

# BMJ Best Practice

## Infertilidade do fator masculino

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# **Tabela de Conteúdos**

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
<b>Diagnóstico</b>	<b>6</b>
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	14
Critérios de diagnóstico	15
<b>Tratamento</b>	<b>17</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	17
Visão geral do tratamento	19
Opções de tratamento	20
<b>Acompanhamento</b>	<b>27</b>
Recomendações	27
Complicações	27
Prognóstico	27
<b>Diretrizes</b>	<b>28</b>
Diretrizes de diagnóstico	28
Diretrizes de tratamento	28
<b>Recursos online</b>	<b>30</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>31</b>
<b>Referências</b>	<b>32</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>38</b>

## Resumo

- ◇ Presença de parâmetros de sêmen anormais no parceiro do sexo masculino de um casal que não consegue conceber após 1 ano mantendo relações sexuais sem proteção.
- ◇ O fator masculino contribui isoladamente em 20% dos casos de casais inférteis e em 30% a 40% adicionais em combinação com outros fatores.
- ◇ A maioria dos casos é de etiologia desconhecida.
- ◇ Diagnosticado na presença de parâmetros de sêmen anormais em 2 análises de sêmen com intervalo de 1 mês.
- ◇ Testes de função espermática, testes endócrinos, teste genético e exames de imagem podem ser úteis.
- ◇ O tratamento deve ser direcionado aos fatores etiológicos sempre que possível.
- ◇ As técnicas de reprodução assistida são geralmente o método mais rápido e efetivo de engravidar, independentemente da etiologia.

## Definição

A definição clínica da infertilidade por fator masculino é a presença de parâmetros de sêmen anormais no parceiro do sexo masculino de um casal que não consegue conceber após 1 ano mantendo relações sexuais sem proteção. A Organização Mundial da Saúde define a infertilidade por fator masculino como a presença de  $\geq 1$  anomalia(s) na análise de sêmen ou a presença de função sexual ou ejaculatória inadequada.[1]

## Epidemiologia

Estima-se que 1 a cada 6 casais tenha dificuldades para conceber. O fator masculino é isoladamente responsável em 20% desses casos. Em 30% a 40% dos casais, o fator masculino está presente em combinação com outros fatores, inclusive anovulação, fator tubário, aumento da idade materna e endometriose.[3] Acredita-se que a incidência da infertilidade por fator masculino esteja aumentando no mundo ocidental. O aumento foi atribuído a diversos fatores, um dos quais pode ser a obesidade.[4] Uma preocupação crescente é a prevalência e intensidade cada vez maiores da exposição a interferências endócrinas causadas pelo ambiente ou xenobióticos.[5]

## Etiologia

As causas da infertilidade por fator masculino incluem: espermatogênese anormal, anomalias ou obstrução do trato reprodutivo, disfunções sexual e ejaculatória, e comprometimento da motilidade espermática.

Alterações na espermatogênese são provavelmente o motivo mais comum para a infertilidade masculina, sendo de etiologia desconhecida na maioria dos casos.[2] [6] [7] Alguns fatores que afetam a espermatogênese, por meio de baixos níveis de testosterona, são obesidade, endocrinopatias e exposição a toxinas ambientais ou medicamentosas.[4] [8] [9] Outros fatores que têm efeito deletério direto na espermatogênese incluem varicocele, temperatura elevada no escroto, doenças sistêmicas, tabagismo, história de testículos não descidos e ingestão de bebidas alcoólicas.[8] [10] Deleções do cromossomo Y e outras anomalias cromossômicas, como a síndrome de Klinefelter (XXY), são causas menos comuns.[11] [12] Torção e trauma testicular também podem afetar a produção de esperma.[13]

A obstrução ductal ejaculatória pode ser congênita, como na ausência congênita bilateral dos canais deferentes, relacionada muitas vezes a uma mutação no gene regulador da transmembrana da fibrose cística ou adquirida, secundária a infecções prostáticas ou do epidídimo, vasectomia ou complicações de procedimentos cirúrgicos (por exemplo, reparo de hérnia inguinal ou orquiopexia para testículo não descido). A cirurgia prostática e alguns medicamentos podem estar associados à ejaculação retrógrada.[2]

A disfunção erétil e ejaculatória pode estar associada a fatores psicológicos, hipogonadismo, doenças da medula espinhal e doenças metabólicas e vasculares, como o diabetes.

A motilidade espermática pode estar reduzida nos transtornos da motilidade ciliar (síndrome de Kartagener) ou na presença de anticorpos antiespermáticos.

## Fisiopatologia

A fertilidade masculina requer produção e transporte de esperma normais e desempenho sexual adequado.

Essas funções requerem níveis normais de testosterona. A testosterona é produzida pelas células testiculares de Leydig, sob a influência do hormônio luteinizante (LH). A espermatogênese é controlada diretamente pela testosterona e pelo hormônio folículo-estimulante (FSH). Acredita-se que o FSH aja nas células de Sertoli, que dão suporte à espermatogênese nos túbulos seminíferos. A produção hipofisária de FSH e LH é controlada pelo hormônio liberador de gonadotropina (GnRH) hipotalâmico. A produção de GnRH e FSH pelo hipotálamo e pela hipófise é controlada negativamente de forma direta pelos níveis de testosterona e pela aromatização para o estradiol em níveis centrais ou periféricos. A inibina é produzida por células de Sertoli e tem efeito negativo na secreção de FSH. A testosterona em circulação está majoritariamente ligada à globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e à albumina. Os níveis de SHBG afetam a porção ativa da testosterona em circulação ou a testosterona livre. A hiperprolactinemia tem efeito negativo na secreção de GnRH.

A presença de um cromossomo Y intacto e 1 cópia do cromossomo X é essencial para o desenvolvimento das gônadas embrionárias em testículos e para o desenvolvimento posterior de espermatogênese adequada. A fertilização normal do ócito requer muitos espermatozoides móveis e reação acrossômica intacta.

A produção de esperma é afetada negativamente pelos efeitos endócrinos da obesidade, temperatura testicular local elevada e exposição a toxinas ou interferências endócrinas ambientais.[8] Tabagismo e bebidas alcoólicas também têm um efeito tóxico sobre a produção de esperma. Diversos medicamentos ou condições metabólicas podem alterar a produção de testosterona ou ter um efeito antitestosterona no nível do receptor. Outros medicamentos ou exposições ambientais podem alterar diretamente a espermatogênese ou a motilidade espermática.

