

# **REPRODUÇÃO HUMANA**

**Sidney Glina**

**Jonathas Borges Soares**

**Arivaldo José da Conceição Meirelles**

**Nelson Antunes Jr**

# Infertilidade Feminina

## Introdução

A infertilidade conjugal pode ser considerada como uma condição comum associada de maneira importante com aspectos psicológicos, econômicos, demográficos e médicos.

Muito embora sua prevalência tenha permanecido praticamente estável nos últimos anos <sup>1,2</sup>, a procura pelos tratamentos nos serviços especializados tem crescido substancialmente <sup>1,3</sup>. Esta observação tem provável justificativa como resultado de uma maior tecnologia diagnóstica associada a uma ampla divulgação em jornais, revistas, programas de rádio e televisão.

Uma definição bastante arraigada no meio especializado é a de que esta condição pode ser confirmada naquele casal onde não se observa uma gestação após pelo menos um ano de relacionamento sexual regular e na ausência do uso de qualquer método anticoncepcional.

A assertiva acima tem apoio em estudos probabilísticos como o observado na **Tabela 1**, onde assumindo-se uma probabilidade mensal de 20% de gestação, para casais considerados férteis, observa-se 93% de probabilidade cumulativa de gestação após um período de 12 meses.

**Tabela 1- Probabilidade Cumulativa de Gestação em Casais Férteis**

Mês	Probabilidade Mensal de Gestação	Probabilidade Cumulativa de Gestação	Número de casais em tentativa	Número de gestações no mês
1	0,2	0,20	100	20
2	0,2	0,36	80	16
3	0,2	0,49	64	13
4	0,2	0,59	51	10
5	0,2	0,67	41	8
6	0,2	0,74	33	7
7	0,2	0,79	26	5
8	0,2	0,83	21	4
9	0,2	0,86	17	3
10	0,2	0,89	14	3
11	0,2	0,91	11	2
<b>12</b>	<b>0,2</b>	<b>0,93</b>	<b>9</b>	<b>2</b>

Desta maneira pode-se concluir que após o período de um ano de tentativas perto de 90% dos casais obterão uma gestação enquanto 7-10% representarão uma população que experimentará algum forma de infertilidade<sup>4</sup>. Todavia observa-se uma variação bastante significativa na incidência da infertilidade em diferentes regiões e países <sup>5</sup>, sem dúvida consequência dos diferentes costumes e condições sociais.

A infertilidade feminina é de caráter multifatorial (fator cervico-uterino, uterino-corporal, tuboperitoneal, ovulatório e ou endócrino, endometriose e outros) e presente

em quase 60% dos casais inférteis, sendo que associa-se a infertilidade masculina em quase 40% das vezes.

Reveste-se de grande importância clínica o fato por vezes ignorado de que somente numa minoria de casos apenas um parceiro é completamente estéril, significando que não seria possível ocorrer uma gestação por via natural, como por exemplo na obstrução tubárea bilateral, azoospermia e na ausência de útero. Por outro lado, as dificuldades para gestar são observadas mais frequentemente em ambos os parceiros de maneira concomitante<sup>6</sup>, podendo-se citar os casos de disovulias associados a oligozoospermias moderadas ou baixa frequência de coito.

Um dos fenômenos observados com bastante frequência na atualidade e um importante problema para o manuseio da infertilidade feminina passa a ser a idade, já que sabemos, devido a inúmeras razões sociais, a mulher busca o início da formação familiar em idades mais avançadas onde sua fertilidade está sabidamente diminuída<sup>7-10</sup>. Dentre as razões deste decréscimo encontramos entre outras a diminuição no número de folículos primordiais<sup>11</sup>, o aumento na frequência de aberrações cromossômicas<sup>12</sup>. Menken et al.<sup>13</sup>, em estudo que relacionou idade e infertilidade, demonstraram uma diminuição da capacidade reprodutiva após os 35 anos com acentuação após os 40, podendo estar comprometidas a qualidade dos oócitos assim como a capacidade do útero em função das modificações anatômicas e circulatórias.

## **Causas da Infertilidade Feminina**

Para a compreensão da etiologia da infertilidade feminina torna-se necessário o conhecimento de uma série de eventos complexos e interrelacionados da fisiologia reprodutiva dos quais dependem a fertilização, a implantação e a manutenção da gravidez até a fase em que o conceito apresenta condições plenas para a vida extra-uterina.

A partir do eixo hipotálamo-hipófise-ovário com seus mecanismos de comunicação e interação neuroendócrinos baseados na estimulação e inibição de seus neurotransmissores e hormônios, iniciam-se os fenômenos que culminarão com o amadurecimento sexual feminino e a capacidade de desencadear ciclicamente o mecanismo ovulatório e seus fenômenos correlatos (preparo endometrial, tunelização da cérvix uterina e muco cervical receptivo).

O mecanismo ovulatório, em resposta à níveis progressivamente maiores da gonadotrofina folículo-estimulante hipofisária (FSH) desencadeará no ovário a foliculogênese, caracterizada por; concentração plasmática crescente de estradiol até o período peri-ovulatório, conseqüente proliferação endometrial(fase folicular ou proliferativa) e produção de muco cervical adequado à migração espermática até o sítio de fertilização. A eclosão folicular com expulsão de um oócito maduro(ovulação) será observada como conseqüência da secreção em pico da gonadotrofina luteotrófica hipofisária(LH) em resposta ao máximo nível sérico de estradiol. Posteriormente, no período pós-ovulatório (fase lútea ou secretora), deverá garantir uma concentração suficiente de progesterona, fundamental ao preparo final do endométrio para a implantação embrionária e manutenção da gravidez.

As trompas deverão está permeáveis, móveis e metabolicamente saudáveis para permitir o transporte do espermatozóide e do óvulo até o sítio de fertilização e

posteriormente garantir a nutrição do zigoto resultante e seu transporte em direção à cavidade uterina.

Finalmente o útero deverá apresentar capacidade cavitária e revestimento endometrial normais para interagir com o pré-embrião (blastocisto) permitindo assim sua implantação e posterior desenvolvimento até a fase final da gravidez.

Constituem-se portanto causas de infertilidade, todos os fatores que possam interferir adversamente, de maneira absoluta ou relativa, nos mecanismos da fisiologia reprodutiva feminina (Quadro 1).

#### Quadro 1 – CAUSAS ASSOCIADAS AOS FATORES DE INFERTILIDADE FEMININA

##### **Fator Uterino Cervical**

Vulvovaginites, cervicites, estenoses, tumores(ex: pólipos), malformações cervicais etc...

##### **Fator Uterino Corporal**

Malformações, infecções, tumores(miomas, pólipos e outros), sinéquias (ex: Síndrome de Asherman) etc...

##### **Fator Tubário ou Tuboperitoneal**

Infecções (tuberculose, clamídia, blenorragia etc...) e suas seqüelas(obstruções, aderências, hidrossalpinges etc...), iatrogênia(salpingotripsias ou salpingectomias), endometriose e outras(ex: pelviperitonites, apendicites etc...)

##### **Fator Ovulatório**

Distúrbios centrais(ex: hipogonadismo, hiperprolactnemia, tumores etc...)

Distúrbios periféricos(ex: falência ovariana precoce, tumores etc...)

Distúrbios mistos(ex: Síndrome de ovários policísticos etc...)

##### **Fator Coital**

Vaginismo, estenoses, impotência etc...

##### **Infertilidade Sem Causa Aparente**

Os dados referentes à distribuição de tais fatores variam entre os diferentes serviços de medicina reprodutiva, devendo-se isto principalmente às características peculiares à cada população estudada<sup>14</sup>. Sabe-se todavia que a presença da infertilidade na mulher deve-se primeiramente ao fator tuboperitoneal, mais comumente desencadeado pela moléstia inflamatória pélvica e iatrogenia (laqueadura tubárea), seguido do fator ovulatório<sup>15</sup>. Atualmente, a idade feminina reveste-se de grande importância na gênese da infertilidade<sup>16</sup>, tendo-se em vista a busca cada vez mais tardia pela maternidade.

## **Diagnóstico da Infertilidade Feminina**

O diagnóstico da infertilidade feminina compreende a Pesquisa Básica (geral e específica) e a Pesquisa Avançada. A primeira tem como objetivo identificar através da anamnese, exame físico e exames complementares o possível fator responsável pela ausência de gravidez. A segunda consta de exames complementares mais complexos e específicos, realizados em situações onde se faz necessário estabelecer com precisão o diagnóstico e ou o prognóstico do tratamento a ser instituído, quer seja o clássico (medicamentoso ou cirúrgico) ou uma das técnicas de fertilização assistida.

Não existe um roteiro ideal que sirva à todos os serviços indistintamente, importa entretanto, que a pesquisa obedeça a um raciocínio lógico, capaz de fazer a triagem dos fatores mais prevalentes. Portanto, o diagnóstico da infertilidade feminina, compreenderá:

## **Pesquisa básica**

### **Geral:**

Anamnese, exame físico geral, exame ginecológico e exames complementares tais como; colpocitologia oncótica, hemograma, tipagem sanguínea ABO e Rh, sorologias para sífilis, HIV, hepatites B e C, rubéola e toxoplasmose.

