

ORIENTAÇÕES PARA A INVESTIGAÇÃO E TRATAMENTO DA INFERTILIDADE MASCULINA

G.R. Dohle , Z. Kopa, A. Jungwirth, T.B. Hargreave.

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

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

Definição

“Infertilidade é a incapacidade de um casal sexualmente activo, que não pratica contracepção, em alcançar uma gravidez no espaço de um ano” (OMS, 1995).

Cerca de 25% dos casais não alcançam a gravidez no espaço de 1 ano. Destes casais, 15% procuram tratamento médico para a infertilidade e menos de 5% permanece involuntariamente sem filhos.

Factores de prognóstico

Os principais factores que influenciam o prognóstico da infertilidade são:

- Duração da infertilidade
- Infertilidade primária ou secundária
- Resultados do espermograma
- Idade e fertilidade da parceira.

Na qualidade de perito em patologia urogenital, o urologista deve examinar qualquer homem com problemas de infertili-

dade para despiste de anomalias urogenitais, de modo a que possa ser efectuado o tratamento adequado.

Diagnóstico

O estudo da etiologia da infertilidade masculina deve focalizar-se numa série de perturbações prevalentes (Tabela 1). A avaliação simultânea da parceira é preferível, mesmo que sejam detectadas anomalias no homem, uma vez que os dados da OMS demonstram que um em cada quatro casais que se dirigem às consultas com problemas de infertilidade, tanto o homem como a mulher apresentam anomalias.

Tabela 1: As principais causas de infertilidade masculina

Insuficiência testicular

- Criptorquidia
- Orquite (viral)
- Torsão testicular
- Terapêutica citotóxica (quimioterapia)
- Radioterapia
- Causas genéticas (Síndrome de Klinefelter, deleções do cromossoma Y, p. ex.)

Perturbações endócrinas

- Síndrome de Kallmann
- Síndrome de Prader-Willy
- Perturbações hipofisárias (adenoma, infecção, etc)

Obstrução do tracto genital masculino

- Ausência congénita dos canais deferentes/epidídimo
- Quistos prostáticos mullerianos
- Obstrução epididimária (infecções, congénita)
- Após cirurgia inguinal / escrotal

Anticorpos anti-espermatozóide
Medicação, factores ambientais, stress, doença sistémica
Varicocele
Problemas sexuais / perturbações da ejaculação
Idiopática

Espermograma

O espermograma constitui a base das decisões relativas à abordagem adequada. O espermograma deve ser efectuado num laboratório que cumpra os padrões nacionais de controlo de qualidade (Tabela 2).

Tabela 2: Resumo dos valores considerados normais para o espermograma de acordo com critérios da OMS de 2006

Volume	≥ 2,0 ml
pH	7,0-8,0
Concentração espermatozóides	≥ 20 milhões/ml
Nº. total de espermatozóides	≥ 40 milhões/ejaculado
Motilidade	≥ 50% com motilidade progressiva ou 25% com motilidade rápida no espaço de 60 minutos após ejaculação
Morfologia	≥ 14% de formas normais*
Leucócitos	< 1 milhões/ml
Teste <i>Immunobead</i>	< 50% espermatozóides com partículas aderentes

Teste MAR**	< 50% espermatozóides com partículas aderentes
-------------	--

* Avaliação de acordo com os critérios de Kruger e Menkfeld.

** MAR = Reacção anti-globulina mista

Frequência do espermograma

Se os valores estiverem normais de acordo com os critérios da OMS, um teste é em princípio suficiente. O espermograma deve ser repetido pelo menos mais duas vezes se os resultados forem anormais. É importante distinguir entre oligozoospermia (< 20 milhões espermatozóides/ml), astenozoospermia (< 50% espermatozóides móveis) e teratozoospermia (< 14% formas normais). Muitas vezes, as três patologias ocorrem simultaneamente como síndrome de oligo-asteno-teratozoospermia (OAT). Em casos extremos de síndrome OAT (< 1 milhão espermatozóides/ml), tal como no caso da azoospermia, há um aumento na incidência da obstrução do tracto genital masculino e/ou anomalias genéticas.