## Classificação

### Causas da infertilidade masculina[2]

Não há classificação formal da infertilidade masculina. Ela pode ser categorizada de acordo com sua etiologia:

1. Insuficiência testicular primária
2. Distúrbios genéticos de infertilidade
3. Azoospermia obstrutiva
4. Varicocele
5. Hipogonadismo
6. Criptorquidia
7. Idiopática
8. Contracepção masculina
9. Infecções das glândulas acessórias masculinas
10. Malignidades das células germinativas e microcalcificações testiculares
11. Distúrbios de ejaculação.

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um casal se consulta em uma clínica de fertilidade, pois não conseguiu engravidar após 1 ano mantendo relações sexuais sem proteção. A mulher tem 28 anos de idade e menstruação regular e normal. Uma histerossalpingografia mostra contorno uterino normal e tubas patentes. O parceiro do sexo masculino tem 29 anos de idade e história médica negativa. O exame físico não é digno de nota, apresentando volume testicular e características sexuais secundárias normais. Duas análises de sêmen com intervalo de 1 mês mostram concentração de esperma baixa (15 milhões/mL), motilidade espermática reduzida (20%) e porcentagens elevadas de esperma com morfologia anormal.

### Outras apresentações

O paciente pode apresentar um quadro clínico que sabidamente afete a fertilidade masculina, inclusive fibrose cística, quimioterapia ou radioterapia prévia, hipospádia, criptorquidia e síndrome de Klinefelter. Os pacientes também podem apresentar disfunção erétil e sinais de endocrinopatia.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Deve-se suspeitar de infertilidade por fator masculino na presença de ovulação normal e tubas patentes na parceira do sexo feminino de um casal infértil. O principal objetivo da avaliação da infertilidade por fator masculino é encontrar uma causa que possa ser corrigida.

### História

A maioria dos homens com resultados anormais na análise de sêmen é assintomática e apresenta exame físico e função sexual normais. Uma história médica e cirúrgica detalhada, incluindo a duração da infertilidade, gestações prévias, frequência das relações sexuais, tratamentos prévios e estilo de vida, identifica dicas sobre a etiologia da infertilidade masculina em menos da metade dos casos.

Fatores de risco incluem varicocele, criptorquidia, quimioterapia ou radioterapia prévia, medicamentos atuais, fibrose cística e ausência congênita bilateral do canal deferente, anomalias do cromossomo Y, síndrome de Klinefelter (47,XXY), endocrinopatia, infertilidade prévia, tabagismo e uso de banheira de hidromassagem ou sauna.

### Exame físico

O exame físico deve incluir a avaliação de características sexuais secundárias; exame do pênis, do cordão espermático e do canal deferente; e avaliação do volume, consistência e irregularidade do volume testicular. O exame retal pode identificar uma patologia prostática.

### Investigações recomendadas baseadas na análise de sêmen

O diagnóstico de infertilidade masculina é baseado em uma análise de sêmen realizada em 2 ocasiões no espaço de 1 mês.

A amostra é coletada após o paciente ter evitado a ejaculação por ao menos 2 dias (mas não >5), por meio de masturbação sem lubrificantes, pois estes podem contaminar a amostra. Uma alternativa à masturbação é o uso de um dispositivo de coleta de sêmen (um kit de preservativos especializado feito de materiais não tóxicos) durante o coito.

#### 1. Oligozoospermia (<15 milhões de espermatozoides/mL)[19]

- Pode indicar um distúrbio da espermatogênese em diferentes níveis.
- A avaliação endócrina é indicada em homens com contagens de espermatozoides <10 milhões de espermatozoides/mL.
- Exame físico ou exame de imagem com Doppler pode demonstrar a presença de varicocele.

#### 2. Azoospermia (ausência de espermatozoides no sêmen)

- Indicativa de insuficiência testicular primária ou secundária, presença de mutação no regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR) ou bloqueio do trato reprodutivo.
- Além de se observar o volume de sêmen, deve-se testar a amostra para frutose, de modo a determinar se há contribuição das vesículas seminais.
- Casos de azoospermia e oligozoospermia intensa ( $\leq 5$  milhões de espermatozoides/mL) têm maior probabilidade de apresentar microdeleções no cromossomo Y ou aberrações cromossômicas.[20] Testes adicionais em conjunto com a análise cromossômica são indicados.

Homens com azoospermia devem ser avaliados para determinar se a etiologia é obstrutiva ou não obstrutiva. A azoospermia obstrutiva está associada a volume de espermatozoides, tamanho testicular e parâmetros hormonais normais. Ela pode estar associada à ausência congênita bilateral do canal deferente, que é um diagnóstico clínico, ou à obstrução do ducto ejaculatório, do epidídimo ou do canal deferente, como resultado de uma infecção ou cirurgia prévia. Se houver suspeita de azoospermia obstrutiva, o diagnóstico poderá ser confirmado após uma biópsia testicular com congelamento de espermatozoides para possível uso futuro em fertilização in vitro (FIV) com injeção intracitoplasmática de espermatozoides.[21]

#### 3. Motilidade espermática anormal

- Se a motilidade espermática for inferior ao valor normal, os anticorpos antiespermáticos, a viabilidade espermática e a função da membrana devem ser testados.
- Se todos os resultados forem negativos, a síndrome de Kartagener e anomalias microtubulares deverão ser verificadas com microscopia eletrônica.

#### 4. Morfologia espermática anormal

- A morfologia deve ser avaliada com um teste de penetração espermática.

#### 5. Aspermia (ausência de ejaculação)

- Volume baixo, pH diminuído ou aspermia indicam distúrbios do trato reprodutivo e devem ser acompanhados com exame da próstata, ultrassonografia transretal e análise da urina pós-ejaculação.

## Avaliação endócrina

A avaliação de hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), testosterona livre e total, estradiol, globulina ligadora de hormônios sexuais e níveis de prolactina é indicada em homens



com contagens de espermatozoides <10 milhões de espermatozoides/mL.[22] Testosterona baixa indica hipogonadismo. FSH elevado na presença de testosterona baixa é um sinal de insuficiência testicular. A prolactina elevada pode ser causada por um tumor hipofisário.

Uma RNM cranioencefálica é indicada para descartar tumores hipofisários ou hipotalâmicos ou outros distúrbios associados a hipogonadismo hipogonadotrófico (LH e testosterona baixos).