### **Específica:**

1. **Histerossalpingografia:** consta de exame radiológico contrastado, realizado ao final da fase folicular com o objetivo de se estudar as vias genitais a partir do canal cervical até as trompas uterinas, permitindo assim o diagnóstico das causas obstrutivas ou mesmo das aderências tuboperitoneais;
2. **Avaliação seriada do muco cervical** (escore cervical): tem por objetivo detectar e classificar, durante o período peri-ovulatório, a presença ou ausência das alterações induzidas pelos níveis séricos de estradiol sobre o canal cervical e sua produção de muco, alterações estas diretamente relacionadas ao estudo da interação muco-sêmen;
3. **Teste pós-coito** (Sims-Huhner): orientado pelo escore cervical, é realizado na vigência de muco favorável e em média 6 a 12 horas após uma relação sexual, tendo por objetivo estudar a interação muco-sêmen e seus efeitos sobre a espermomigração;
4. **Ultrassonografia endovaginal:** por sua simplicidade e capacidade diagnóstica, representa hoje exame de extrema valia na monitorização da foliculogênese, detecção da ovulação e visualização dos órgãos genitais internos, devendo se possível fazer parte do arsenal diagnóstico do especialista moderno;
5. **Biópsia endometrial e dosagens hormonais** (prolactina e progesterona): realizados durante a fase lútea média, devem demonstrar a ocorrência da ovulação assim como as alterações produzidas sobre o efeto final, o endométrio.

### **Complementar:**

Tem por objetivo complementar o diagnóstico em áreas da fisiopatologia geral relacionadas direta ou indiretamente com a infertilidade feminina, compreendendo: provas imunológicas(muco, soro e outras); hormônios da tireóide, adrenal e hipófise(FSH e LH); culturas e sorologias específicas(brucelose, listeriose e outras); estudos por imagens do crânio e pelve através da radiologia, tomografia e ou ressonância magnética, além de estudos genéticos gerais e específicos.

### **Pesquisa avançada:**

Vídeo-laparoscopia; vídeo-histeroscopia; salpingoscopia e mais recentemente a histerossonosalpingografia.

Deve-se sempre que possível incluir nesta investigação a abordagem dos fatores da esfera psíquica pois certamente iremos nos deparar com angústia, frustração, perda do controle emocional, isolamento social e familiar e até mesmo inadequação sexual, justificando portanto o encaminhamento a um profissional da saúde mental, quer seja médico ou psicólogo.

## **Considerações sobre a terapêutica clássica dos fatores da Infertilidade Feminina**

### **Fator Uterino Cervical**

O colo uterino é considerado a via de acesso ao trato genital superior e funciona como uma válvula biológica que em determinado período durante o ciclo reprodutivo permite ou impede a ascensão dos espermatozóides em direção ao sítio de fertilização. Vários fatores interferem em sua anátomo-fisiologia dentre os quais podemos destacar os processos infecciosos e inflamatórios (endocervicites e ectocervicites), tumorais (pólipos e miomas) e traumáticos (parto, aborto, conização etc...), os quais podem atuar isolados ou associados às alterações da função ovariana determinando uma produção de muco cervical inadequado em qualidade e ou quantidade.

Os antibióticos estão indicados no tratamento dos processos infecciosos e inflamatórios e devem ser usados por um período mínimo de uma a duas semanas, principalmente na endocervicites. Nas ectocervicites, principalmente nas mais extensas devem ser consideradas as cauterizações como tratamento adjuvante ou complementar ao uso dos antibióticos, quer sejam elas por diatermia, congelamento, laser ou aplicação química. Os pólipos e miomas devem ser extirpados de forma mais conservadora e seletiva possíveis, devendo-se considerar além da abordagem cirúrgica convencional, a vídeo-histeroscopia. A estenose intensa e absoluta requer dilatação criteriosa. Os estrogênios conjugados e o estriol poderão ser indicados para melhorar a qualidade do muco cervical, porém quando a alteração do muco cervical deve-se à anovulação crônica, as drogas indutoras da ovulação estarão melhor indicadas. As técnicas de fertilização assistida tais como a inseminação intra-uterina, podem ser a saída para os casos resistentes e serão melhor abordadas ainda neste capítulo.

### **Fator Uterino Corporal**

O útero permite a jornada do espermatozóide desde a cérvix até as trompas, além de estar envolvido de forma significativa em várias etapas do processo reprodutivo como: retenção do zigoto por vários dias até a implantação, dar suporte ao desenvolvimento do conceito desde a implantação até o parto, além de protegê-lo dos fatores externos.

Os métodos diagnósticos objetivam elucidar os componentes dos principais grupos etiológicos que são as alterações endometriais (pólipos, miomas, sinéquias, endometrites etc...), alterações miometriais (miomas e adenomiose) e as malformações uterinas (útero unicorno, bicorno, didelfo, septado, arcuado etc...). A histerossalpingografia, histerossonografia, ultrassonografia, histeroscopia e laparoscopia constituem as principais alternativas diagnósticas sendo as duas últimas excelentes armas na terapêutica.

A terapêutica pode ser medicamentosa ou cirúrgica e algumas vezes combinada e consta de: antibióticos nas endometrites, altas doses de estrógenos ou estrógeno/progestágeno após a lise de sinéquias uterinas, miomectomia, metroplastia (em certas anomalias uterinas); remoção de sinéquias, septos e pólipos. Os métodos endoscópicos (histeroscopia e laparoscopia) devem ser, sempre que possível, considerados na terapêutica do fator uterino corporal. A fertilização *in vitro* é utilizada em condições raras como na hipoplasia uterina extrema e na ausência uterina (congenita ou cirúrgica) quando a gravidez de substituição (“barriga de aluguel”) é então indicada.

### **Fator Tubário ou Tuboperitoneal**

Além de ser responsável pelo transporte dos gametas e constituir-se no sítio mais freqüente da fertilização, as tubas uterinas participam na condução do espermatozóide, captação e nutrição do óvulo e do zigoto até a fase de blastocisto e transporte do mesmo até a cavidade uterina. Sem sombra de dúvidas os processos inflamatórios/infecciosos constituem-se o principal fator adverso à fertilidade, porém merecem destaque as anomalias congênicas e principalmente as iatrogenias (ressecção parcial ou total das trompas), estas últimas muito utilizadas como método contraceptivo.

Os testes diagnósticos objetivam determinar a permeabilidade, mobilidade e localização da tuba, mais especificamente a relação com as superfícies ovariana e peritoneal. A histerossalpingografia avalia a permeabilidade da luz tubária e a laparoscopia, pela visualização direta, identifica anormalidades na estrutura e localização, além da detecção e quantificação de aderências peritubárias. Permite também a avaliação da permeabilidade tubária através observação do extravasamento do azul de metileno na cavidade peritoneal, a partir de sua injeção através de cânula cervical.

A microcirurgia tubária visando a normalização do sítio fisiológico da fertilização e a fertilização *in vitro* constituindo-se em sítio extra-corpóreo da mesma, são as alternativas consideradas na terapêutica deste fator. O êxito com a técnica microcirúrgica depende fundamentalmente da habilidade e técnica do cirurgião, além das condições anatômicas prévias. Salpingoplastia distal ou proximal, lise de aderências peritubárias e mais recentemente a lise de aderências intratubárias através da tuboscopia, fazem parte do variado espectro de opções na terapêutica microcirúrgica. Entretanto, merece destaque a anastomose tubária, indicada na reversão da laqueadura, a qual pode atingir excelentes taxas de sucesso como 91% de permeabilidade e 83% de gestações com nascidos vivos, obtidos por Hulka & Halme<sup>17</sup>.

## **Fator Ovulatório**

Os ovários têm a função de liberar oócitos maduros a intervalos regulares da vida reprodutiva e secretam esteróides que dão suporte estrutural e funcional aos tecidos do trato reprodutivo, promovendo a fertilidade. O diagnóstico indireto da ovulação pode ser dado pela elevação dos níveis basais da temperatura corporal, elevação da concentração de progesterona plasmática na fase lútea média e biópsia endometrial enquanto que o diagnóstico direto poderá ser obtido pela monitorização ecográfica ou ainda a presença da gravidez. Mais raramente, de forma invasiva e não usual, pela observação da eclosão folicular durante laparoscopia ou laparotomia, ou ainda a recuperação do óvulo a partir da luz tubária ou da cavidade uterina.

Várias são as causas de anovulação ou insuficiência do corpo lúteo, dentre elas destacam-se a Insuficiência hipotalâmico-hipofisária, as doenças da tireóide, os distúrbios da glândula supra-renal, distúrbios emocionais, metabólicos e nutricionais além do atividade física excessiva.

A terapêutica do fator ovulatório visa promover a ovulação e corrigir os defeitos da fase lútea. A normalização da função ovulatória quer através da correção dos distúrbios endócrinos subjacentes ou através da estimulação direta ou indireta da foliculogênese deverá contar com extenso arsenal de fármacos como o citrato de clomifeno, gonadotrofinas sintéticas ou obtidas da urina de mulher menopausada, agonistas do GnRH, bromocriptina, lisurida, glicocorticóides, hormônios tireoideanos etc... Para a correção da fase lútea defeituosa pode-se inicialmente promover a ovulação ou utilizar-se a gonadotrofina coriônica humana ou suplementação de progesterona no período pós ovulatório.