Estudo hormonal

Os distúrbios hormonais são mais prevalentes em homens inférteis do que na população em geral, mas ainda assim são raros. O estudo hormonal pode limitar-se à determinação da hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) e níveis de testosterona. Em homens com azoospermia ou OAT extrema, é importante fazer a distinção entre causas obstrutivas e não obstrutivas. Um critério com valor preditivo razoável para obstrução é a presença de FSH normal e volume testicular normal bilateralmente. No entanto, 29% dos homens com FSH normal parecem ter uma espermatogénese anómala.

Hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH/LH elevadas)

As alterações da espermatogénese associadas a níveis elevados de gonadotrofinas são um problema comum e normalmente não são causadas por alterações endócrinas. As causas podem ser:

- Congénitas: Síndrome de Klinefelter (por vezes acompanhada de ginecomastia), anorquia, insuficiência enzimática na síntese de androgénio e criptorquidia
- Adquiridas: após orquite, torsão testicular, castração e terapêutica citotóxica.

Hipogonadismo hipogonadotrófico (FSH/LH deficitárias)

Níveis baixos de gonadotrofinas devido a disfunção pituitária ou hipotalâmica são raros e podem ocorrer na sequência de:

- anomalias congénitas – interrupção isolada da secreção de FSH e LH (Síndrome de Kallmann, acompanhada de anosmia), interrupção isolada da secreção de LH (eunuco fértil), hipopituitarismo idiopático e atraso pubertário.
- anomalias adquiridas – geralmente como expressão de perturbações mais complexas da glândula pituitária ou do hipotálamo, ou iatrogénico (agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas [GnRH]).

Se se suspeitar de hipogonadismo hipogonadotrófico, o estudo deve incluir ressonância magnética nuclear (RMN) ou tomografia computadorizada (TAC) do hipotálamo/hipófise.

Avaliação microbiológica

As indicações para avaliação microbiológica incluem amostras de urina anormais, infeções do tracto urinário, 'infeções das glândulas sexuais acessórias' e doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). As implicações clínicas da detecção de glóbulos brancos numa amostra de sémen ainda não estão definidas. No

entanto, em combinação com um volume ejaculado pequeno, pode apontar para uma obstrução (parcial) dos ductos ejaculatórios provocada por infecção (crónica) da próstata ou das vesículas seminais. As infecções genitais podem motivar a produção de radicais livres de oxigénio espermatotóxicos. Infecções por gonococo e *Chlamydia trachomatis* podem igualmente levar a obstrução do tracto genital.

Estudo genético

Um número substancial de alterações da fertilidade que costumavam ser descritas como idiopáticas tem, na verdade, origem genética. Várias destas perturbações podem ser detectadas através da história familiar e realizando estudo do cariótipo. Isto vai não só fornecer um diagnóstico, também permitir um aconselhamento genético adequado. Este último pode ser muito importante com o advento da injeção intracitoplásmica de espermatozóides (ICSI), porque a perturbação da fertilidade e possivelmente os defeitos genéticos correspondentes podem ser transmitidos à descendência.

As anomalias cromossómicas são mais comuns em homens com OAT extrema e azoospermia. A anomalia mais comum do cromossoma sexual é a síndrome de Klinefelter (47 XXY), que afecta cerca de 10% dos homens diagnosticados com azoospermia. A síndrome de Klinefelter é caracterizada por ginecomastia e hipogonadismo hipergonadotrófico. Ocasionalmente, encontra-se um fenótipo eunucóide e por vezes perturbações psicológicas. Ambos os testículos são muito pequenos e apresentam esclerose tubular. Em cerca de 60% de todos os doentes, os níveis de testosterona diminuem com a idade necessitando de substituição androgénica.

Em homens que apresentam uma qualidade de sémen extremamente baixa, podem verificar-se translocações e deleções cromossómicas, que podem ser hereditárias e que podem pro-

vocar abortamentos de repetição e malformações congénitas nos descendentes. Em casos de azoospermia ou OAT grave, podem ocorrer microdelecções na região do factor azoospermico (AZF) do cromossoma Y que devem ser despistadas através da realização de testes específicos. A prevalência de microdelecções do cromossoma Y é considerável (cerca de 5%) neste grupo de doentes. A presença de microdelecções do cromossoma Y implica a transmissão do problema para os filhos do sexo masculino, que serão também eles inférteis.

