	≥ 7.2
Leucócitos peroxidase-positivos (10 <sup>6</sup> por ml)	< 1.0
MAR teste (SPZ móveis com partículas ligadas,%)	< 50
Teste de imunoesferas (SPZ móveis ligados a grânulos,%)	< 50

Zinco seminal ( $\mu\text{mol/ejaculado}$ )	$\geq 2.4$
Frutose seminal ( $\mu\text{mol/ejaculado}$ )	$\geq 13$
Glicosidase neutra seminal (mU/ejaculado)*	$\geq 20$

\*Manual da OMS para análise seminal, 5ª edição, 2010.

SPZ – espermatozoides, PR – progressiva, NP – não progressiva

### Frequência da análise seminal

Se os valores são normais, de acordo com os critérios da OMS, um teste é suficiente. Se os resultados forem anormais, a análise seminal deve ser repetida. É importante distinguir entre oligozoospermia (<15 milhões de SPZ/ml), asteno-zoospermia (<40% de SPZ móveis) e teratozoospermia (<4% formas normais). Muitas vezes, todas as três situações podem ocorrer ao mesmo tempo, isto é, como oligo-asteno-teratozoospermia (OAT). Em casos extremos da síndrome de OAT (<1 milhão de SPZ/ml), assim como na azoospermia, há um aumento da incidência de anomalias genéticas e/ou obstrução do trato genital masculino.

### Investigação hormonal

Disfunções endócrinas são mais prevalentes em homens inférteis do que na população geral, mas ainda são bastante incomuns. Investigação hormonal pode ser limitada a determinar os níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e testosterona, nos casos de parâmetros seminais alterados. Em homens com diagnóstico de azoospermia ou OAT extrema, é importante distinguir as causas obstrutivas das não obstrutivas. O critério, com um valor preditivo aceitável para causas não obstrutivas, é um

FSH normal, com volume testicular bilateral normal. No entanto, 29% dos homens inférteis com FSH normal apresentam espermatogênese defeituosa.

### *Hipogonadismo Hipergonadotrófico (FSH/LH elevado)*

Redução da espermatogênese associada a níveis elevados de gonadotrofinas é um problema comum e decorre da insuficiência testicular primária. As causas incluem:

- Congênitas: Síndrome de Klinefelter, anorquia, criptorquidia, disgenesia testicular, microdeleções do cromossomo Y.
- Adquiridas: pós-orquite, torção testicular, tumor testicular, doenças sistêmicas, terapia citotóxica.

### *Hipogonadismo hipogonadotrófico (deficiência de FSH/LH)*

Os baixos níveis de gonadotrofinas, secundários à disfunção da glândula pituitária ou hipotálamo, são raros e podem ocorrer como resultado de:

- Anomalias Congênitas – hipogonadismo hipogonadotrófico isolado (HHI), síndrome KK, síndrome de Kallmann, síndrome de Prader-Willi.
- Anomalias adquiridas – doenças adquiridas do hipotálamo / hipófise (tumores malignos do SNC, adenoma hipofisário, hiperprolactinemia, doença granulomatosa, hemocromatose).
- Fatores exógenos - drogas (esteroides anabolizantes, obesidade, irradiação).

Caso esteja presente hipogonadismo hipogonadotrófico inexplicável, a propedêutica médica deve incluir a ressonância nuclear magnética (RNM) da glândula hipófise.

## Avaliação microbiológica

Indicações para a avaliação microbiológica incluem casos de infecção do trato urinário, infecção nas glândulas acessórias masculinas (IGAM) e doenças sexualmente transmissíveis (DST). As implicações clínicas de leucócitos detectados numa amostra de sêmen são ainda indeterminadas. No entanto, em combinação com um volume reduzido do ejaculado, podem indicar uma obstrução (parcial) dos dutos ejaculatórios, causadas por uma infecção (crônica) da próstata ou das vesículas seminais. Infecções genitais podem estimular a produção de radicais livres de oxigênio espermatotóxicos. Infecções por *Neisseria gonorrhoea* e *Chlamydia trachomatis* também podem causar obstrução do trato genital. Embora o manejo com antibióticos para IGAM possa proporcionar uma melhoria na qualidade do esperma, a terapia não necessariamente aumentará a probabilidade de concepção.