## **Fator coital**

A inadequação da relação sexual quer no que tange à frequência reduzida ou na impossibilidade da deposição vaginal do sêmen, nem sempre é de simples diagnóstico e correção. Por isto deve-se contar com orientação da prática sexual, terapia sexual, psicoterapia e até a inseminação intra-uterina quando a causa, orgânica ou não, não é passível de correção.

## **Infertilidade sem causa aparente**

Na ausência de um diagnóstico definido para a infertilidade em questão, propõem-se terapêuticas de complexidades crescentes a partir de simples estimulação ovariana até técnicas de fertilização *in vitro* e obrigatoriamente passando pela inseminação artificial técnicas estas que serão abordadas a seguir.

## **Reprodução Assistida**

Denominamos como Reprodução Assistida o conjunto de técnicas onde uma equipe multidisciplinar tem participação estreita no acompanhamento do desenvolvimento folicular, detecção e indução da postura ovular, facilitação ou mesmo realização do encontro dos gametas assim como na otimização da fase lútea (**Quadro 2**).

Vale lembrar que apesar de utilização conhecida há mais de um século, a Inseminação Artificial com sêmen do marido (IIU) ou de doador (IAD) faz parte deste arsenal terapêutico participando de maneira direta dos avanços obtidos nesta área, uma vez que seu caráter de baixa complexidade permitiu sua larga difusão no meio médico

Por outro lado, dentro deste conjunto de técnicas a Fertilização *in vitro* com transferência de embriões<sup>18</sup>, um dos maiores avanços obtidos nas últimas três décadas para a terapêutica da infertilidade conjugal, ocupa com certeza lugar de destaque já que permitiu a solução de problema até então insolúvel, a ausência da função tubária, além de trazer em seu rastro o desenvolvimento de um moderno e eficiente arsenal de drogas de indução ovulatória. Por outro lado, o aperfeiçoamento das técnicas de micromanipulação dos gametas como a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide (ICSI)<sup>19</sup> permitiu a partir da última década o tratamento da infertilidade masculina severa de maneira eficiente e o início das pesquisas com o objetivo do tratamento direto dos gametas (Assisted Hatching, Defragmentação etc...) ou a prevenção da transmissão genética de patologias já mapeadas em cariótipo através do Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGD).

## **Quadro 2 - Principais técnicas de Reprodução Assistida**

---

### **a. Com tubas saudáveis e púrvias:**

1. Relação programada(coito programado)
2. Inseminação Artificial
  - Quanto a origem do sêmen
    - marido
    - doador
  - Quanto ao sítio de depósito
    - intravaginal
    - cervical
    - intra-uterina
    - intra-tubária ou flushing
    - intra-peritonal
3. Transferência de Gametas Intratubária (GIFT)
4. Fertilização *in vitro* com transferência de Zigoto(ZIFT) e/ou Embriões(TET) intratubária.

### **b. Sem tubas saudáveis e/ou com tubas impúrvias**

1. Fertilização *in vitro* Clássica e Transferência de Embriões Intra-uterina (FIV e TE)
2. Fertilização *in vitro* com Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide (ICSI)

### **c. Técnicas auxiliares ou acessórias**

1. Criopreservação de gametas (espermatozóides e óvulos)
  2. Criopreservação de embriões
  3. Assisted Hatching
  4. Cultivo de Blastocisto
  5. Defragmentação embrionária
  6. Transferência de citoplasma
  7. Transplante de Núcleo
- 

### **Fertilização in vitro clássica (FIV e TE)**

Técnica de reprodução assistida em que a fertilização do oócito pelo espermatozóide ocorre em laboratório e de maneira espontânea. Os oócitos são identificados, classificados quanto a sua maturidade e inseminados em meios de cultura especiais (HTF, Ham F10, e outros) e então incubados com 5% de CO<sub>2</sub>, temperatura de 37°C e 90% de umidade. O semên antes da inseminação passa por um processamento, visando a separação dos espermatozóides do plasma seminal e início do processo de capacitação. A fertilização é verificada 17 a 20 horas após a inseminação, onde é observada a presença ou não dos pró-núcleos (feminino e masculino). A clivagem embrionária e a classificação dos pré-embriões é vista com mais 24 horas de incubação. A transferência embrionária é realizada com 48 (2 – 4 células), 72 (6-10 células) ou 120 horas após a verificação da fertilização, sendo que nesta última a fase embrionária observada é a de blastocisto que por apresentar maior taxa de implantação, permite a transferência de menor número de embriões.

### **Injeção Intracitoplasmática do Espermatozóide (ICSI)**

Técnica de fertilização assistida em que é feita a injeção de um único espermatozóide no citoplasma do oócito através de um aparelho especialmente desenvolvido contendo microagulhas para injeção (micromanipulador). Os oócitos são identificados, classificados quanto a sua maturidade e sofrem o processo de micromanipulação após 4 horas de incubação com 5% de CO<sub>2</sub>, temperatura de 37°C e 90% de umidade. Os espermatozóides passam também pelo mesmo processamento anteriormente descrito antes da injeção. Os demais passos são idênticos ao da fertilização clássica anteriormente descrita.

### **CRIOPRESERVAÇÃO**

Método de congelamento para preservação de pré-embriões e espermatozóides em nitrogênio líquido (-196°C). As células são protegidas dos danos causados pelo congelamento e posterior descongelamento por substâncias chamadas de crioprotetores.

Estes crioprotetores (1,2 propanediol, glicerol ou DMSO), através do processo de osmose entram na célula com conseqüente perda de água. O processo de

congelamento pode ser realizado lentamente por vapor de nitrogênio líquido ou rapidamente por vitrificação.

A criopreservação de embriões cria a possibilidade de se otimizar os resultados de um ciclo de estimulação ovariana, já que permite a utilização de praticamente todo o pool de embriões obtidos numa tentativa de FIV.

## **PGD ( Diagnóstico genético pré-implantacional )**

Diagnóstico genético realizado a partir da separação de um ou mais blastômeros de um pré-embrião obtido por FIV ou ICSI através de micromanipulação . Este estudo pode ser feito em nível gênico por técnicas de biologia molecular (PCR – Reação da Cadeia de Polimerase ) ou em nível citogenético ( FISH – Hibridização in situ pela fluorescência ).

## **Assisted Hatching**

Abertura parcial da zona pelúcida do pré-embrião realizada por micromanipulação mecânica ( laser ) ou por ação química ( ácido de tyrod's ), com o objetivo de facilitar a extrusão dos blastômeros e assim permitir maiores taxas de implantação embrionária. Seu uso e indicações são hoje ainda objeto de estudos e discussões científicas e clínicas.

Da mesma maneira, as técnicas de defragmentação embrionária, transferência de citoplasma e transplante de núcleo estão em fase de estudos e pesquisas em animais para melhor se determinar os resultados bem como sua aplicação clínica no tratamento do embrião humano.

## **Resultados obstétricos e perinatais das Técnicas de Reprodução Assistida**

Apesar dos indiscutíveis benefícios observados após a implantação e difusão das técnicas de reprodução assistida, a observação de um aumento dos nascimentos múltiplos, prematuridade e maior taxa de partos operatórios foi também observado por vários autores <sup>20</sup>.

Desde os primeiros anos da FIV, tornou-se claro que os melhores resultados, em termo de porcentagem de gestação, estavam vinculados à transferência de mais que um embrião. Todavia a gestação múltipla tem importantes implicações éticas e sociais que requerem consideração. A busca de um balanço entre taxa de gestação razoável e o menor risco de gestação múltipla nem sempre é de fácil obtenção.

Em 1985 o Estudo Colaborativo Mundial mostrou uma taxa de gestação dupla de 10.9% e 2.3% de tripla <sup>21</sup>. Os constantes avanços nos protocolos de indução da ovulação, melhora nas técnicas de coleta e cultivo celular com o passar dos anos, resultaram em maior número de embriões disponíveis para a transferência. Assim, observa-se mais recentemente, taxas de gestação dupla maiores e similares na Austrália (22.4%), EUA (20.2%) e Inglaterra (19%) <sup>22-24</sup>. Por outro lado estes autores concluem que as complicações obstétricas e perinatais observadas nestes estudos, como prematuridade, menor peso de nascimento, maior taxa de partos operatórios e outras,

estão mais diretamente ligadas à infertilidade e à gestação múltipla do que ao tratamento de fertilização *in vitro*.