## Biópsia testicular

Uma biópsia testicular é realizada para determinar se há evidência de produção de espermatozoides. Ela é sugerida para pacientes que possam ser candidatos à FIV com injeção intracitoplasmática de espermatozoides e que apresentem evidência de obstrução dos tratos reprodutivos ou oligospermia ou azoospermia intensas. Biópsia testicular não é indicada, e é mais provável que o diagnóstico seja insuficiência testicular, quando o FSH é >7.6 mUI/mL e o volume testicular é <5 mL.[23]

## Fatores de risco

### Fortes

#### varicocele

- Dilatação das veias do plexo pampiniforme do escroto. Ocorre comumente no lado esquerdo. Muitos estudos embasam o papel da varicocele clinicamente evidente (visível ou palpável) na infertilidade masculina.[14] O papel da varicocele subclínica detectada por ultrassonografia é controverso. O refluxo venoso e a elevação da temperatura testicular têm um papel importante nas anomalias encontradas na análise seminal em pacientes com varicocele.

#### criptorquidia

- A criptorquidia, ou testículo não descido, pode estar associada a oligozoospermia, hipospádia e câncer de testículo.[15]

#### quimioterapia ou radioterapia prévia

- A terapia contra o câncer, inclusive radiação ou quimioterapia, está geralmente associada a uma perda transitória ou permanente de espermatogênese. Agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, a clorambucila e a mostarda nitrogenada, são os mais danosos. Estudos mostraram uma redução significativa na contagem de espermatozoides associada à radioterapia em doses  $\geq 50$  cGy.[8] Pacientes que recebem radiação na hipófise apresentam risco de evoluir para hipogonadismo hipogonadotrófico. Pacientes para os quais se programou quimioterapia ou radioterapia devem ser orientados sobre preservação da fertilidade e banco de esperma.[16]

#### medicamentos atuais

- A terapia hormonal, especialmente a suplementação de testosterona ou o tratamento com esteroides anabolizantes, pode inibir a espermatogênese e ser prejudicial à fertilidade.
- Certos agentes antifúngicos e a sulfassalazina podem afetar adversamente a espermatogênese.
- Alguns medicamentos antipsicóticos, antidepressivos e anti-hipertensivos causam ejaculação retrógrada e disfunção orgástica.



## **fibrose cística e ausência congênita bilateral do canal deferente**

- A fibrose cística (FC) é causada por uma mutação no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR). Homens com essa doença apresentam um canal deferente atrofico. Homens com ausência congênita bilateral do canal deferente isolada, sem outros sinais clínicos de FC, apresentam mutação no gene CFTR em 80% dos casos.[8]

## **anomalias no cromossomo Y**

- As anomalias cromossômicas são mais comuns em homens inférteis (5%).[11] Deleções de diversas regiões do cromossomo Y estão associadas à infertilidade masculina. Essas regiões são chamadas de regiões do fator da azoospermia, ou AZFa, AZFb e AZFc. Essas deleções têm maior probabilidade de serem encontradas em homens com oligozoospermia ou azoospermia intensas. A deleção AZFc é a menos grave, e os homens tendem a ter um diagnóstico favorável com tratamento com fertilização in vitro (FIV).[17]

## **síndrome de Klinefelter (47,XXY)**

- Uma das anomalias cromossômicas sexuais mais comuns. Esses homens apresentam testículos pequenos, ginecomastia, androgenização incompleta e infertilidade, causadas por oligozoospermia intensa ou azoospermia completa.[12]

## **endocrinopatia**

- Várias endocrinopatias estão associadas a níveis baixos de testosterona ou secreção ou função diminuída de hormônio folículo-estimulante (FSH) ou hormônio luteinizante (LH). Incluem hiperprolactinemia, deficiência de gonadotropina (FSH ou LH) ou condições genéticas, como síndrome de Kallmann (hipogonadismo causado por deficiência de hormônio liberador de gonadotrofina [GnRH] e anosmia associada).[2] Endocrinopatias de significância clínica são encontradas em apenas 2% dos homens inférteis.[8]

## **infertilidade prévia**

- O paciente pode ter tido um relacionamento prévio em que se queriam filhos, mas em que não se conseguiu tê-los. Abortos espontâneos precoces em gravidez prévia ou causados por anomalias genéticas no feto podem sugerir contribuição por fator masculino.

## **Fracos**

### **infecção do trato genital**

- As infecções dos epidídimos e da próstata foram associadas à infertilidade masculina. A orquite por parotidite também foi associada à contagem reduzida de espermatozoides.[2]

### **disfunção erétil**

- Diversas condições psicológicas, clínicas e cirúrgicas estão associadas à disfunção erétil. Uma história detalhada é uma ferramenta valiosa para o diagnóstico diferencial da disfunção erétil.

### **ejaculação retrógrada**

- Cirurgia prostática, diabetes e alguns medicamentos, como agentes psiquiátricos (tioridazina, clorpromazina e amitriptilina) e agentes anti-hipertensivos (doxazosina) podem causar ejaculação retrógrada.

**obesidade**

- Diversos estudos observacionais mostram que a obesidade está relacionada a uma diminuição na contagem de espermatozoides.[4] [18] Essa diminuição é atribuída a níveis reduzidos de testosterona e aumento da aromatização de testosterona para estrogênio. O estrogênio tem um efeito de feedback negativo na produção de FSH. A obesidade também está associada à disfunção erétil.

**torção ou trauma testicular**

- Torção ou trauma testicular podem estar associados a resultados anormais na análise do sêmen em 30% a 40% dos casos.[13]

**estilo de vida, inclusive tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas**

- Tabagismo e bebidas alcoólicas têm efeito tóxico sobre a produção de espermatozoides.[10]

**exposição ao androgênio**

- Homens expostos a androgênios anabólicos ou à terapia de reposição de androgênio geralmente apresentam contagens de espermatozoides baixas. A exposição a androgênios tem efeito de feedback negativo sobre a produção de FSH e pode alterar a espermatogênese.

**idade >55 anos**

- Pode afetar a motilidade espermática.

**exposição a toxinas ambientais**

- Exposição a pesticidas ou outras toxinas ambientais com atividade estrogênica.

**história de doença arterial coronariana (DAC) ou diabetes**

- A doença vascular está geralmente associada à disfunção erétil.

**história de doença sexualmente transmissível (DST)**

- As DSTs podem causar cicatrização e obstrução do trato reprodutivo.

**uso de banheira de hidromassagem**

- A elevação da temperatura testicular afeta a produção de espermatozoides.

