

Infertilidade masculina

Carlos Augusto B. de Souza¹, Andréa C. Facin¹,
João Sabino da Cunha Filho¹, Cristiano Caetano Salazar¹,
Fernando M. de Freitas¹, Eduardo P. Passos¹

Entre 10 a 15% dos casais falham em ter filhos após um ano de intercursos sexuais não protegidos. Cerca de 50% das causas de infertilidade são de origem masculina. Como causa simples de infertilidade, alterações espermáticas são a condição mais freqüente. A infertilidade de causa masculina foi tradicionalmente considerada como uma condição de difícil tratamento. Novos estudos na área da genética têm encontrado deleções ou mutações em grupos de genes que poderiam explicar a infertilidade nesses pacientes. A maior parte dos avanços no tratamento destes casos reside nas técnicas de reprodução assistida, que tiveram seu maior avanço após o desenvolvimento da tecnologia da micromanipulação de gametas. O presente trabalho faz uma análise de causas e de tratamentos para dar solução à infertilidade masculina.

Unitermos: Infertilidade; fator masculino; ICSI; FIV.

Male infertility

Between 10 to 15% of couples can be unsuccessful at trying to have children after one year of unprotected sexual intercourse. About 50% of cases of infertility are related to male infertility. The cause of male infertility, in turn, is frequently associated with sperm alterations. Traditionally, male infertility has been considered as a condition that is difficult to be treated. New studies in the field of Genetics have presented findings of deletion or mutation in groups of genes that could have a causal relation to infertility in male patients. Most advancements in the treatment of male infertility are in the area of assisted reproduction, which, in turn, has developed following the progress in technologies of gamete micromanipulation. Our study is aimed at assessing causes of, and treatment for male infertility.

Key-words: Infertility; male factor; ICSI; FIV.

Revista HCPA 2000;20(2):143-9

Introdução

Entre 10 a 15% dos casais falham em ter filhos após um ano de intercursos sexuais não protegidos. É importante que ambos

parceiros sejam investigados, já que cerca de 50% das causas de infertilidade são de origem masculina (1). Como causa simples de infertilidade, alterações espermáticas são a condição mais freqüente. A infertilidade de

¹ Setor de Reprodução Assistida, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Eduardo Pandolfi Passos, Rua Ramiro Barcelos 2350/11º andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8117; fax: +55-51-3341-7155; e-mail: epp@pro.via-rs.com.br

causa masculina foi tradicionalmente considerada como uma condição de difícil tratamento. Provavelmente isto ocorre devido ao fato da infertilidade masculina refletir uma variedade de situações patológicas em que estratégias de tratamento não eram disponíveis (2).

Atualmente, cerca de 40% dos homens com infertilidade possuem alguma causa reconhecível. Os outros 60% possuem avaliação normal e a causa da infertilidade permanece desconhecida. Novos estudos na área da genética têm encontrado deleções ou mutações em grupos de genes que poderiam explicar a infertilidade nesses pacientes (2). Estas novas causas poderiam explicar porque muitas terapias permanecem empíricas e sem sucesso. A maior parte dos avanços no tratamento destes casos reside nas técnicas de reprodução assistida, que tiveram seu maior avanço após o desenvolvimento da tecnologia da micromanipulação de gametas (*intracytoplasmic sperm injection* - ICSI) (3).

Etiologias

As alterações poderiam ser divididas em ausência de tecido testicular, alterações da produção e função espermáticas, alteração do transporte espermático e alterações na fusão espermatozóide – oócito (4).

Alterações da produção e função espermáticas

As alterações relacionadas à produção e função espermáticas são mostradas na tabela 1. Há um grande número de fatores genéticos associados à deficiência da produção e função espermática determinados, no entanto sua prevalência é pequena. Esses defeitos são associados a uma ampla variedade de alterações, que vão desde diminuição das gonadotrofinas até falha na espermatogênese ou azoospermia obstrutiva.