### Bibliografia:

1. Gray, R.H.: **Epidemiology of infertility.** *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2: 154-158, 1990
2. Templeton, A.; Fraser, C.; Thompson, B.: **Infertility – epidemiology and referral practice.** *Human Reprod.* 10: 1391-1394, 1991.
3. Arall, S.O.; Cates, W.: **The increasing concern with infertility. Why now?.** *JAMA* 250: 2327, 1983.
4. World Health Organization: **Recent Advances in Medically Assisted Conception,** *WHO Technical Report Series.* 820, 1992.
5. Farley, T.M.; Belsey, F.H.: **The prevalence and etiology of infertility.** In Biological Components of Fertility. Proceedings of the African Population Conference, Dakar, Senegal, November 1988. Liege, Belgium: *International Union for the Scientific Study of Population.* 1: 2.1.15-30, 1988.
6. Hargrave, T.B.; Elton, R.A.: **Fecundability rates from an infertile male population.** *Br J Urol.* 58: 194-7, 1986.
7. Bopp, B.L.; Alper, M.M.; Tompson, I.E.; Mortola, J.: **Sucess rates with gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization in women of advanced maternal age.** *Fertil Steril.* 63: 1278-83, 1995.
8. Arthur, I.D.; Anthony, F.W.; Masson, G.M.; Thomas, E.J.: **The selection criteria on an IVF program can remove the association between maternal age and implantation.** *Acta Obstet Gynecol Scand.* 73: 562-6, 1994.
9. Alsalili, M.; Yuzpe, A.A.; Tummon, I.S., *et al.*: **Confounding variables in IVF sucess: a decade of experience.** *J Assist Reprod Genet.* 12: 88-91, 1995.
10. Dicker, D.; Goldman, J.A.; Ashkenazi, J; *et al.*: **Age and pregnancy rates in in vitro fertilization.** *J In Vitro Fertil Embryo Transfer.* 8: 141-4, 1991.
11. Richardson, S.J.; Senikas, V.; Nelson, J.F.: **Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for acelerated loss and ultimate exhaustion** *J Clin Endocrinal Metab.* 65: 1231-7, 1987.
12. Munne, S.; Alikani, M.; Tomkin, G.; *et al.*: **Embryo morphology, developmental rates, and maternal age are correlated with cromossomal abnormalities.** *Fertil Steril.* 64: 382-91, 1995.
13. Menken, J.; Trussel, J.; Larsen, U. **Age and infertility.** *Science* 233:1389-94, 1986.
14. Katayama, K.P.; Ju, K.S.; Manuel, M.; Jones, G.E.S.; Jones, H.W.Jr.: **Computer analysis of etiology and pregnancy rate in 636 cases of primary infertility.** *Am J Obstet Gynecol.* 135:207, 1979.
15. Weissman, A.; McArdle, C.R.; Achiron, R.: **Ultrasound in infertility.** In: Seibel, M.M. *Infertility A Comprehensive Text.* Appleton & Lange – Stanford, C.T. 447-92, 1977.
16. Pellicer, A.; Ballesteros, A.; Crespo, J. e col.: **Estudio de la mujer estéril.Planteamientos actuales.** In: Remohi, J.; Simon, C.; Pellicer, A.; Bonilla-Musoles, F. *Reproducción Humana.* McGraw-Hill/Interamericana de España Madri. 137-44, 1996.
17. Hulka, J.F.; Halme, J.: **Sterilization reversal: results of 101 attempts.** *Am J Obstet Gynecol.* 159:767-774, 1988.

18. Steptoe, P.C.; Edwards, R.G.: **Birth after the reimplantation of a human embryo.** *Lancet.* 2:366, 1978.
19. Palermo, G.; Joris, H.; Devroy, P. *et al* : **Pregnancies after intracytoplasmic injection of a single spermatozoon into an oocyte.** *Lancet.* 340:17-18, 1992.
20. Brinsden, P.R.; Rizk, B.: **The obstetric outcome of assisted conception treatment.** *Assist Reprod Rev.* 2:16-25, 1992.
21. Seppala, M: **The world collaborative report on *in vitro* fertilization and embryo replacement: current state of the art in January 1984.** *Ann NY Acad Sci* 442:558-63, 1985.
22. Lancaster, P.A.L. **Outcome of pregnancy.** In: Wood, C.; Trouson, A., eds. *Clinical in vitro fertilization* . London: Springer-Verlag. 81-94, 1998.
23. Andrews, M.C.; Muasher, S.J.; Levy, D.L. *et al* : **An analysis of the obstetric outcome of 125 consecutive pregnancies conceived *in vitro* and resulting in 100 deliveries.** *Am J Obstet Gynecol.* 154:848 -54, 1986.
24. Rizk, B.; Doyle, P.; Tan, S.L. *et al.* : **Perinatal outcome and congenital malformations in *in vitro* fertilization babies from the Bourn-Hallam Group.** *Hum Reprod* 6:1259-64, 1991.

## INFERTILIDADE MASCULINA

A infertilidade conjugal é uma situação clínica de grande prevalência; cerca de 15% dos casais têm alguma dificuldade em ter o primeiro filho. O fator masculino, segundo diferentes estatísticas, é a primeira causa em 1/3 dos casais inférteis e associa-se ao fator feminino em outros 20%<sup>23</sup>. Embora os conhecimentos da fisiopatologia testicular continuem restritos, o surgimento das técnicas de reprodução assistida e, mais recentemente, da injeção intracitoplasmática (ICSI) fez com que diminuísse cada vez mais o número de homens com impossibilidade de gerar filhos.

Tradicionalmente, o casal é considerado infértil quando não obtém gestação após um ano de relações sexuais sem anticoncepção, e a maioria dos autores considera este o tempo mínimo de espera para se iniciar a propedêutica especializada, visto que 85% dos casais obtêm gestação neste período<sup>18</sup>. Entretanto, muitos casais apresentam ansiedade e apreensão após alguns meses de tentativa, sem obter uma gravidez e querem uma resposta antes deste período; por outro lado, tem sido mostrado que quanto mais tempo o casal permanece subfértil, piores são as probabilidades de obter uma cura efetiva<sup>5</sup>. Desta maneira, o momento para se iniciar a avaliação pode ser aquele quando o casal procura ajuda médica.

O casal deve ser avaliado simultaneamente, pois a infertilidade é conjugal, e mesmo alterações leves em um dos membros do casal assumem importância, caso o outro também tenha pequenos problemas.

### Causas da infertilidade masculina

A **vida sexual do casal** é bastante relevante. Com um coito semanal, um casal sadio deverá ter, em média, uma gestação a cada sete anos, e muitas vezes a descontinuidade dos contatos sexuais por problemas sociais, como por exemplo, viagens ou emprego, pode explicar a infertilidade do casal. Frequentemente o casal não entende o ciclo ovulatório feminino e não sabe que as relações sexuais devem ocorrer no meio do ciclo menstrual e que a frequência mais efetiva é um coito em dias alternados. Isso baseia-se no fato de que o espermatozoide sobrevive no muco cervical por aproximadamente dois dias. Assim, esta frequência assegura a presença de espermatozoides viáveis no período em que o óvulo esteja nas trompas e apto a ser fertilizado.

---

É importante conhecer se o casal faz **uso de lubrificantes**, muitas vezes para facilitar a penetração vaginal, pois a maioria dos existentes no mercado são espermicidas.

A **criptorquidia**, mesmo unilateral, pode levar a diminuição da qualidade global do sêmen em relação ao homem normal. Aproximadamente 50% dos homens com criptorquidia unilateral e 75% com criptorquidia bilateral têm concentração espermática com menos de 20 milhões/ml, mesmo tratados antes da puberdade. Estes maus índices de fertilidade podem ser evitados se a criptorquidia for corrigida antes dos dois anos de idade<sup>36</sup>. **Orquite pós-caxumba** no pós-púbere destrói o epitélio germinativo e é reconhecida como causa de infertilidade. Doenças venéreas, como **gonorréia**, podem levar a obstrução do sistema ductal.

Os **antecedentes cirúrgicos** podem explicar alguns casos de infertilidade, como, por exemplo, lesão dos ductos deferentes em crianças submetidas a herniorrafia. Meninos submetidos a plástica Y-V do colo vesical concomitante à operação para correção de refluxo vesico-ureteral, técnica popular nos anos 60, apresentam, geralmente, ejaculação retrógrada.

A melhoria dos resultados no tratamento do câncer de testículo fez surgir um novo grupo de pacientes inférteis. Os sobreviventes, em número cada vez maior, apresentam seqüelas da quimioterapia, radioterapia e da linfadenectomia retroperitoneal, que podem levar à infertilidade. Além disso, 60% dos pacientes com câncer testicular e 30% dos meninos com linfoma de Hodgkin apresentam espermogramas alterados pré-tratamento, indicando que a própria **neoplasia** condiciona alteração da espermatogênese<sup>18</sup>.

A **exposição a drogas e toxinas ambientais** pode alterar a espermatogênese diretamente ou através do sistema endócrino. Pesticidas, sulfasalazina, nitrofurantoína, cimetidina, cafeína, nicotina, álcool e maconha têm sido incriminados como agentes gonadotóxicos. Normalmente, estes efeitos são revertidos quando do término da exposição, embora, nos casos onde ocorreu a azoospermia, esta reversão seja improvável<sup>22</sup>. Embora os resultados dos estudos clínicos que tentaram correlacionar o hábito de fumar como fato causador de subfertilidade masculina sejam heterogêneos, já existe evidência cumulativa suficiente para estabelecer esta relação, sendo o fumo incriminado em alterações da motilidade e morfologia espermática, como depressor da espermatogênese e como responsável pela alteração da ultra-estrutura do espermatozóide<sup>36</sup>. A ingestão de andrógenos esteróides, anabolizantes, pode suprimir a secreção de gonadotrofinas hipofisárias e afetar a espermatogênese. O epitélio germinativo é sensível a temperaturas elevadas, consequentemente o uso frequente de saunas ou banhos quentes pode ser deletério à fertilidade.