## Anamnese e exame físico

**Principais fatores de diagnóstico****presença de fatores de risco (comum)**

- Fatores de risco incluem varicocele, criptorquidia, quimioterapia ou radioterapia prévia, medicamentos atuais, fibrose cística e ausência congênita bilateral do canal deferente, anomalias do cromossomo Y, síndrome de Klinefelter (47,XXY), endocrinopatia e infertilidade prévia.

**incapacidade do casal de conceber (comum)**

- Um ano de infertilidade com avaliação normal da parceira do sexo feminino.

**vasectomia (comum)**

- Uma forma efetiva de contracepção masculina que pode ser revertida cirurgicamente.

**veias testiculares palpáveis e dilatadas (comum)**

- A varicocele é a anomalia mais comumente identificável associada à infertilidade masculina.[24] As varicoceles são classificadas como 1+ (palpável com Valsalva); 2+ (palpável); e 3+ (visível através da pele do escroto).

**disfunção erétil e redução da libido (incomum)**

- Podem ser sinais de hipogonadismo, que pode ter origem testicular ou hipofisária-hipotalâmica.

**atrofia testicular (testículos menores que 20 cm<sup>3</sup>) (incomum)**

- O volume, tamanho, consistência e regularidade dos testículos são sinais importantes de tumores ou espermatogênese interrompida.

**biótipo, distribuição anormal de pelos e ginecomastia (incomum)**

- Podem ser sinais de hipogonadismo ou anomalias cromossômicas (por exemplo, XXY).

**ausência de epidídimos ou canais (incomum)**

- Pode ser um sinal de ausência congênita bilateral do canal deferente ou uma mutação no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).

**Outros fatores de diagnóstico****cefaleias, galactorreia e distúrbios visuais (incomum)**

- Pode haver sinais de um tumor hipofisário.

**anosmia (incomum)**

- A anosmia é sugestiva da síndrome de Kallmann (hipogonadismo hipogonadotrófico com anosmia) em pacientes sexualmente imaturos.

**infecções respiratórias frequentes (incomum)**

- Elas podem ser um sinal de síndrome dos cílios imóveis.

**dor, sangue ou pus com a ejaculação (incomum)**

- Indicações de prostatite ou epididimite.

**Exames diagnóstico****Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
<b>concentração espermática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oligozoospermia (&lt;15 milhões de espermatozoides/mL)[19] Pode indicar um distúrbio da espermatogênese em diferentes níveis.</li> </ul>	<b>&lt;15 milhões de espermatozoides/mL</b>
<b>motilidade espermática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode indicar a presença de anticorpos antiespermáticos, necrose espermática, defeitos flagelares ou exposição tóxica.</li> </ul>	<b>&lt;40% espermatozoides móveis</b>

Exame	Resultado
<b>morfologia do espermatozoide</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determina se o esperma concluiu a espermatogênese com êxito e é uma medida de adequabilidade do esperma para fertilização e concepção.</li> </ul>	<b>&lt;4% de formas normais</b>
<b>parâmetros do líquido seminal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Volume baixo, pH diminuído ou aspermia indicam distúrbios do trato reprodutivo e devem ser acompanhados com exame da próstata, ultrassonografia e análise da urina pós-ejaculação.</li> <li>A amostra deve ser testada para frutose, para determinar se há contribuição das vesículas seminais.</li> </ul>	<b>liquefação incompleta; volume de ejaculação baixo (&lt;1.5 ml); pH seminal diminuído; presença de frutose; contagem de leucócitos elevada</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>viabilidade espermática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Exames histológicos usando eosina e nigrosina, conhecidos como coloração eosina/nigrosina.</li> <li>A necrose espermática superior a 42%<sup>[19]</sup> geralmente é causada por anticorpos antiespermáticos, podendo ser atribuída a causas idiopáticas ou exposição tóxica.</li> </ul>	<b>&gt;42% necrose espermática</b>
<b>função da membrana espermática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determina a viabilidade da célula usando uma solução hipo-osmótica para determinar a capacidade osmorreguladora da membrana espermática.</li> </ul>	<b>&gt;40% espermatozoides reagentes</b>
<b>testes hormonais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Medir níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), testosterona livre e total, estradiol, globulina ligadora de hormônios sexuais e prolactina.</li> </ul>	<b>níveis anormais dependendo do padrão laboratorial</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) da hipófise e do hipotálamo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Uma RNM cranioencefálica é indicada para descartar tumores hipofisários ou hipotalâmicos ou outros distúrbios associados a hipogonadismo hipogonadotrófico (LH e testosterona baixos).</li> </ul>	<b>lesão na hipófise ou no hipotálamo</b>
<b>imagem com dopplerfluxometria colorida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ser usada em combinação com o exame físico para diagnosticar varicocele de baixo grau.</li> </ul>	<b>presença de varicocele</b>
<b>teste de urina para ejaculação retrógrada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado coletando-se uma amostra de urina diretamente após a coleta de uma ejaculação anterógrada. Se positivo, haverá presença de ejaculação retrógrada.</li> </ul>	<b>presença de sêmen</b>
<b>análise genética</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Análise de cariótipo para diagnosticar a síndrome de Klinefelter e reação em cadeia da polimerase para microdeleções do cromossomo Y.</li> </ul>	<b>anomalias cromossômicas</b>