Recentes estudos têm focado a importância do receptor androgênico na gênese

Tabela 1. Alterações na produção e função espermática

Hipogonadismo hipogonadotrófico
Anormalidades genéticas
Causas pré-testiculares
Síndrome de Kallman
Síndrome de Prader-Willi
Síndrome de Bardet-Biedl
Ataxia cerebelar
Talassemia
Causas testiculares
Síndrome de Klinefelter
Síndrome XYY
Síndrome de Noonan
Causas pós-testiculares
Fibrose cística
Ausência congênita dos ductos deferentes
Deficiência de 5 α -redutase
Síndrome de Young
Criptorquidismo
Neoplasia testicular
Varicocele
Síndrome células de Sertoli
Exposição à radiação
Exposição a fármacos

da infertilidade. Alterações na ligação da testosterona ao receptor androgênico têm sido detectadas em 12 a 15% dos homens inférteis, e mutações no gene do receptor androgênico podem levar a defeitos na espermatogênese. Um outro ponto importante é a descoberta do gene do fator azoospermico no braço longo do cromossomo Y. Estudos em homens azoospermicos e com oligoastenoteratozoospermia severa têm demonstrado que 12 a 18% destes homens possuem deleções em porções específicas do gene do fator azoospermico (5).

Os pacientes com neoplasias testiculares apresentam alteração severa da espermatogênese em 25% dos casos. A criptorquidia usualmente também é responsável por alterações da espermatogênese. Alterações hormonais como hipogonadismo hipogonadotrófico (Síndrome de Kallman, prolactinoma, craniofaringioma etc) também estão associadas à deficiência na espermatogênese. Medicamentos como quimioterápicos ou antiinflamatórios possuem efeitos deletérios na espermatogênese. Substâncias como pesticidas, álcool, nicotina e metais também devem ser destacadas. Deve ser pesquisada a ocorrência de caxumba pelo risco de orquite, ou dor testicular na infância ou adolescência (pode estar associado a um episódio de torção testicular). Patologias associadas do paciente podem alterar a fertilidade por várias causas, devendo sempre ser pesquisadas (4,5).

Alterações do transporte espermático

O exato papel dos anticorpos em infertilidade masculina permanece indeterminado. Há uma ampla gama de pesquisa sobre anticorpos no espermatozóide, plasma seminal, muco cervical e sangue. Ainda que seja possível que a presença de anticorpos no espermatozóide tenha melhor valor prognóstico do que aqueles em outras localizações, provavelmente a infertilidade por causa imunológica ocorra nos casos onde os anticorpos se ligam a antígenos relevantes envolvidos em processos específicos da função de fertilização espermática (2,6). Os casos de azoospermia obstrutiva podem ser

ocasionados por alterações genéticas, como por exemplo os casos de fibrose cística, ou relacionados a doenças sexualmente transmissíveis, cirurgias ou trauma. As doenças sexualmente transmissíveis são uma importante causa de epididimite e podem levar a bloqueio do sistema ductal. Os distúrbios da função sexual também podem ser incluídos nesta fase, pois não ocorre deposição espermática no fundo vaginal. Várias cirurgias podem impedir a fertilidade. A ejaculação retrógrada pode ocorrer em cerca de 40% dos homens após incisão no colo vesical e é ainda mais comum após prostatetomia transuretral. Os reparos de hérnia inguinal podem afetar o suprimento sanguíneo testicular ou os ductos deferentes, e dissecções retroperitoneais podem afetar a ejaculação por dano ao sistema nervoso simpático (7,8).

Avaliação

A coleta de uma anamnese detalhada com enfoque nos pontos destacados acima deve iniciar a investigação. A inspeção física geral confirmará que o paciente possui as características sexuais secundárias normais. Anormalidades como hepatomegalia ou ginecomastia podem sugerir hipogonadismo ou anormalidades hormonais. Deve ser confirmada a presença dos testículos na bolsa escrotal, bem como seu volume e consistência. Os ductos deferentes, relatados como ausentes em 2% dos homens inférteis, devem ser cuidadosamente palpados. A presença e grau de varicocele deve ser avaliada (9).

Epermograma

Usualmente os pacientes que chegam à avaliação por infertilidade já possuem uma ou mais análises do seu sêmen. Uma avaliação detalhada dos epermogramas prévios pode ditar um modelo de investigação. Quando os resultados são anormais é extremamente importante revisar como a amostra de sêmen foi coletada. Deve ser garantido a todos os pacientes um ambiente calmo e tranquilo para a coleta; a amostra deve ser coletada após higiene prévia com substâncias não tóxicas ao espermatozóide; deve haver um período de

Tabela 2. Parâmetros do espermograma segundo OMS 1999

Volume	2,0 ml
pH	7,2
Concentração	20 x 10 ⁶ espermatozóides/ml
Número total de espermatozóides	40 x 10 ⁶ espermatozóides por ejaculado
Motilidade	50% espermatozóides de graus A e B
Morfologia	25% espermatozóides grau A após 1 h da coleta espermatozóides normais
Vitalidade	50% vivos
Células redondas	< 1 x 10 ⁶ /ml

abstinência entre 3 a 5 dias; e não pode haver atraso na análise do material no laboratório (7).