**Alterações de cariótipo**, a mais frequente a síndrome de Klinefelter, e as **micro-deleções do cromossomo Y** podem condicionar infertilidade<sup>38</sup>. Na Unidade de Reprodução Humana do Hospital Israelita Albert Einstein encontramos que 25% dos homens com menos de 5 milhões de espermatozoides por ml e 33% dos homens com azoospermias não obstrutivas apresentam alguma alteração genética.

Como a espermatogênese demora aproximadamente 74 dias e o transporte ductal demora outros 11 a 15 dias, são necessários aproximadamente três meses para que uma espermatogônia amadureça e apareça no sêmen como um espermatozóide. Assim, deve-se avaliar eventos (febres altas, viroses, tensões emocionais, etc.) que tenham ocorrido nos últimos meses e possam ter afetado a espermatogênese e, consequentemente, o espermograma atual.

## ESPERMOGRAMA

A pedra fundamental de avaliação do homem infértil continua sendo a análise do líquido seminal ou espermograma. Como a qualidade do ejaculado depende da motivação, da ansiedade do paciente e da obtenção de uma amostra total, são necessárias, no mínimo, duas análises, com intervalo de aproximadamente 2-3 semanas e período de abstinência que deve respeitar o ritmo sexual do casal. As amostras serão representativas caso a discrepância entre os parâmetros for menor que 20%. A coleta é feita, em geral, por masturbação, embora, com o advento de preservativos não tóxicos para o espermatozóide, possa ser realizada durante o coito.

O espermograma não é um teste de fertilidade, pois este é um fenômeno relacionado ao casal e é comprovado pela iniciação da gestação. Na análise do líquido seminal, buscam-se valores adequados para uma fertilidade *potencial* (Tabela 2). Estudos clínicos mostraram que valores abaixo destes tornam estatisticamente mais difícil a obtenção de gestação, porém não impossível<sup>18</sup>.

O espermograma vem passando por alterações em virtude do desenvolvimento biotecnológico. Em alguns centros faz-se a análise espermática computadorizada, quando a motilidade é analisada detalhadamente, até mesmo relacionando-se tipo de movimento à função do espermatozóide. Entretanto, o auxílio do computador ainda é considerado de uso experimental<sup>2,24</sup>.

<b>Tabela 2 – Valores esperados em homens potencialmente férteis</b>	
Volume:	1,5-5,0 ml
Concentração espermática:	> 20 milhões/ml
Motilidade:	> 50%
Morfologia:	> 30% formas ovais > 14% formas ovais <sup>21</sup>
Ausência de aglutinação espermática	
Leucócitos .....	< 1 milhão/ml
Ausência de hiperviscosidade	

Com o surgimento da fertilização *in vitro*, procurou-se correlacionar qual ou quais os fatores analisados no espermograma poderia(m) prever a capacidade de fertilização dos

espermatozoides. Notou-se que nem o volume, nem a viscosidade demonstraram esta habilidade. A densidade e a motilidade apresentaram papel preditivo relativo. Valores entre 20-400 milhões de espermatozoides/ml mostraram pouca variação quanto a taxa de fertilização; abaixo de  $20 \times 10^6$ /ml, estes índices decaem, diminuindo muito para valores menores do que 10 milhões/ml. Motilidade abaixo de 30% implica em redução da taxa de fertilização. A morfologia espermática analisada pelo critério estabelecido por Kruger et al<sup>21</sup> mostrou ser um excelente fator prognóstico do sucesso da fertilização. No programa de fertilização *in vitro* de Norfolk, EUA, foi notado que homens que apresentavam menos de 14% de espermatozoides estritamente normais fertilizavam os óvulos em uma taxa significativamente menor e não houve sucesso no implante do ovo e no prosseguimento da gestação em nenhum paciente<sup>27</sup>.

Inúmeros outros testes fazem parte da avaliação moderna do homem com problemas de infertilidade. Cada um deles é solicitado de acordo com o resultado do espermograma e as alterações nele encontradas. A seguir discutiremos os possíveis achados no espermograma e suas repercussões clínicas e terapêuticas.

**Azoospermia:** ocorre quando no líquido seminal não se encontra nenhum espermatozoide, mesmo após centrifugação. Em todo paciente azoospermico, com volume seminal menor que 1 ml, deve-se avaliar a urina emitida pós-masturbação para afastar a hipótese de **ejaculação retrógrada**.

Caso se encontre número significativo de espermatozoides (10 a 15/campo), pode-se tentar tratamento com drogas simpaticomiméticas, alfa-estimulantes (efedrina e fenilpropalamina) ou com imipramina. A efedrina produz taquifilaxia e a fenilpropalamina é encontrada em medicações descongestionantes nasais. Quando estas medidas falham e não se obtém ejaculação anterógrada e consequente aumento do volume (o que não é raro acontecer), pode-se alcalinizar a urina, lavar a bexiga com meio de cultura tamponado, colher a urina pós-masturbação, centrifugar e inseminar a parceira com os espermatozoides obtidos.

Em todo paciente azoospermico deve ser realizada a avaliação hormonal que inclui dosagens séricas dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), testosterona e prolactina. A dosagem de prolactina pode ser discutida, visto que é extremamente raro **hiperprolactinemia** como causa de infertilidade masculina<sup>6</sup>. Quando existe aumento significativo de FSH, geralmente em presença de níveis normais de LH e testosterona, há indícios de disfunção severa do epitélio germinativo; isto ocorre, por exemplo, nos casos de **"Sertoli cell only syndrom"**, onde os túbulos seminíferos possuem apenas as células de Sertoli, sem os elementos germinativos. Estes casos são confirmados através de biópsia testicular e o prognóstico é muito ruim. Atualmente com a introdução da ICSI, utilizando inclusive espermatozoides retirados através de biópsia testicular ou de aspiração epididimária, estas técnicas devem ser consideradas neste tipo de paciente<sup>37</sup>. Pode-se encontrar espermatozoides móveis e viáveis para fertilização assistida em testículos de homens com níveis de FSH até três vezes maior que os normais<sup>26</sup>.

No achado de FSH, LH e testosterona em níveis subnormais o diagnóstico provável é de **hipogonadismo**, que ocorre por alteração hipofisária ou hipotalâmica. O tratamento é feito através de reposição com gonadotrofina coriônica humana ("HCG") e gonadotrofina de mulher menopausada ("HMG"), com bons resultados<sup>25</sup>.

Azoospermia, em que a avaliação hormonal é normal, com ausência de frutose no espermograma, ou sua presença em níveis inferiores aos normais, sugere **obstrução dos ductos ejaculadores ou disfunção grave das vesículas seminais**, entre elas a agenesia. As vesículas seminais são bem avaliadas através de ultrassonografia transretal. As agenesias isoladas de vesículas seminais são raras, geralmente coexistindo com malformações deferenciais (**agenesia dos ductos deferentes**) e epididimárias. A solução, nestes casos, pode ser a realização de ICSI, utilizando-se espermatozoides coletados no epidídimo ou deferente<sup>32</sup>. Esta anomalia está associada às mesmas alterações gênicas da fibrose cística e o casal deve ser avaliado antes quanto a existência de mutações para prevenir o nascimento de uma criança com esta doença<sup>38</sup>.

A presença de frutose em níveis adequados no esperma pode coexistir com obstruções proximais às vesículas seminais, fonte de sua produção. Nesta situação, o paciente azoospermico com avaliação hormonal normal deve ser submetido a exploração escrotal cirúrgica. Esta deve incluir biópsia testicular e, eventualmente, a realização de deferentografia. Caso a biópsia testicular demonstre um padrão histológico normal a azoospermia é obstrutiva e, nestes casos, está indicada a deferentografia. Esta é feita puncionando-se o deferente com agulha calibre 27 e injetando-se contraste iodado isosmótico. O nível da obstrução é

estabelecido e a terapêutica depende do nível desta. Quando a **obstrução é a nível dos ductos ejaculadores**, pode-se realizar a ressecção endoscópica para criar uma fístula entre estes e a uretra posterior, com maus resultados, em virtude da possibilidade de recidiva pela fibrose cicatricial.

Quando a **obstrução é no deferente**, deve-se realizar a vasovasostomia. Entretanto a principal causa da obstrução dos ductos deferentes é de longe a vasectomia e raramente ocorre espontaneamente. A reanastomose do deferente deve ser realizada com magnificação de imagem. Aceita-se o fato que as chances de sucesso desta operação, tanto em termos de patência da anastomose quanto em termos de taxa de gestação, são inversamente proporcionais ao tempo de vasectomia. Assim sendo considera-se que após três anos de vasectomia as chances de gestação espontânea são de 70%, com 10 anos de vasectomia estas chances são de cerca de 45% e esta queda é gradativa, chegando a 30% após 15 anos<sup>3</sup>.