Na realização de ICSI com esperma removido cirurgicamente, com base num diagnóstico de ausência congénita bilateral dos canais deferentes (CBAVD), tanto o homem como a mulher devem efectuar testes para despiste de mutações do gene regulador transmembranar da fibrose cística (CFTR). Além de causar fibrose cística (CF), este gene está também associado à CBAVD; 85% de todos os homens diagnosticados com CBAVD testam positivos para uma ou duas mutações do gene CFTR. Nos casos em que a parceira é portadora de uma mutação CFTR, dependendo da mutação envolvida, existe uma probabilidade de 25% de uma criança ter CF ou CBAVD. Nestes casos recomenda-se o aconselhamento genético. Recomenda-se a realização de cariotipagem em todos os homens que apresentem < 1 milhões espermatozóides/ml e que são candidatos a ICSI.

Ecografia

A ecografia é uma ferramenta útil na detecção de alterações intra-escrotais. A ecografia Doppler a cores do escroto pode detectar varicocele em cerca de 30% de homens inférteis. Podem detectar-se tumores do testículo em 0,5% dos homens inférteis e microcalcificações testiculares em 5%, uma patologia potencialmente pré-maligna, principalmente em doentes com história de criptorquidia. A ecografia transrectal (TRUS) está indicada em homens com um volume baixo de ejaculado

(< 1,5 ml) para excluir obstrução dos ductos ejaculatórios causada por exemplo por formações quísticas prostáticas centrais ou estenose dos canais ejaculadores.

Biópsia testicular

As indicações para realização de biópsia testicular são azoospermia ou OAT extrema com volume testicular normal e níveis normais de FSH. A biópsia tem por objectivo distinguir entre insuficiência testicular e obstrução da via seminal masculina. O tecido pode ser criopreservado para posteriores tentativas de ICSI. As classificações patológicas são:

- Ausência de tubos seminíferos (esclerose tubular)
- Existência apenas de células de Sertoli (síndrome só-células de Sertoli)
- Paragem da maturação – espermatogénese incompleta, não passa do estágio de espermatócito
- Hipoespermatogénese – estão presentes todos os tipos de células até aos espermatozóides, mas há um claro declínio no número de espermatogonia reprodutiva.

Pode ser diagnosticado carcinoma *in situ* do testículo, principalmente em homens com microcalcificações testiculares bilaterais e em homens com história de tumor testicular.

A biópsia testicular pode também ser efectuada como parte de um processo terapêutico em doentes com evidência clínica de azoospermia não obstrutiva que decida submeter-se a ICSI.

Tratamento

Aconselhamento

Por vezes certos factores de ‘estilo de vida’ podem ser responsáveis pela fraca qualidade dos parâmetros seminais: por exemplo, consumo excessivo de álcool, uso de esteróides ana-

bolizantes, desportos extremos (treino de maratona, desportos de força excessiva), e aumento da temperatura escrotal devido a roupa interior térmica, sauna, jacuzzi ou exposição ocupacional a fontes de calor. Há um número considerável de fármacos que podem afectar a espermatogénese.

Tratamento médico (hormonal)

Nenhum estudo confirmou que as terapêuticas hormonais – tais como a gonadotrofina menopáusica humana (HMG)/ gonadotrofina coriónica humana (HCG), androgénios, anti-estrógenos (clomifeno e tamoxifeno), inibidores da prolactina (bromocriptina) e esteróides – melhoram as taxas de gravidez em homens com OAT idiopática. No entanto, algumas patologias primariamente endócrinas podem ser tratadas medicamente.

- Testosterona baixa – está indicada a substituição de testosterona; a substituição que exceda os valores fisiológicos normais tem um efeito negativo na espermatogénese
- Hipogonadismo hipogonadotrófico – HCG e HMG i.m. duas vezes por semana
- Hiperprolactinémia - agonistas dopaminérgicos.

Em doentes com auto-anticorpos anti-esperma, os corticosteroídes em doses elevadas, embora eficazes, não são recomendados devido aos efeitos secundários graves.

Tratamento cirúrgico

Varicocele

O tratamento do varicocele é um assunto controverso em andrologia clínica. Esta controvérsia baseia-se não apenas na necessidade real de tratar o varicocele, mas também no significado da varicocele como causa da disfunção espermatogé-

nica. Os resultados de um número considerável de estudos não aleatorizados suportam a ideia de que o varicocele pode ser causador de infertilidade. Uma revisão Cochrane de estudos aleatorizados não demonstrou benefícios em termos de gravidez com a laqueação do varicocele. Existem, contudo, evidências de melhorias nos parâmetros seminais e são necessários mais dados de grandes ensaios aleatorizados. Há um leque de técnicas cirúrgicas e radiológicas que podem ser usadas para tratamento do varicocele. O tratamento bem sucedido conduz a um aumento significativo na qualidade do sêmen em pelo menos 40 a 50% dos homens tratados.