Um novo ciclo de espermatogênese ocorre a cada 72 dias. A produção espermática depende de uma série de fatores, podendo ser extremamente variável em um indivíduo. Devido à subjetividade na avaliação das amostras, além das variações da produção espermática num mesmo indivíduo, nenhuma conclusão pode ser tirada com base em apenas um exame. Além disso, as orientações para coleta e análise devem ser seguidas para que se possa avaliar de forma adequada a fertilidade de um paciente.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) procura há vários anos adequar o espermograma em todos os laboratórios de andrologia. Não existem valores normais do espermograma, apenas valores de referência. Em nosso serviço, seguimos a orientação da OMS de 1999 (tabela 2). São avaliados os seguintes parâmetros: volume, cor, viscosidade, aparência, pH, concentração total e por ml, motilidade (A,B,C e D), vitalidade e morfologia. Um mínimo de 2 amostras por paciente deve ser avaliado em casos de subfertilidade (7).

A avaliação seminal com dosagem de carnitina, a-gluconidase, frutose, fosfatase ácida e zinco é considerada acessória ao espermograma e está indicada naqueles casos onde há um ejaculado com pequeno volume ou aumento das células redondas no ejaculado. Pacientes com causas infecciosas e/ou obstrutivas podem apresentar-se com baixo volume seminal e alterações como diminuição da secreção destes marcadores (7-9).

A espermocultura auxilia na busca de infecções das glândulas acessórias e está indicada quando houver uma concentração de leucócitos maior que 1 x 10⁶ células / ml, baixo volume, pH elevado, alterações morfológicas acentuadas e alta viscosidade, além das alterações de coloração do esperma.

Avaliação hormonal

A avaliação hormonal raramente é diagnóstico em infertilidade masculina. Menos de 3% dos homens investigados possuem anormalidades hormonais como causas primárias. O hormônio folículo estimulante (FSH) é normalmente regulado por um *feedback* negativo da inibina produzida pelos túbulos seminíferos. Assim, em casos de insuficiência testicular, concentrações de FSH e do hormônio luteinizante (LH) estão elevados pela perda do controle. Os níveis de testosterona normalmente estão normais. As alterações centrais de hipotálamo ou hipófise comportam-se de outra forma, os baixos níveis de FSH e LH levam à redução na produção de testosterona pelas células de Leydig no testículo. Esta situação é potencialmente tratável com a reposição de FSH e LH. Desta forma, o uso da avaliação hormonal não possui benefícios na investigação (10).

Estudos genéticos

Os pacientes com azoospermia, oligospermia severa, níveis de FSH elevados e volume testicular reduzido (2 a 6 ml) devem ser avaliados geneticamente. A anormalidade

cromossômica mais comum nestes casos é a Síndrome de Klinefelter (47 XXX) que é responsável por até 20% dos casos em algumas séries. A triagem para fibrose cística é necessária em pacientes com ausência congênita dos vasos deferentes. Atualmente, técnicas de biologia molecular são disponíveis para busca de deleções em regiões específicas do cromossomo Y, bem como para procura de mutações no gene do receptor androgênico. Microdeleções no cromossomo Y são encontrados em até 15% dos homens com oligoastenoteratozoospermia ou azoospermia (2,5).

Biópsia testicular

A utilidade deste procedimento estava declinando nas últimas décadas. No entanto, com os avanços nas tecnologias de micromanipulação de gametas, tem ressurgido seu valor. O declínio estava baseado no uso de critérios clínicos e laboratoriais para diferenciar entre causas obstrutivas e insuficiência testicular. Inicialmente de valor apenas diagnóstico da presença de espermatozóides no tecido testicular, o surgimento das técnicas de micromanipulação a transformaram em uma arma terapêutica. A biópsia testicular é atualmente realizada rotineiramente em todos os casos de azoospermia para determinar a presença de espermatozóide e para sua obtenção a fim de utilização para procedimentos de microinjeção (11,12).