Quando a deferentografia é normal, deve-se examinar o epidídimo, o que é feito com magnificação de imagem de pequeno aumento (lupa), podendo-se observar os túbulos dilatados, diagnosticando-se **obstrução epididimária**. Nestes casos realiza-se a vasoepididimoanastomose. A suspeita de obstrução epididimária deve ser feita nos casos de anomalias congênicas do deferente e do epidídimo, nos casos de doença inflamatória e finalmente, nos casos de obstrução do deferente onde o aumento de pressão intratubular provocou ruptura do epidídimo e conseqüente obstrução. O diagnóstico de obstrução epididimária, porém só é completado durante a exploração cirúrgica.

A vasoepididimoanastomose assim como a vasovasostomia deve idealmente ser feita por técnica microcirúrgica e os resultados obtidos em termos de patência giram em torno de 50% a 70% com as taxas de gestação oscilando em torno de 15% a 30%<sup>16</sup>. Esta é uma operação tecnicamente difícil de ser realizada, mas que apresenta resultados razoáveis em termos de taxa de gestação e custo, quando comparada às técnicas de fertilização assistida.

Eventualmente, a obstrução pode estar na *rete testis*, constituindo a síndrome do epidídimo vazio, na qual é impossível a correção cirúrgica. Nestes casos novamente deve-se lançar mão da ICSI com coleta do espermatozóide através de aspiração ou biópsia testicular<sup>37</sup>.

Quando a biópsia testicular evidenciar padrão histológico de parada de maturação, situação em que se encontram os elementos germinativos, mas que não amadurecem até espermatozoides, a injeção intracitoplasmática de espermatozoides coletados do testículo, quando estes forem encontrados, passa ser a única opção terapêutica.

Revisamos 43 casos de azoospermia, avaliados no período de 1978 a 1984, sendo que a causa foi testicular em 61% dos casos e obstrutiva no restante<sup>14</sup>.

Nos casos onde não for possível a correção cirúrgica ou a realização de ICSI, ou o casal não desejar esta alternativa, deve ser considerado sempre a possibilidade de adoção ou inseminação com sêmen de doador anônimo.

**Astenospermia:** ocorre quando, no líquido seminal, encontram-se menos de 50% dos espermatozoides móveis. Segundo Greenberg *et al*<sup>17</sup>, esta é a alteração espermática mais freqüente.

A motilidade dos espermatozoides depende de vários fatores, desde a espermatogênese até a normalidade dos fluidos das vesículas seminais e próstata, passando pelo funcionamento adequado do epidídimo, local onde aqueles adquirem a capacidade de movimentar-se.

Várias são as possíveis causas de astenospermia:

1) **Infecção** - A infecção poderia causar infertilidade por alguns fatores: adesão bacteriana ao espermatozóide, fatores imobilizantes produzidos por bactérias, ação do sistema imunitário e alteração da função das glândulas acessórias<sup>12</sup>. O diagnóstico é feito pelo encontro de leucócitos no líquido seminal, embora estes sejam muito confundidos com espermátides, requerendo colorações específicas para sua identificação e pela cultura da secreção prostática ou do líquido seminal. A cultura deve ser realizada segundo o método fracionado<sup>12</sup>, quando se obtém urina do primeiro jato, jato médio e a secreção prostática ou sêmen e a urina emitida após a massagem prostática ou masturbação, para evitar que infecções urinárias sejam confundidas com prostatovesiculites.

Até o momento, consideram-se patogênicos e eventuais causadores de infertilidade as bactérias gram-negativas, a *Chlamydia trachomatis* e o *Ureaplasma urealyticum*<sup>12</sup>. No caso dos dois últimos, o tratamento deve ser feito com tetraciclina ou seus derivados. No caso dos

gram-negativos utiliza-se trimetoprim ou derivados das quinolonas. Em todos os casos o tratamento deve ser feito por no mínimo quatro semanas.

2) *Infertilidade de causa imunológica* - O espermatozóide é um antígeno só produzido na puberdade, quando a tolerância imunológica já está determinada, assim durante toda sua existência no tratado seminal masculino o gameta masculino é protegido das células imunocompetentes por um complexo sistema. Todas as vezes que este mecanismo é rompido (por exemplo: a vasectomia ou as orqui-epididimites) ocorre produção de anticorpos antiespermatozóides. Existem várias evidências de que a fertilidade está diminuída nos homens com títulos elevados de anticorpos antiespermatozóides<sup>19</sup>. Estes podem ser medidos no soro e no plasma seminal e existem vários métodos para se realizar esta avaliação. O mais aceito atualmente é o das imunoesferas<sup>4</sup> (esferas de poliacrílamida aderidas a anti-IgG, anti-IgM e anti-IgA), que permite identificar o local da reação (cauda ou cabeça) e o tipo de imunoglobulina. Porém, o tratamento para a infertilidade permanece controverso. Têm sido relatados bons e maus resultados com o uso de glicocorticóides<sup>33</sup>. Nos raros casos em que diagnosticamos a imunoinfertilidade masculina optamos pela realização de ICSI.

3) *Alteração ultra-estrutural do espermatozóide* – Algumas vezes podem ser encontrados pacientes que apresentam espermatozóides vivos, porém imóveis. A utilização de microscopia eletrônica pode revelar a existência de alterações na ultraestrutura dos espermatozóides, indicando situação de péssimo prognóstico. É importante diferenciar os conceitos de vitalidade e motilidade. O primeiro indica a existência de espermatozóides vivos, mas não necessariamente móveis. A vitalidade pode ser detectada pelo teste da eosina-nigrosina, quando a não coloração do espermatozóide demonstra a integridade celular. Nestes casos o único tratamento viável é a utilização da ICSI.

4) *Idiopática* - Infelizmente, constitui o tipo mais comum de infertilidade. O tratamento atual é a utilização das técnicas de reprodução assistida uma vez que não existe terapêutica medicamentosa efetiva<sup>25,31</sup>.

**Oligospermia:** ocorre quando no líquido seminal existem menos de 20 milhões de espermatozóides/ml. Pode decorrer de alterações endócrinas, quando a oligospermia é bastante grave (menos de cinco milhões de espermatozóides/ml), de aumento de volume total do ejaculado (efeito diluição) e, na maioria das vezes, não se identificam as causas.

O aumento do volume do líquido seminal e a conseqüente diluição dos espermatozóides podem ser compensados colhendo-se o ejaculado de maneira fracionada. É sabido que a primeira porção emitida contém o maior número de espermatozóides. Desta maneira, esta fração ou o sêmen inteiro após ser processado em laboratório podem ser inseminados na parceira. Da mesma forma, pode-se orientar o paciente a praticar o coito interrompido, quando ele ejacula apenas a primeira porção dentro da vagina.

Nos casos de oligospermia idiopática são válidas as mesmas considerações feitas a respeito da astenospermia idiopática.

## VARICOCELE

A varicocele é considerada como a causa reversível mais comum de infertilidade masculina<sup>18</sup>. Os homens com varicocele podem apresentar diferentes tipos de alterações seminais: aumento das formas anormais, astenospermia ou oligospermia. A fisiopatologia da infertilidade pela varicocele permanece indefinida, embora se aceite que a espermatogênese esteja prejudicada pelo aumento da temperatura intratesticular, decorrente da estase venosa.

Na população americana, a varicocele incide em aproximadamente 16% dos homens, sendo que 40% destes apresentam algum grau de infertilidade<sup>29</sup>. O ingurgitamento do plexo pampiniforme ocorre mais comumente do lado esquerdo, 78% x 2%<sup>7</sup>, e muitas vezes o testículo homolateral apresenta-se diminuído de tamanho<sup>8</sup>. A varicocele pode ser classificada em *grande*, quando é visível através da parede escrotal; *moderada*, quando é palpada facilmente com o aumento da pressão intra-abdominal; e *pequena*, quando se sente apenas o pulso durante a manobra de Valsava.

A correção cirúrgica visa a ligadura das veias espermáticas e suas tributárias. O acesso pode ser retroperitoneal, inguinal ou subinguinal. É importante sempre se preservar a artéria

testicular e a drenagem linfática. Recentemente, vem-se ganhando maior experiência com a embolização percutânea da varicocele, com resultados semelhantes ao da cirurgia. A correção laparoscópica da varicocele deve ser indicada como exceção, devido ao seu alto custo, possível morbidade e dificuldade técnica.

Os resultados da ligadura da varicocele variam muito; em geral, existe melhora nos parâmetros seminais em aproximadamente 50 a 70% dos homens. Em revisão de diferentes trabalhos sobre 3152 homens submetidos à operação, 39% engravidaram suas esposas subsequentemente<sup>35</sup>.

É importante ressaltar que nem todos os homens com varicocele e infertilidade conjugal necessitam ser operados. A avaliação criteriosa do paciente e de sua parceira é sempre recomendável antes de se considerar o tratamento cirúrgico. Evidentemente, as alterações espermáticas constantes e atrofia testicular homolateral indicam a correção da varicocele. Varicocele em crianças ou adolescentes deve ser pesquisada e encarada com atenção; como a lesão testicular é aparentemente progressiva e os melhores resultados são obtidos precocemente, a correção cirúrgica deve ser indicada sempre que houver atrofia testicular e impossibilidade de se obter amostra de sêmen para comprovar integridade da espermatogênese (crianças)<sup>28</sup>.