Exame	Resultado
<b>testes de ácido desoxirribonucleico (DNA) espermático</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Testes sugeridos são a estrutura de cromatina do espermatozoide, ensaio TUNEL (terminal deoxynucleotide transferase dUTP nick-end labelling) ou teste de dispersão da cromatina do espermatozoide. Valores de corte capazes de prever se a inseminação será bem-sucedida ainda são controversos.[25]</li> <li>Evidências de que danos ao DNA podem ser a causa da infertilidade.[26]</li> </ul>	deve ser relatado com amostras internas para controle; a faixa de variação normal deve ser definida pelos laboratórios
<b>sorologia para anticorpos antiespermáticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O sêmen e o sangue devem ser analisados. Determina se os anticorpos direcionados aos antígenos de superfície dos espermatozoides se desenvolveram no trato reprodutivo masculino.</li> </ul>	títulos de imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina M (IgM) e imunoglobulina A (IgA) relatados com valores de controle laboratorial
<b>teste de reação acrossômica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determina a habilidade do acrossomo (parte anterior da cabeça do espermatozoide) de penetrar na camada exterior do óvulo.</li> <li>O teste pode determinar se há propensão para reação prematura do acrossomo. O teste deve ser realizado em conjunto com uma coloração eosina/nigrosina para que seja preciso.</li> </ul>	deve ser relatado com amostras internas para controle; a faixa de variação normal deve ser definida pelos laboratórios
<b>teste de penetração espermática (teste de penetração em óvulo de hamster)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Examina a habilidade do esperma de penetrar e fertilizar um óvulo de hamster modificado.</li> <li>Oócitos de hamster sem zona pelúcida são expostos ao esperma; a proporção de oócitos que demonstra reação acrossômica é quantificada.</li> </ul>	deve ser relatado com amostras internas para controle; a faixa de variação normal deve ser definida pelos laboratórios
<b>teste de longevidade espermática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Auxilia no diagnóstico da baixa capacidade de sobrevivência do espermatozoide após a ejaculação.</li> </ul>	declínio gradual da motilidade espermática é observado em um período de 6 a 12 horas com avaliação em pelo menos 4 momentos; a motilidade deve ser no mínimo igual à metade do valor inicial às 12 horas em suspensão de lavado seminal
<b>microscopia eletrônica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitada quando a motilidade espermática é anormal e quando há suspeita de disfunção microtubular ou nuclear/anomalias na cromatina.</li> </ul>	anomalia microtubular
<b>biópsia testicular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Este teste deve ser feito juntamente com um andrologista experiente para avaliar a preparação úmida do tecido quanto à presença de espermatozoides viáveis e uma parte da amostra deve ser enviada para avaliação histopatológica.</li> </ul>	espermatogênese interrompida

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Fibrose cística (FC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secreções mucosas grossas afetam o funcionamento pulmonar e gastrointestinal. Os pacientes geralmente apresentam retardo do crescimento pâncreo-estatural e infecção do trato respiratório recorrente.</li> <li>• Homens com ausência congênita bilateral dos canais deferentes sem outros sinais clínicos de FC apresentam mutação do gene regulador da condutância transmembrana da FC em 80% dos casos.[8] Se o diagnóstico de ausência congênita bilateral dos canais deferentes for estabelecido, deve-se examinar a parceira do sexo feminino quanto a FC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A triagem neonatal de FC é feita em muitos países.</li> <li>• O teste do suor mede a quantidade de cloreto de sódio no suor. Há perda excessiva na FC.</li> <li>• Testes genéticos estão disponíveis, mas não para todas as mutações genéticas conhecidas.</li> </ul>
<b>Hipogonadismo primário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os testículos não produzem testosterona, resultando em impotência, ginecomastia, diminuição da barba e dos pelos corporais, testículos pequenos e infertilidade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nível de testosterona baixo. Hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) elevados.</li> </ul>
<b>Hipopituitarismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda parcial ou completa do funcionamento da adeno-hipófise. Se a produção de FSH e LH for afetada, os pacientes do sexo masculino poderão apresentar impotência, diminuição da barba e dos pelos corporais, testículos pequenos e infertilidade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FSH e LH podem estar diminuídos.</li> <li>• Uma ressonância nuclear magnética (RNM) da fossa hipofisária pode mostrar uma lesão hipotalâmica ou hipofisária.</li> </ul>
<b>Adenoma hipofisário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Um tumor produtor de prolactina que resulta em impotência, cefaleias e distúrbios visuais. Raramente, há galactorreia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os níveis de prolactina são elevados.</li> <li>• RNM da hipófise mostra tumor.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>síndrome de Klinefelter</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Homens apresentam testículos pequenos, ginecomastia, androgenização incompleta e infertilidade, causadas por oligozoospermia grave ou azoospermia completa.[12]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análise cromossômica mostra XXY.</li> </ul>
<b>Síndrome de Kartagener</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Também conhecida como síndrome dos cílios imóveis. A discinesia ciliar afeta o trato respiratório e os espermatozoides. Os pacientes podem ter uma longa história de sinusite, infecções otológicas recorrentes, bronquite crônica ou bronquiectasia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico confirmado em amostra histológica da mucosa e microscopia eletrônica.</li> </ul>
<b>Varicocele</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dilatação das veias do plexo pampiniforme do escroto. Ocorre comumente no lado esquerdo. O paciente deve ser examinado em posição ortostática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uma ultrassonografia com Doppler colorido confirmará o refluxo de sangue nas veias espermáticas.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Terminologia[1]

Oligospermia é o baixo volume de sêmen.

Oligozoospermia é a baixa contagem de espermatozoides na análise de sêmen.

Astenozoospermia é a motilidade diminuída dos espermatozoides.

Teratozoospermia se refere à morfologia anormal dos espermatozoides.

Azoospermia é a ausência de espermatozoides no sêmen. Pode ser obstrutiva ou não obstrutiva.

Aspermia é a ausência de ejaculação.

### Faixa de referência de valores normais da Organização Mundial da Saúde (OMS) para análise do sêmen[19]

Volume de ejaculação >1.5 mL.

Concentração de espermatozoides >15 milhões/mL.

Porcentagem de motilidade >40%.



Morfologia normal >4%.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O objetivo de tratamento da infertilidade masculina é possibilitar a gravidez e restaurar a função reprodutiva normal do homem. A despeito de avanços na compreensão das causas da infertilidade masculina, a efetividade de muitos tratamentos clínicos e cirúrgicos ainda não foi demonstrada.[27] A escolha de tratamento para homens deve levar em consideração a idade de suas parceiras, pois há um declínio natural na fertilidade feminina que se acelera após os 35 anos de idade.[28]

### Terapia clínica e cirúrgica

Deficiências de gonadotrofina ou hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)

- O tratamento clínico é efetivo nos casos de hipogonadismo secundário e outras causas endócrinas de infertilidade masculina.
- Homens com hipogonadismo secundário, como deficiência de gonadotropina ou condições genéticas, como a síndrome de Kallmann, podem ser tratados com gonadotropinas ou GnRH pulsátil.[29] Se a gonadotropina coriônica for usada para o hipogonadismo secundário e a produção de esperma não for induzida após 6 meses de terapia, a alfafolitropina (hormônio folículo-estimulante [FSH]) deve ser adicionada ao regime.

Hipogonadismo primário ou níveis elevados de estrogênio

- Foi demonstrado que níveis elevados de estrogênio em combinação com níveis baixos de testosterona impossibilitam que espermatogênese ocorra adequadamente.[30] Mais importante que isso é o fato de que níveis elevados de estrogênio causam uma inibição do feedback do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, resultando em uma diminuição no hormônio luteinizante (LH) necessário para produção da testosterona e no FSH essencial para produção de esperma.[31] O uso de inibidores da aromatase em homens com infertilidade idiopática e testosterona <300 ng/dL com uma razão testosterona/estradiol <10:1 melhorou o perfil hormonal e os parâmetros do sêmen.[32] Além disso, moduladores seletivos de receptores estrogênicos podem desempenhar um importante papel nesses pacientes.