## Avaliação genética

Um número considerável de distúrbios androgênicos de fertilidade, que costumavam ser descritos como infertilidade masculina idiopática, tem origem genética. O histórico familiar detalhado e o cariótipo - análise e deleção do cromossomo Y - irão detectar boa parte destes transtornos, não só proporcionando um diagnóstico, mas também permitindo o aconselhamento genético adequado. Este último pode ser muito importante com o advento da injeção intracitoplasmática de esperma (ICSI). Isso porque os defeitos genéticos podem ser transferidos e uma translocação equilibrada do pai infértil pode ficar desequilibrada na prole.

Anormalidades cromossômicas são mais comuns em homens com OAT e com azoospermia. Nestes casos, a cariotipagem

é recomendada, tanto para fins de diagnóstico, como para o aconselhamento genético. A anomalia cromossômica sexual mais comum é a síndrome de Klinefelter (47, XXY), que afeta cerca de 14% dos homens diagnosticados com azoospermia. A Síndrome de Klinefelter é caracterizada por hipogonadismo hipergonadotrófico, e pode estar associada às características eunucoídes e/ou ginecomastia. Ambos os testículos são muito pequenos devido à esclerose tubular extensa. Em cerca de 60% de todos os pacientes, os níveis de testosterona diminuem com a idade, requerendo reposição androgênica. Além disso, podem ser encontradas translocações cromossômicas e deleções (o que pode ser hereditário e causar aborto e malformações congênitas na prole). Nos casos de azoospermia ou OAT grave, pode haver deleções no fator de azoospermia (AZF) numa região do cromossomo Y, sendo recomendada a realização de teste. A prevalência de deleções Y é considerável neste grupo de pacientes (cerca de 5%).

A presença de uma deleção Y significa que o defeito será passado para os filhos, que também serão afetados por alterações ou falência na espermatogênese.

Ao realizar a ICSI (com espermatozoides recuperados cirurgicamente ou SPZ ejaculados), tendo como base um diagnóstico de ausência bilateral / unilateral congênita dos vasos deferentes (CAVD), homens e mulheres devem ser testados para mutações no gene regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR). Além de causar fibrose cística (FC), este gene está associado, também, à CAVD; 85% de todos os homens com diagnóstico de CAVD também têm teste positivo para duas mutações no gene CFTR, isso quando o gene inteiro é sequenciado. Nos casos em que o parceiro é portador de uma mutação no CFTR, dependendo da mutação envolvida, existe

a possibilidade de 25% de a criança nascer com CF ou CAVD. O aconselhamento genético é obrigatório nestes casos.

### Ultrassonografia

A ultrassonografia é uma ferramenta útil para localizar defeitos intraescrotais. Ultrassom Doppler colorido do escroto pode detectar varicocele em cerca de 30% dos homens subférteis. Tumores testiculares podem ser encontrados em 0,5%, e microcalcificações testiculares (uma condição potencialmente pré-maligna) são detectadas em cerca de 2-5% dos homens subférteis, especialmente nos pacientes diagnosticados com história de criptorquidia. A ultrassonografia transretal (USTR) é indicada em homens com um baixo volume do ejaculado (<1,5 mL), para excluir obstrução dos ductos ejaculatórios. A obstrução pode ser causada por um cisto na linha média da próstata ou por estenose dos ductos ejaculatórios.

### Biópsia testicular

A biópsia testicular é, geralmente, realizada como parte de um processo terapêutico em pacientes com azoospermia (recuperação de espermatozoide testicular) que decidem submeter-se à ICSI. As indicações para a realização de uma biópsia diagnóstica são azoospermia ou OAT extrema, na presença de um volume testicular normal e níveis normais de FSH. A biópsia destina-se à diferenciação entre insuficiência testicular e obstrução do trato genital masculino. É aconselhável que, durante o procedimento, os tecidos que contenham os SPZ sejam criopreservados para futuras tentativas de ICSI.

Além disso, as biópsias testiculares são realizadas para detectar carcinoma *in situ* do testículo - em homens inférteis

com microcalcificações testiculares - e fatores de risco para câncer de testículo (infertilidade masculina, criptorquidia, história de tumor testicular, atrofia testicular).