## REPRODUÇÃO ASSISTIDA NA INFERTILIDADE MASCULINA

As técnicas de reprodução assistida são aquelas que objetivam alcançar a gestação sem o coito. Os métodos mais utilizados no momento incluem a inseminação intra-uterina (IIU) e a fertilização *in vitro* com transferência do embrião (FIV). Nos casos em que não ocorre a fecundação na fertilização *in vitro*, seja por pequena quantidade ou falha funcional do espermatozóide está indicada e realização da chamada de fertilização assistida (ICSI).

Todas envolvem a utilização de espermatozoides processados ou beneficiados em laboratório e variam de acordo com o local no trato genital feminino em que são colocados o espermatozóide, os gametas ou mesmo o embrião.

As vantagens de se utilizar espermatozoides processados são teoricamente várias: a concentração espermática usada é relativamente baixa, pode-se selecionar uma “elite” de espermatozoides e ultrapassa-se um possível meio hostil do trato feminino. Ademais, os espermatozoides recém-ejaculados não conseguem fertilizar óvulos, precisando passar por processos enzimáticos, capacitação e reação acrossômica, que, ao que tudo indica, acontecem no seu trajeto pelo trato feminino. Os processos laboratoriais de “lavagem” espermática permitem tais transformações. Utilizam-se várias técnicas para o beneficiamento do sêmen<sup>13</sup>; a mais comum é o *swim-up*, pela qual o plasma seminal é removido por centrifugações repetidas. O *pellet* de espermatozoides é coberto com pequeno volume de meio de cultura e deixam-se os espermatozoides nadarem (daí o nome *swim-up*) para o meio. Desta maneira, recupera-se uma população de espermatozoides móveis na sua maioria<sup>15</sup>.

A escolha da técnica a ser utilizada depende do número de espermatozoides obtidos após o processamento seminal. São necessários pelo menos de cinco a seis milhões de espermatozoides para se obter uma taxa clinicamente significativa de gestações após IIU, enquanto que, na FIV, utilizam-se, com chances de sucesso, amostras que contenham entre 1,5 e 5 milhões de espermatozoides beneficiados. Concentrações espermáticas inferiores a estas são indicação para ICSI<sup>13</sup>.

### Inseminação intra-uterina (IIU)

A deposição de sêmen capacitado diretamente na cavidade uterina acompanha-se de resultados diferentes, de acordo com a patologia que gera a infertilidade. Allen *et al*<sup>1</sup> reportaram série de 714 casais com 28% de gestações, sendo que, nos 104 casais em que o fator masculino era preponderante, a taxa foi de 25% e, nos 58 casais em que o fator cervical era presente, o número foi de 60%.

Especificamente, no tratamento da infertilidade masculina, os resultados são controversos. Confino *et al*<sup>10</sup> não obtiveram gestação em 27 casais com homens oligospermicos. Já Byrd *et al*<sup>6</sup> reportaram taxas de gestação em grupos astenospermicos e oligospermicos de 83% (5 em 6) e 33% (3 em 9), respectivamente.

Os resultados da IIU podem ser melhorados quando se hiper-estimula a mulher no sentido de se conseguir ovulação com vários folículos, com protocolos semelhantes aos utilizados na FIV. Dodson *et al*<sup>11</sup>, em um estudo controvertido, mostraram taxas de gestação

por ciclo bastante altas: 17% para endometriose, 29% para fator cervical e 19% para infertilidade idiopática. Quando os resultados de reprodução assistida são analisados, deve-se levar em conta que a *taxa de fertilização por ciclo*, em um casal normal em idade reprodutiva tendo relações sexuais naturais, é aproximadamente 50%, e a *taxa de gravidez por ciclo* é 25%<sup>34</sup>. A diferença de 25% se dá pelas gestações não viáveis que terminam em abortamentos espontâneos.

As vantagens da IUI, quando existem problemas no muco cervical, são óbvias. Aparentemente, trata-se de um tratamento eficaz quando existem anticorpos no plasma seminal. Entretanto, sua eficácia na terapêutica da oligospermia e astenospermia idiopática ainda deverá ser estabelecida, embora seja uma técnica que apresente resultados se não melhores que a terapia medicamentosa, pelo menos igual, em prazo menor, visto que, aproximadamente, 80% das gestações são obtidas nos seis primeiros ciclos de inseminação.

A IUI é também um método alternativo e pouco dispendioso que pode ser tentado antes de procedimentos caros e complexos como a FIV.

As desvantagens da IUI incluem riscos de cólicas, sangramentos, possível aumento de título de anticorpos antiespermatozóides na mulher e o risco teórico de infecção pélvica.

### **Fertilização *in vitro* (FIV)**

A fertilização *in vitro* aparece como uma opção no tratamento da oligospermia idiopática, porque o número de espermatozóides necessário para a fecundação é muito menor. Além do mais, este procedimento assegura o encontro entre o espermatozóide e o óvulo.

As possibilidades de sucesso na fertilização *in vitro* dependem da capacidade do espermatozóide em penetrar na zona pelúcida e realizar a fusão com o oolema. Estes fatores explicam, parcialmente, as diferenças entre as taxas de fertilização observadas em diversos laboratórios que utilizam a FIV no tratamento do fator masculino. As taxas variam de 17 a 57% de ovócitos fertilizados<sup>9</sup>.

Uma vez ocorrida a fertilização, a taxa de clivagem do ovo e de gestação subsequente é igual para casais com homens oligospermicos ou normais, sugerindo que as anormalidades pós-fertilização, tais como alteração da decondensação do espermatozóide, da formação do pronúcleo ou anomalias cromossômicas, são raras<sup>9</sup>.

### **Fertilização assistida**

Com o intuito de facilitar a penetração no óvulo e a conseqüente fertilização de amostras seminais ruins (< 1,5 milhão de espermatozóides capacitados, amostras com < 4% espermatozóides ovais pelo critério Kruger, ausência de fertilização em tentativa de FIV anterior) foram desenvolvidas as técnicas de micro-manipulação do óvulo<sup>30</sup>.

Inicialmente criou-se uma abertura na zona pelúcida, barreira celular que envolve o óvulo e constitui o principal obstáculo para a penetração do espermatozóide. Este processo foi chamado de *partial zona dissection* (PZD).

Em seguida passou-se a utilizar a inserção do espermatozóide abaixo da zona pelúcida com o auxílio de uma micro-pipeta, processo chamado *subzonal insertion of sperm* (SZI).

Finalmente, chegou-se à injeção intracitoplasmática do espermatozóide (ICSI). Nesta as taxas de fertilização e de gestação para homens com números muito baixos conseguem igualar-se às taxas de gestações espontâneas obtidas por homens normais<sup>30</sup>. Esta técnica permite o uso de espermatozóides obtidos no epidídimo ou no testículo de homens azoospermicos, o que aumenta em muito o número de homens inférteis que podem ser beneficiados.

### **Técnicas de obtenção de espermatozóides no homem “azoospermico”**

Uma vez feito o diagnóstico de azoospermia e decidido que a conduta será a realização de ICSI com espermatozóides obtidos no testículo ou epidídimo algumas considerações precisam ser levadas em consideração. Quando a azoospermia é obstrutiva, o epidídimo é o sítio preferencial e o testículo é abordado nos casos de azoospermia não obstrutiva ou quando não se obteve espermatozóides no epidídimo.

Há duas maneiras de se obter espermatozóides nestes locais, por aspiração percutânea ou por incisão cirúrgica sob visão direta.

No epidídimo pode realizar-se a punção percutânea (“Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration-PESA”) com agulha 27ch acoplada à seringa de tuberculina ou com “butterfly” n. 23 ou a aspiração sob microscópio cirúrgico (“Microscopical Epididymal Sperm Aspiration” - MESA). Nós preferimos a PESA por tratar-se de procedimento ambulatorial, feito com

anestesia local e, portanto com menor custo. A MESA deve ser realizada em centro cirúrgico, sob anestesia regional ou geral e necessita do microscópio, aumentando consideravelmente o custo. Os autores que defendem este método referem que ele permite a obtenção de quantidade muito maior de espermatozóides o que permite a criopreservação, evitando que o homem seja submetido à nova coleta. Entretanto nós conseguimos preservar espermatozóides em % dos casos que realizamos com PESA.

Nos casos de azoospermia não obstrutivas com testículos de tamanho normal e níveis de FSH normais ou de azoospermia obstrutiva após PESA fracassada optamos pela punção percutânea do testículo ("Testicular Sperm Aspiration" -TESA) com agulha 16 ch acoplada à seringa de 20 ml. Quando os testículos são diminuídos e/ou os níveis de FSH são elevados optamos por biópsia cirúrgica com retirada de múltiplos fragmentos ("Testicular Sperm Extraction" -TESE). De acordo com o padrão histológico testicular pode-se prognosticar o achado de espermatozóides na biópsia. Assim na hipospermatogênese a chance é de 80%, na parada de maturação de 50% e na "Sertoli cell only syndrom" é de 20% <sup>7</sup>.