Hiperprolactinemia causada por adenoma hipofisário

- Homens com hipogonadismo secundário causado por hiperprolactinemia decorrente de um tumor hipofisário são tratados com bromocriptina ou cabergolina.

Presença de anticorpos antiespermáticos

- Corticosteroides são recomendados na presença de anticorpos antiespermáticos. No entanto, não há evidências de que eles sejam efetivos.[33] Assim, é melhor tratar homens com anticorpos antiespermáticos com técnicas de reprodução assistida; inseminação artificial com lavado seminal ou fertilização in vitro (FIV) com injeção intracitoplasmática de esperma são opções melhores.

Presença de varicocele e ausência de outras causas de infertilidade

- Revisões de ensaios clínicos randomizados tiveram resultados controversos sobre o benefício do tratamento de varicocele em homens subférteis.
- A varicocele deve ser tratada como causa de infertilidade somente depois de uma discussão completa com o casal infértil sobre as controvérsias a respeito do benefício do tratamento e após

descartar outras causas de infertilidade masculina e feminina.[14] [34] [35] [36] 1[B]Evidence Duas metanálises sugerem a melhora dos parâmetros do sêmen e o aumento da taxa de gravidez após varicocelectomia em homens que não apresentam outros fatores de infertilidade.[37] [38] Não há estudos que avaliem a melhora nas proporções de nascidos vivos.[37] Alguns estudos sugerem melhora na contagem de espermatozoides em homens com azoospermia resultante de interrupção da maturação tardia e hipoespermato gênese após reparo de varicocele.[39]

- Em geral, a varicocelectomia melhora diversos parâmetros de espermatozoides, reduz o dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA) espermático, reduz o estresse oxidativo seminal e melhora a ultramorfolgia espermática.[40] O reparo microcirúrgico está associado a melhores desfechos, em comparação a outros métodos de reparo. [40] [41]

#### Infertilidade masculina idiopática

- A eficácia do tratamento clínico de casais com subfertilidade inexplicada não foi comprovada.[42] Esse tipo de tratamento deve ser conduzido no contexto de ensaios clínicos. Alguns estudos relatam melhora das taxas de gravidez sem melhora dos parâmetros de sêmen, o que pode refletir uma melhora na capacidade de fertilização do esperma. [43] [44] Homens com infertilidade idiopática provavelmente se beneficiam de terapia com antioxidantes. Dados preliminares sugerem que gonadotropinas podem aumentar a fertilidade em caso de subfertilidade masculina idiopática; contudo, são necessários estudos adicionais.[45]

## Técnicas de reprodução assistida

Essas técnicas serão recomendadas quando a intervenção clínica/cirúrgica não for eficaz, for contraindicada ou não tiver probabilidade de sucesso.

O objetivo da técnica de reprodução assistida é facilitar a fertilização de oócitos e possibilitar uma gravidez. A técnica de reprodução assistida inclui inseminação com ou sem estimulação ovariana controlada. Ela também inclui FIV com ou sem injeção intracitoplasmática de espermatozoides.

A inseminação é recomendada se o parceiro do sexo masculino tiver pelo menos 10 milhões de espermatozoides progressivamente móveis/mL na ejaculação. Se anticorpos antiespermáticos estiverem presentes, a ejaculação será colhida diretamente no lavado seminal, para diluir imediatamente os anticorpos presentes no líquido seminal. No caso de ejaculação retrógrada, os espermatozoides podem ser colhidos na urina. Os espermatozoides devem ser removidos imediatamente da urina para preservar a viabilidade espermática e então lavados em lavado seminal para inseminação. Outros pré-tratamentos podem ser oferecidos para alcalinizar a urina antes da ejaculação ou tratamento com fenilpropanolamina ou pseudoefedrina para aumentar a força constritiva do colo vesical. A inseminação dupla não é um método que comprovadamente aumente a taxa de gravidez, quando comparada à inseminação única 24 a 36 horas após a indução da ovulação.[46]

Se houver <10 milhões de espermatozoides progressivamente móveis/mL na ejaculação ou se a inseminação artificial falhar, o casal deverá ser encaminhado para a FIV.

A injeção intracitoplasmática de esperma deve ser usada para azoospermia ou oligozoospermia intensa ( $\leq 5$  milhões de espermatozoides/mL). Alguns programas defendem a injeção intracitoplasmática de esperma para o tratamento dos defeitos de penetração espermática. No caso da azoospermia, os espermatozoides podem ser recuperados no trato reprodutor por meio de extração testicular microcirúrgica de espermatozoides[47] ou aspiração microcirúrgica de espermatozoides epididimários

(MESA). A técnica MESA pode ser usada apenas para azoospermia obstrutiva. A inseminação intrauterina (IIU) também foi estudada para o tratamento da subfertilidade masculina.[48] Não há ensaios clínicos randomizados e controlados e boa qualidade e larga escala que comparem a eficácia de um gradiente e/ou uma técnica de swim-up e/ou diluição e centrifugação em relação ao desfecho clínico da inseminação intrauterina.[49] Não há evidências suficientes para recomendar um único método de recuperação de espermatozoides.[50] As técnicas de reprodução assistida também estão ligadas a um pequeno aumento do risco de desfecho insatisfatório de gravidez e malformação congênita; no entanto, não é possível excluir um aumento do risco relacionado à infertilidade em si.[51] [52]

A inseminação com doadores pode ser uma opção para homens com oligozoospermia/azoospermia intensas que recusarem essas técnicas ou que não apresentarem espermatogênese.