Microcirurgia/epidídimo-vasostomia

Este procedimento só deve ser realizado por urologistas com experiência em microcirurgia. Considerando o seu efeito limitado nas taxas de gravidez (20-30%), é aconselhável combinar a epidídimo-vasostomia com micro-aspiração espermática epididimária (MESA), e criopreservar os espermatozóides colhidos para ICSI.

As indicações para epidídimo-vasostomia incluem obstrução a nível do epidídimo, com espermatogénese normal (biópsia testicular).

Vaso-vasostomia

A vaso-vasostomia pode ser efectuada quer macroscopicamente quer microscopicamente, embora a última seja mais eficaz na melhoria das taxas de gravidez. A probabilidade de iniciar uma gravidez é inversamente proporcional ao intervalo da obstrução e torna-se inferior a 50% após 8 anos. Outros factores de prognóstico importantes são a qualidade do sêmen após o procedimento e a idade da parceira. Em aproximadamente 15% dos homens que se submeteram a vasovasostomia,

a qualidade do esperma deteriora-se para níveis de azoospermia ou oligospermia extrema no espaço de 1 ano. A fraca qualidade do esperma e por vezes a presença de anticorpos anti-espermatozóide impedem uma gravidez espontânea e a reprodução assistida é necessária.

MESA

A MESA em associação com ICSI está indicada quando não é possível efectuar a reconstrução (vaso-vasostomia, epidídimo-vasostomia) ou esta não é bem sucedida. A aspiração percutânea de espermatozóides do epidídimo (PESA) é uma alternativa. Se o procedimento MESA ou PESA não originar espermatozóides, pode ser efectuada uma biópsia testicular com extracção de esperma testicular (TESE) para ser usado na ICSI.

Incisão transuretral dos canais ejaculadores ou quisto prostático

A obstrução distal da via seminal é normalmente causada por infecções da uretra prostática e das glândulas sexuais acessórias, ou por formações quísticas prostáticas centrais. O tratamento da obstrução por incisão transuretral do quisto ou dos canais ejaculadores pode uma melhoria dos parâmetros seminais e, ocasionalmente, a gravidez espontânea. No entanto, os resultados a longo prazo são desanimadores.

Disfunção Sexual

Para o tratamento da disfunção sexual, ver as Orientações EAU sobre Disfunção Sexual Masculina.

Perturbações da ejaculação

Ejaculação retrógrada e anejaculação podem ocorrer:

- Em doenças neurológicas, tais como a esclerose múltipla, diabetes mellitus (neuropatia) e lesões da medula espinal

- Na sequência de cirurgia da próstata, cirurgia do colo vesical, simpaticectomia e cirurgia retroperitoneal, tal como linfadenectomia retroperitoneal em neoplasias do testículo
- Durante terapêutica anti-depressiva.

Muitas vezes não se encontra a causa para a ejaculação retrógrada. O diagnóstico é baseado na história clínica e avaliações microscópicas da urina pós-ejaculado. Deve suspeitar-se de ejaculação retrógrada se o volume ejaculado é muito baixo (ejaculação retrógrada parcial).

O tratamento da ejaculação retrógrada tem como objectivo eliminar a causa da perturbação ou colher espermatozóides da urina após ejaculação.

A anejaculação pode ser tratada através de técnicas de vibro-estimulação ou electro-ejaculação. É possível induzir ejaculação em cerca de 90% dos doentes com lesões da medula espinal, no entanto, a qualidade do sémen é muitas vezes fraca com um reduzido número de espermatozóides móveis. Isto explica os resultados desanimadores das técnicas de reprodução assistida, tal como a inseminação intra-uterina, em doentes com lesões da medula espinal. Muitas vezes são necessárias a fertilização *in-vitro* e ICSI.

O texto deste folheto é baseado nas Orientações EAU (ISBN 978-90-70244-59-0), disponíveis para todos os membros da Associação Europeia de Urologia no sítio - <http://www.uroweb.org>.