Testes espermáticos especializados

O uso de testes laboratoriais para avaliar função espermática procuram prever a capacidade fertilizante espermática. Estes testes baseiam-se em que espermatozóides funcionais serão mais capazes de penetrar em ovos de *hamster* ou zona pelúcida. Por outro lado, espermatozóides alterados produzirão menor porcentagem de fertilização nos meios testados. A determinação no número de espermatozóides com penetração por ovo (índice de capacitação espermática) têm aumentado a sensibilidade dos testes e permitido a comparação entre os trabalhos. Desta forma, casais que possuem testes

positivos teriam uma predição de sucesso na fertilização *in vitro*, enquanto que um teste negativo seria sugestivo de procedimentos de microinjeção. No entanto, o exato valor dos testes na rotina de avaliação ainda não foram alcançados, nem com sua padronização. Os testes mais pesquisados são avaliação morfológica estrita, análise computadorizada da motilidade espermática, teste de penetração e fixação dos espermatozóides à zona pelúcida ou testes de penetração oócitos de *hamster* (4,5).

Por último cabe ressaltar o papel dos testes de seleção espermática. Estes testes – migração ascendente, gradiente – procuram selecionar a população espermática com melhores características e potencial reprodutivo. Em nosso serviço preconizamos que todos os pacientes que serão submetidos a tratamento de reprodução assistida devem realizar pelo menos um teste de seleção a fim de, em conjunto com a patologia da esposa, definir qual a melhor técnica a ser proposta.

Outros exames

O uso da ultra-sonografia auxilia na detecção de hidrocele e outras anormalidades escrotais. A associação com dopplervelocimetria pode ser utilizada para o diagnóstico de varicocele. O diagnóstico de anormalidades prostáticas, vesículas seminais e ductos ejaculatórios podem ser avaliadas com o uso de ultra-sonografia transretal. Métodos diagnósticos radiográficos podem ser utilizados na avaliação de causas obstrutivas. A pesquisa de espermatozóides na urina está indicada em casos com suspeita de ejaculação retrógrada.

Tratamento

Como a causa exata da infertilidade masculina dificilmente é determinada, o uso de tratamentos lógicos ou efetivos afeta apenas uma pequena parcela dos pacientes. A maior parte dos tratamentos é muito mais empírico, e se ocorre melhora dos parâmetros do espermograma, isto não necessariamente correlaciona-se com melhora em taxas de gestação.

Tratamentos de benefício não comprovado

Está cada vez mais definido que tratamentos hormonais não possuem benefício em infertilidade masculina, com exceção dos raros casos de síndrome de Kallman ou insuficiência hipofisária. O uso de citrato de clomifeno, tamoxifeno, vitamina E, bromocriptina ou androgênios em baixa dose são de comprovada ineficácia. O uso de hormônio do crescimento também tem sido desapontador.

O papel dos anticorpos anti-espermatozóide é controverso. A utilização de tratamento imunológico (glicocorticóides) não tem sido efetiva. Entre as técnicas de reprodução, apenas a ICSI demonstrou melhores taxas de gestação (5).

Situações sem tratamento

Estas situações incluem pacientes com falha testicular primária ou adquirida. Devem ser comprovadas pela avaliação genética e a presença de espermatozoides no testículo, acessada com a biópsia de testículo. Em casos com diagnóstico comprovado, o casal deve ser orientado sobre a carência de medidas terapêuticas. Nestes casos devem ser consideradas as opções de reprodução assistida heteróloga (sêmen de doador) ou a adoção. A taxa de gestação com inseminação intra-uterina é de 10 a 15% por mês, chegando a uma taxa cumulativa de 50% em 6 meses (2).

Infecção

Os pacientes com diagnóstico comprovado de infecção no trato genital devem ser tratados com antibióticos de amplo espectro de preferência guiado pelo teste de sensibilidade. No entanto, a lesão aos ductos e glândulas acessórias já pode ter ocorrido e o prognóstico de fertilidade normalmente não é alterado de maneira significativa.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico em infertilidade, no

geral, não apresenta bons resultados. A cirurgia para criptorquidia deve ser realizada o mais precocemente possível; no entanto, provavelmente promoverá pouca melhora no prognóstico de fertilidade. A realização da cirurgia na idade adulta não possui nenhum benefício fértil. Há apenas o benefício da colocação em uma localização onde a malignidade pode facilmente ser detectada (3).

O tratamento para varicocele permanece uma controvérsia. Os trabalhos prospectivos com melhores resultados normalmente incluem uma população mais jovem do que os trabalhos com resultados negativos. Usualmente, há melhora no espermograma, que não necessariamente é traduzida por melhores taxas de gestação. Maiores estudos são necessários; no entanto, parece lógico recomendar a cirurgia para casais mais jovens, onde, em caso de falha, se pode realizar as técnicas de reprodução assistida (2,3).