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )	
deficiências de gonadotropina ou hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)	
1a	tratamento hormonal
hiperprolactinemia causada por adenoma hipofisário	
1a	moduladores hormonais
presença de anticorpos antiespermáticos	
1a	técnicas de reprodução assistida
presença de varicocele e ausência de outras causas de infertilidade	
1a	cirurgia
infertilidade masculina inexplicada	
1a	tratamento hormonal
adjunto	antioxidantes

Em curso ( resumo )	
intervenção clínica/cirúrgica inefetiva, contraindicada ou de sucesso improvável	
1a	técnicas de reprodução assistida

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### deficiências de gonadotropina ou hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)

#### 1a tratamento hormonal

##### Opções primárias

» **gonadotrofina coriônica**: 2500 unidades internacionais por via intramuscular/subcutânea duas vezes por semana por 6 meses

##### Opções secundárias

» **gonadotrofina coriônica**: 2500 unidades internacionais por via intramuscular/subcutânea duas vezes por semana por 6 meses

-e-

» **alfafolitropina**: 150 unidades internacionais por via subcutânea três vezes por semana por 6 meses

#### OU

» **GnRH pulsátil**: 5-20 microgramas/pulso (50 nanogramas/kg) por via subcutânea (por bomba de GnRH) a cada 2 horas

» Homens com hipogonadismo secundário, como deficiência de gonadotropina ou condições genéticas, como a síndrome de Kallmann, podem ser tratados com gonadotropinas ou GnRH pulsátil.[29]

» Se a gonadotropina coriônica for usada para o hipogonadismo secundário e a produção de esperma não for induzida após 6 meses de terapia, a alfafolitropina (hormônio folículo-estimulante [FSH]) deve ser adicionada ao regime.

» O GnRH pulsátil pode ser utilizado em casos de hipogonadismo secundário ao longo de diversos meses, mas é mais trabalhoso e custoso que a gonadotropina.

#### hiperprolactinemia causada por adenoma hipofisário

## Agudo

## 1a moduladores hormonais

## Opções primárias

» **bromocriptina**: 2.5 a 10 mg/dia por via oral administrados em doses fracionadas por 3-6 meses

## OU

» **cabergolina**: 0.25 mg por via oral duas vezes por semana inicialmente, aumentar em incrementos de 0.25 mg duas vezes por semana a cada 4 semanas, máximo de 1 mg duas vezes por semana

» Homens com hipogonadismo secundário causado por hiperprolactinemia decorrente de um tumor hipofisário são tratados com bromocriptina ou cabergolina.

## presença de anticorpos antiespermáticos

## 1a técnicas de reprodução assistida

## Opções primárias

» **inseminação intrauterina**:

## OU

» **FIV com ou sem injeção intracitoplasmática de espermatozoides**:

» Corticosteroides são recomendados na presença de anticorpos antiespermáticos. No entanto, não há evidências de que eles sejam efetivos.[33]

» Assim, é melhor tratar homens com anticorpos antiespermáticos com técnicas de reprodução assistida; inseminação artificial com meio diluído espermático ou fertilização in vitro (FIV) com injeção intracitoplasmática de espermatozoides são opções melhores.

» A FIV tem taxa de gravidez mais elevada que a inseminação intrauterina, por ciclo de terapia.[53] Múltiplas gestações são uma complicação possível da FIV. A melhor maneira de reduzir essa complicação é por meio do uso de uma única transferência de embrião em pacientes jovens com bom prognóstico.[54] [55] As técnicas de reprodução assistida também estão ligadas a um pequeno aumento do risco de desfecho insatisfatório de gravidez e malformação congênita; no entanto, não

## Agudo

é possível excluir um aumento do risco relacionado à infertilidade em si.[51] [56]

» Os riscos de extração de espermatozoides testicular e aspiração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo incluem hematoma testicular, dor e infecção. A injeção intracitoplasmática de espermatozoides foi considerada um fator de risco para as síndromes de Beckwith-Wiedemann e Angelman e outras consequências de metilação anormal. A associação não foi confirmada adequadamente.

### presença de varicocele e ausência de outras causas de infertilidade

#### 1a **cirurgia**

##### Opções primárias

» embolização percutânea

##### OU

» dissecação e ligadura microcirúrgica

» Revisões de ensaios clínicos randomizados tiveram resultados controversos sobre o benefício do tratamento de varicocele em homens subférteis. A varicocele deve ser tratada como causa de infertilidade somente depois de uma discussão completa com o casal infértil sobre as controvérsias a respeito do benefício do tratamento e após descartar outras causas de infertilidade masculina e feminina.[14] [34] [35] [36] 1[B]Evidence Duas metanálises sugerem a melhora dos parâmetros do sêmen e o aumento da taxa de gravidez após varicocelectomia em homens que não apresentam outros fatores de infertilidade.[37] [38] Não há estudos que avaliem a melhora nas proporções de nascidos vivos.[37]

» As complicações graves são raras. Há um pequeno risco de infecção da ferida, hidrocele, persistência ou recorrência de varicocele, dor prolongada e, raramente, atrofia testicular.

### infertilidade masculina inexplicada

#### 1a **tratamento hormonal**

##### Opções primárias

» **gonadotrofina coriônica**: 2500 unidades internacionais por via intramuscular/ subcutânea duas vezes por semana por 6 meses

##### OU



## Agudo

» **alfafolitropina**: 150 unidades internacionais por via subcutânea três vezes por semana por 6 meses

**OU**

» **clomifeno**: doses de 25-50 mg por via oral uma vez ao dia por 3-6 meses foram relatadas; no entanto, consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à posologia

**OU**

» **tamoxifeno**: doses de 20 mg por via oral uma vez ao dia por 3-6 meses foram relatadas; no entanto, consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à posologia

**OU**

» **anastrozol**: doses de 1 mg por via oral uma vez ao dia por 3-6 meses foram relatadas; no entanto, consulte um especialista para obter orientação adicional quanto à posologia

» Gonadotropinas e antiestrogênios são tratamentos empíricos propostos para infertilidade masculina inexplicada.

» A justificativa para a utilização de gonadotropina coriônica e alfafolitropina (FSH) no tratamento da infertilidade inexplicada é aumentar a produção de espermatozoides. No entanto, ensaios clínicos randomizados e controlados mostraram que o tratamento empírico da infertilidade masculina não explicada usando gonadotropinas não é efetivo.<sup>[57]</sup> Isso não inclui seu papel no tratamento de hipogonadismo masculino.