Classificação patológica:

- Ausência de túbulos seminíferos (esclerose tubular)
- Presença de somente células de Sertoli ("Sertoli cell only syndrome")
- Parada de maturação - espermatogênese interrompida em diferentes estágios (espermatogônias, espermatócitos e espermátides)
- Hipoespermatogênese - todos os tipos de células, até SPZ, são presentes, mas há um declínio no número de espermatogônias.

## Tratamento

### Aconselhamento

Fatores relacionados ao estilo de vida podem prejudicar a qualidade do sêmen. Exemplos: tabagismo pesado, abuso de álcool, uso de esteroides anabolizantes, esportes radicais, como treinamento para maratonas e esportes de força excessiva, e aumento da temperatura escrotal devido ao uso de roupa térmica, sauna, uso de banheira de água quente ou exposição a fontes de calor.

Um número considerável de drogas pode afetar a espermatogênese.

## Tratamento clínico (hormonal)

O tratamento antioxidante (ácido fólico, vitamina E, zinco, selênio) tem uma influência positiva na qualidade do sêmen e alguma melhora nas taxas de gravidez espontânea. Nenhum estudo confirmou que as terapias hormonais, tais como gonadotrofina menopáusica (HMG) / gonadotrofina coriônica humana (HCG), andrógenos, antiestrogênicos (clomifeno e tamoxifeno), inibidores da prolactina (bromocriptina) e esteroides, têm melhorado as taxas de gravidez em homens com OAT idiopática. No entanto, algumas patologias (principalmente endocrinológicas) podem ser tratadas medicamente, incluindo:

- Baixos níveis de testosterona: citrato de clomifeno 50 mg/dia outamoxifeno 20 mg/dia
- Hipogonadismo hipogonadotrófico: começar 1500 UI de HCG por via subcutânea 3 vezes por semana, e adicionar HMG ou FSH 75-150 UI por via intramuscular 3 vezes por semana, até que a espermatogênese ocorra.
- Hiperprolactinemia: agonistas dopaminérgicos.

Em pacientes com autoanticorpos anti-SPZ, altas doses de corticosteroides, embora eficazes, não são recomendadas devido aos graves efeitos colaterais.

## Tratamento cirúrgico

### *Varicocele*

O tratamento da varicocele é um assunto controverso, baseado, principalmente, em se há uma real necessidade para o tratamento de varicocele em homens inférteis. Há evidências de melhora nos parâmetros seminais após o tratamento bem

sucedido da varicocele. Os dados atuais apoiaram a hipótese de que, em alguns homens, a presença de varicocele está associada a dano testicular progressivo, a partir da adolescência e consequente redução na fertilidade. Embora o tratamento da varicocele em adolescentes possa ser eficaz, existe um risco significativo de tratamento excessivo. Em casos de espermograma normal e em homens com varicocele subclínica, não parece haver nenhum benefício no tratamento comparado com a observação. O reparo da varicocele, no entanto, parece ser eficaz em casais cujos homens têm oligozoospermia, varicocele clínica e infertilidade não explicada por outra forma.

#### *Microcirurgia: vasovasostomia e epididimovasostomia*

Somente urologistas com experiência em microcirurgia devem realizar esses procedimentos, utilizando um microscópio cirúrgico. A possibilidade de atingir a gravidez é inversamente proporcional ao intervalo de obstrução e torna-se menos de 50% após 8 anos. Outros fatores prognósticos importantes são a qualidade do sêmen após o procedimento e idade do parceiro. Em aproximadamente 15% dos homens, que tenham sido submetidos a uma vasovasostomia bem sucedida, a qualidade do espermatozóide deteriora-se, atingindo um nível de azoospermia ou oligospermia extrema dentro de 1 ano.

Por vezes, há uma obstrução epididimária coexistente, especialmente em homens com um longo intervalo entre a vasectomia e vasovasostomia. Nestes homens, uma epididimovasostomia é indicada. Considerando-se que a epididimovasostomia tem um efeito limitado sobre as taxas de gravidez (20-30%), é aconselhável combinar a este procedimento uma aspiração microcirúrgica de SPZ do epidídimo (MESA) e criopreservar os SPZ colhidos para ICSI. As indicações para epididimovasos-

tomia incluem obstruções ao nível do epidídimo na presença de uma espermatogênese normal (biópsia testicular). A qualidade seminal ruim e, às vezes, os anticorpos anti - SPZ (após o reparo bem sucedido da vasectomia) podem impedir a gravidez espontânea, sendo indicada a reprodução assistida.