Os resultados de gestação após cirurgia para reversão de vasectomia são melhores que os outros tratamentos. O tempo de vasectomia e a função tubária da parceira devem ser avaliados, pois podem modificar a indicação cirúrgica.

Deficiência androgênica

Ainda que rara, esta é uma situação possivelmente tratável com reposição de FSH e LH ou gonadotrofina coriônica humana. Existem vários esquemas possíveis de utilização da medicação, e os resultados devem ser avaliados a longo prazo, pois o ciclo de espermatogênese dura cerca de 72 dias. Os resultados são satisfatórios em 50% dos casos (10).

Alterações da função sexual

Os pacientes com impotência ou disfunção erétil devem ser avaliados para condições tratáveis que possam estar presentes. São usualmente manejados com a combinação de aconselhamento psicológico, tratamento farmacológico e/ou uso de próteses. Em casos de ejaculação retrógrada pode-se utilizar os espermatozoides presentes na urina após ajuste de pH e osmolaridade. Outra opção

é o uso de aparelhos de eletroejaculação.

Reprodução assistida

As técnicas de reprodução assistida são a opção em situações onde não é definida nenhuma causa da infertilidade. Usualmente a fertilização *in vitro* é oferecida em casos mais severos, onde se garante um número adequado de espermatozoides para ser colocado em contato com o oócito. As taxas de gestação variam entre 17 e 27%, dependendo do grau de alteração espermática (11,12).

Desde 1988 os avanços de micromanipulação têm alterado o prognóstico dos casos de infertilidade masculina severa. O advento da primeira gestação com ICSI têm garantido uma chance a praticamente todos os pacientes de se tornarem pais. As situações onde os resultados da fertilização *in vitro* convencional eram escassos tiveram uma modificação radical. Os resultados da ICSI são dependentes do número e qualidade oocitária, idade da esposa, presença de espermatozoides completamente imóveis (provavelmente necrozoospermia). Outro fator importante é a experiência técnica da equipe (13).

Ainda que a ICSI tenha revolucionado o manejo da infertilidade masculina, as implicações genéticas do procedimento têm sido pesquisadas. Até o momento não foram detectadas um maior número de malformações, com exceção de um aumento da incidência de anormalidades cromossômicas após a ICSI.

Criopreservação espermática

Em uma série de situações clínicas é necessária a criopreservação espermática, como nos casos de pacientes que serão submetidos a quimioterapia ou vasectomia. Todos regimes de tratamento em oncologia são tóxicos para espermatogênese, com os efeitos persistindo por alguns anos em algumas circunstâncias. Por outro lado, outros regimes a recuperação é mínima mesmo depois de uma década. Idealmente 3 amostras devem ser coletadas antes do início da quimioterapia (3).

Referências

1. Passos EP, Freitas F, Facin AC, Cunha F° JSL. Infertilidade e técnicas de reprodução assistida. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP, editores. Rotinas em Ginecologia. 3ª ed. Porto Alegre: Ed. Artes Médicas; 1997.
2. Kim ED, Lipshultz LI. Male subfertility: diagnostic and therapeutic advances. *Brit J Urol* 1997;80:633-41.
3. ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod* 1998;13:2025-32.
4. Dawson C, Whitfield H. Subfertility and male sexual dysfunction. *BMJ* 1996;312:902-5.
5. Razvi K, et al. The clinical management of male infertility. *Singapore Med J* 199;40:291-7.
6. Thonneau P, et al. Incidence of main causes of infertility in a resident population of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6.
7. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm –cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
8. Mishell DR. Infertility. In: Mishell DR, editor. *Comprehensive Gynecology*. 3rd ed. Mosby. Missouri: Mosby; 1997.
9. Van Den Eude B. Investigation and treatment of infertile couples: ESHRE guidelines for good clinical and laboratory practice. *Hum Reprod* 1995;10:1246-71.
10. Jarow JP. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1992;142:62-6.
11. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Goossens A, Tournaye H, Camus M, et al. Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10:1457-60.
12. Verheyen G, Croo ID, Tournaye H, Pletincx I, devroey P, Van Steirteghem AC. Comparison of four mechanical methods to retrieve spermatozoa from testicular tissue. *Hum Reprod* 1995;10:2956-9.
13. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Sterirteghem A. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of single spermatozoon into na oocyte. *Lancet* 1992;340:17-18.