#### *Micro-cirurgia X Reprodução Assistida na Azoospermia Obstrutiva*

A possibilidade da utilização de espermatozóides epididimários e testiculares para realização de ICSI faz com que muitos preconizem esta técnica ao invés da reconstrução microcirúrgica do trato masculino. Entretanto não se pode esquecer que a utilização das técnicas de Reprodução Assistida (RA), utilizando a estimulação ovariana, expõem as mulheres a riscos desnecessários (Síndrome da Hiperestimulação Ovariana, que incide em cerca de 1,5% dos ciclos) para tratar a infertilidade masculina. Além disto a utilização das técnicas de RA envolve um custo financeiro muito maior, pela necessidade da repetição, pelo controle prolongado (dias perdidos de trabalho) e pela chance de gestação múltipla. Kolettis e Thomas <sup>20</sup> mostraram que o custo por bebê em casa foi de 51 024 dólares americanos, quando se usou a aspiração epididimária de espermatozóides no epidídimo, associado à ICSI, em homens vasectomizados contra 31099 dólares americanos, quando se restaurou o trânsito canalicular através de vasoepididimoanastomose nestes homens. Note-se que esta técnica é mais difícil, só usada em casos complexos, do que a tradicional reversão de vasectomia. A nosso ver a utilização da ICSI está indicada em mulheres com mais de 34 anos, onde o fator tempo é preponderante e sempre após colocar todas as alternativas para o casal.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen, N.C., Herbert, C.M. III & Maxson, W.S.: Intrauterine insemination: a critical review. *Fertil. Steril.* 44: 569, 1985.
2. Bar-Chama, N. & Lamb, D.J.: Evaluation of sperm function. *Urol. Clin North Amer.* 21: 433, 1994.
3. Belker, A M., Thomas Jr, A J.Fuchs, E.F., Konnak, J.W, e Sharlip I.D.: Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the vasovasostomy study group. *J. Urol.*, 145: 505-11, 1991.
4. Bronson, A.A., Cooper, G.W. & Rosenfeld, D.L.: Sperm antibodies: their role in infertility. *Fertil. Steril.* 42: 171, 1984.
5. Byrd, N., Ackerman, G.E. & Carr, B.R.: Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterine insemination of washed spermatozoa. *Fertil. Steril.* 48: 921, 1987
6. Carter, J.N., Tyson, J.E. & Tolis, G.: Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N. Engl J. Med.* 299: 847, 1978.
7. Cedenho, A P., Bortoluzzo, C e Vieira, M.: O que é importante na propedêutica do homem infértil. In: Glina, S. e Damião, R. (eds.): I Consenso Brasileiro Sobre Infertilidade Masculina. 1ª edição, BG Cultural, São Paulo, 1999, pag:17-26.
8. Centola, G.M., Lee, K. & Cochet, A.T.: Relationship between testicular volume and presence of varicocele. *Urology* 30: 479, 1987.

9. Cohen, J., Edwards, R. & Fehilly, C.: In vitro fertilization: a treatment for male infertility. *Fertil. Steril.* 43: 422, 1985.
10. Confino, E., Friberg, J., Dudkiewicz, A.B. & Gleicher, N.: Intrauterine insemination with washed human spermatozoa. *Fertil. Steril.* 46: 55, 1986.
11. Dodson, W.C., Whitesides, D.B. & Hughes, C.L.: Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative of GIFT and IVF. *Fertil. Steril.* 48: 441-445, 1987.
12. Donovan, J.F. & Lipshultz, L.I.: Infection and infertility. In Tanagho, E.A., Lue, T.F. & McClure, R.D. (eds.): *Contemporary management of impotence and infertility*, 1st ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1988, 268.
13. Esteves, S.C., Rhoden, E.L. e Soares, J.B.: O que o laboratório pode fazer pelo espermatozóide. In: Glina, S. e Damiano, R. (eds.): I Consenso Brasileiro Sobre Infertilidade Masculina. 1ª edição, BG Cultural, São Paulo, 1999, pag:81-90.
14. Glina, S., Antunes Jr, N., Wroclawski, E.R., Lucon, A.M., Mitre, A.I., Borrelli, M. & Arap, S.: Azoospermia: análise de 43 casos. *J. Bras. Urol.* 12: 139, 1986.
15. Glina, S., Bortoluzo, C., Czeresnia, C.E., Wroclawski, E.R., Antunes Jr, N. & Soares, J.B.: Recuperação e motilidade espermática pré e pós-"swim-up" - análise de 1434 amostras. *J. Bras. Urol.* 17: 129, 1991.
16. Glina, S., Martins, F.G. e Fragoso, J.B.: Vasoepididimoanastomose. *Urol. Pan.*, 9: 43-7, 1997.
17. Greeneberg, S.H., Lipshultz, L.I. & Wein, A.J.: Experience with 45 subfertile male patients. *J. Urol.* 119: 507, 1978.
18. Hill, L.K. & Lipshultz, L.I.: Routine evaluation of the subfertile male. In Tanagho, E.A., Lue, T.F. & McClure, R.D. (eds.): *Contemporary management of impotence and infertility*, 1st ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1988, 213.
19. Husted, H. & Hjort, T.: Sperm antibodies in serum and seminal plasma. *Int. J. Fertil.* 20: 7, 1975.
20. Kollettis, P.N. e Thomas Jr, A.: Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J. Urol.*, 158:467-70, 1997.
21. Kruger, T.F., Acosta, A.A., Simmons, K.F., Swanson, J.R., Matta, J.F., Veeck, L.L., Morshedi, M & Brugo, S.: A new method of evaluating sperm morphology and predictive value of IVF. *Urology* 30: 248, 1987.
22. Lipshultz, L.I., Ross, C.E., Wharton, D., Milby, T., Smith, R. & Joyner, R.E.: Dibromochloropropano and its effect on testicular function in men. *J. Urol.* 124: 464, 1980.
23. MacLeod, J.: Human male infertility. *Obstet. Gynecol. Surv.* 26: 325, 1971.
24. Mortimer, D., Goel, N. & Shu, M.A.: Evaluation of the cell soft automated semen analysis system in a routine laboratory setting. *Fertil. Steril.* 50: 960, 1988.
25. Muglia, R., Freitas, E.F. e Palka, M.T.F.: Tratamento clínico da infertilidade masculina. In: Glina, S. e Damiano, R. (eds.): I Consenso Brasileiro Sobre Infertilidade Masculina. 1ª edição, BG Cultural, São Paulo, 1999, pag:53-7.
26. Nagy, Z.P., Liu, J., Joris, H., Verheyen, G., Tournaye, H., Camus, M., Derde, M.P., Deuroey, P. & Van Sterrteghem, A.C.: The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Human Reprod.* 10: 1123, 1995.
27. Ohneinger, S., Acosta, A.A., Morshedi, M., Veeck, L., Swanson, R.J., Simmons, K. & Rosenwaks, Z.: Corrective measures and pregnancy outcome in IVF in patients with severe sperm morphology abnormalities. *Fertil. Steril.* 50: 321, 1988.
28. Pompeo, A C.L., Martello, R. e Errico, G.: Varicocele. In: Glina, S. e Damiano, R. (eds.): I Consenso Brasileiro Sobre Infertilidade Masculina. 1ª edição, BG Cultural, São Paulo, 1999, pag:35-44.
29. Pryor, J.L. & Howards, S.S.: Varicocele. In Tanagho, E.A., Lue, T.F. & McClure, R.D. (eds.): *Contemporary management of impotence and infertility*, 1st ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1988, 247.
30. Schlegel, P.N.: Micromanipulation of gametes for male factor infertility. *Urol. Clin. North Amer.* 21: 477, 1994.
31. Schill, W.B. & Michalopoulos, M.: Treatment of male fertility disturbances: current concepts. *Drugs* 28: 263, 1984.
32. Silber, S., Balmaceda, J., Borrero, C., Ord, T. & Asch, R.: Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: a new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil. Steril.* 50: 525, 1988.
33. Smarr, S.C., Wing, R. & Hammond, M.G.: Effects of therapy on infertile couples with antisperm antibodies. *Am J. Obstet. Gynecol.* 158: 969, 1988.

34. Soules, M.R.: The IVF pregnancy rates: let's be honest with one another. *Fertil. Steril.* 43: 511, 1985.
35. Thomas Jr., A.J.: Medical treatment of male infertility. In Lipshultz, L.I.: *Evaluation and management of the infertile male*. Postgraduate Course Syllabus n° 29, American Urological Association 84th Meeting, Dallas, 1989.
36. Thompson, S.T.: Prevention of male infertility: an update. *Urol. Clin North Amer.* 21: 365, 1994.
37. Tucker, M.J., Morton, P.C., Witt, M.A. & Writh, G.: Intracytoplasmic injection of testicular and epididymal spermatozoa for treatment of obstructive azoospermia. *Human Reprod.* 10: 496, 1995.
38. Yamasaki, R., Farah, L.M.S., Fragoso, J.B. e Carrara, R.C.V. Genética e infertilidade masculina. In: Gline, S. e Damiano, R.(eds.): *I Consenso Brasileiro Sobre Infertilidade Masculina*. 1ª edição, BG Cultural, São Paulo, 1999, pag:45-52.