### *MESA / TESE*

MESA em combinação com ICSI é indicada em homens com azoospermia obstrutiva, quando a reconstrução (vasovasostomia, epididimovasostomia) não pode ser realizada ou não teve êxito. Uma alternativa seria a aspiração percutânea de SPZ do epidídimo (PESA). Se o procedimento de MESA ou de PESA não gerar espermatozoides, a extração testicular (TESE) poderá ser aplicada. Em cerca de 50-60% dos homens com azoospermia não obstrutiva (NOA), os SPZ podem ser encontrados no testículo. Alguns autores recomendam colher várias amostras testiculares, enquanto outros defendem a coleta microcirúrgica de SPZ. Até agora, nenhum parâmetro clínico ou laboratorial demonstrou utilidade para prever resultados na coleta de SPZ em homens com NOA. No caso de microdeleções AZFa e AZFb, nenhum SPZ pode ser recuperado.

### *Incisão transuretral de dutos ejaculatórios ou cisto prostático da linha média*

Obstruções distais do trato genital são, geralmente, causadas por infecções da uretra prostática e as glândulas acessórias ou por um cisto na linha média da próstata. O tratamento da obstrução por incisão transuretral do cisto ou dos dutos ejaculatórios (RTUDE) pode levar a um aumento na qualidade do sêmen e, ocasionalmente, à gravidez espontânea.

Resultados a longo prazo, no entanto, são desapontadores.

## Distúrbios da ejaculação

A ejaculação retrógrada e anejaculação podem ocorrer:

- Em doenças neurológicas, como esclerose múltipla, diabetes *mellitus* (neuropatia) e lesões na medula espinhal.
- Após a cirurgia da próstata, cirurgia do colo vesical, simpatectomia e cirurgia retroperitoneal, por exemplo linfadenectomia para tumores testiculares.
- Durante a terapia antidepressiva.

Frequentemente, nenhuma causa para a ejaculação retrógrada pode ser identificada. O diagnóstico é baseado na história clínica e na avaliação laboratorial microscópica da urina pós-ejaculação. Em caso de ejaculação retrógrada, também deve-se suspeitar quando o volume ejaculado é muito baixo (ejaculação retrógrada parcial). O tratamento da ejaculação retrógrada tem como objetivo básico remover a causa do distúrbio ou a coleta de espermatozoides a partir da urina após o orgasmo.

Anejaculação pode ser tratada por meio de técnicas de vibroestimulação ou eletroejaculação. É possível induzir a ejaculação em cerca de 90% dos pacientes com lesões medulares. No entanto, a qualidade do sêmen é muitas vezes deficiente com um número reduzido de SPZ móveis e aumento da fragmentação do DNA. Isso explica os resultados decepcionantes das técnicas de reprodução assistida nesses homens. Extração testicular (TESE), fertilização *in vitro* e ICSI muitas vezes são necessárias.

## **Tradução para o Português:**

**Dr. Carlos Teodósio Da Ros**

**Urologista - TiSBU**

**Mestre em Farmacologia**

**Doutor em Clínica Cirúrgica**

**Centro de Andrologia e Urologia**

**Porto Alegre, RS, Brasil**

**Juliano Ferneda**

**R3 Urologia - CRM 29998**

## **Revisão:**

**Dr. Márcio Augusto Averbek - TiSBU**

*O processo de tradução para a Língua Portuguesa foi realizado sob supervisão da Sociedade Brasileira de Urologia. A European Association of Urology - EAU, juntamente com a "Guidelines Office", não se responsabiliza pela correção das traduções disponibilizadas.*

*Estas recomendações são baseadas numa publicação mais extensa da EAU guidelines (ISBN 978-90-79754-83-0), disponíveis a todos os membros da European Association of Urology, no endereço eletrônico <http://www.uroweb.org>.*