» Acredita-se que antiestrogênios e inibidores de aromatase aumentem indiretamente a produção de FSH e hormônio luteinizante (LH) e melhorem a produção de esperma. Essas terapias mostraram desfechos promissores com base em estudos observacionais, mas precisam ser confirmadas com ensaios clínicos randomizados e controlados bem desenhados.<sup>[58] [59] [60]</sup>

### adjunto **antioxidantes**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Agudo

### Opções primárias

» **ácido ascórbico**: 1000 mg/dia por via oral

OU

» **alfatocoferol**: 300-600 mg/dia por via oral

OU

» **glutathione**: doses de 600 mg por via intramuscular uma vez ao dia foram relatadas; no entanto, consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **pentoxifilina**: 400 mg por via oral duas ou três vezes ao dia

OU

» **levocarnitina**: doses de 2-3 g/dia por via oral foram relatadas; no entanto, consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **licopeno**: doses de 2-4 mg por via oral uma vez ao dia foram relatadas; no entanto, consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **coenzima Q-10**: doses de 200-300 mg por via oral uma vez ao dia foram relatadas; no entanto, consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **acetilcisteína**: doses de 200 microgramas por via oral uma vez ao dia foram relatadas; no entanto, consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

OU

» **selênio**: doses de 600 microgramas por via oral uma vez ao dia foram relatadas; no

## Agudo

entanto, consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os antioxidantes, como as vitaminas C e E, a L-carnitina, a pentoxifilina e a glutathione são usados para infertilidade masculina inexplicada. Esses medicamentos são usados empiricamente. Alguns estudos observacionais e in vitro mostraram melhoras nos parâmetros de espermatozoides. Uma revisão sistemática sugeriu que há melhora na proporção de nascidos vivos após tratamento do parceiro do sexo masculino com antioxidantes.[61]

» A pentoxifilina pode melhorar a microcirculação testicular, a motilidade espermática e a concentração espermática.[62]

» Acredita-se que as vitaminas C e E, a L-carnitina e a glutathione reduzam as espécies reativas de oxigênio no ambiente testicular. A administração exógena da coenzima Q-10 aumenta o nível desta e do ubiquinol no sêmen e é eficaz na melhora das características cinéticas dos espermatozoides em pacientes afetados por astenozoospermia idiopática.[63] [64] [65] Selênio suplementar e N-acetilcisteína melhoram a qualidade do sêmen. [66] [67]

» Ciclo de tratamento: 3 meses.

## Em curso

**intervenção clínica/cirúrgica inefetiva, contraindicada ou de sucesso improvável**

### 1a técnicas de reprodução assistida

#### Opções primárias

» inseminação intrauterina

OU

» FIV com ou sem injeção intracitoplasmática de espermatozoides

» Estudos mostram que a inseminação intrauterina é superior a relações sexuais programadas para atingir a gravidez em casais com infertilidade por fator masculino.[57] A estimulação controlada do ovário com inseminação intrauterina melhora ainda mais as taxas de gravidez.

## Em curso

» Não foi observado benefício da inseminação intrauterina quando a quantidade total de espermatozoides móveis usados na inseminação é <10 milhões de espermatozoides/mL.[68] A inseminação dupla não é um método que comprovadamente aumente a taxa de gravidez, quando comparada à inseminação única 24 a 36 horas após a indução da ovulação.[46]

» A FIV tem taxa de gravidez mais elevada que a inseminação intrauterina, por ciclo de terapia.[53] Múltiplas gestações são uma complicação possível da FIV. A melhor maneira de reduzir essa complicação é por meio do uso de uma única transferência de embrião em pacientes jovens com bom prognóstico.[54] [55] As técnicas de reprodução assistida também estão ligadas a um pequeno aumento do risco de desfecho insatisfatório de gravidez e malformação congênita; no entanto, não é possível excluir um aumento do risco relacionado à infertilidade em si.[51] [56]

» Os riscos de extração de espermatozoides testicular e aspiração microcirúrgica de espermatozoides do epidídimo incluem hematoma testicular, dor e infecção. A injeção intracitoplasmática de espermatozoides foi considerada um fator de risco para as síndromes de Beckwith-Wiedemann e Angelman e outras consequências de metilação anormal. A associação não foi confirmada adequadamente.

» A inseminação com doadores pode ser uma opção para homens com oligozoospermia/ azoospermia intensas que recusarem essas técnicas ou que não apresentarem espermatogênese.

## Recomendações

### Monitoramento

Uma análise de sêmen deve ser repetida a cada 3 e 6 meses de terapia clínica e cirúrgica.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a perder peso, abandonar o tabagismo e não consumir bebidas alcoólicas em excesso.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
câncer de testículo	variável	baixa
Homens inférteis com resultados anormais na análise do sêmen apresentam 20 vezes mais câncer de testículo que a população geral.[69] [70]		

## Prognóstico

O prognóstico do paciente depende do diagnóstico inicial. Algumas causas reversíveis da infertilidade masculina são curáveis. No entanto, na maioria das afecções, o valor do tratamento clínico e cirúrgico é controverso. As tecnologias reprodutivas artificiais ainda são uma opção efetiva para o homem infértil.

Defeitos cromossômicos podem ser transmitidos para os filhos se a injeção intracitoplasmática de espermatozoides for utilizada. Aos homens com oligospermia grave deve ser oferecida a avaliação de cariotipagem e aconselhamento desse risco.

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Guidelines on male infertility

**Publicado por:** European Association of Urology

**Última publicação em:**  
2015

### Internacional

#### World Health Organization reference values for human semen characteristics

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2010

### América do Norte

#### The optimal evaluation of the infertile male: AUA best practice statement

**Publicado por:** American Urological Association; American Society for Reproductive Medicine

**Última publicação em:**  
2010

#### The evaluation of the azoospermic male: AUA best practice statement

**Publicado por:** American Urological Association

**Última publicação em:**  
2010

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Guidelines on male infertility

**Publicado por:** European Association of Urology

**Última publicação em:**  
2015

#### Fertility problems: assessment and treatment

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2013

### Internacional

#### WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2004

## América do Norte

### The management of obstructive azoospermia: AUA best practice statement

**Publicado por:** American Urological Association; American Society for Reproductive Medicine

**Última publicação em:** 2010



## Recursos online

---

1. [European Association of Urology: guidelines for the investigation and treatment of male infertility \(external link\)](#)
-

## Nível de evidência

1. Benefício do tratamento: há evidências de qualidade moderada de que a varicocelectomia não deva ser feita, salvo se as incertezas relacionadas ao tratamento tiverem sido abordadas em uma discussão completa com o casal infértil. [\[European Association of Urology: guidelines for the investigation and treatment of male infertility\]](#)

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

## Artigos principais

- Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2004.
- Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril*. 2002;77:873-882.
- Huynh T, Mollard R, Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. *Hum Reprod Update*. 2002;8:183-198. [Texto completo](#)
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500-2510. [Texto completo](#)
- Redmon JB, Carey P, Pryor JL. Varicocele - the most common cause of male factor infertility? *Hum Reprod Update*. 2002;8:53-58. [Texto completo](#)
- Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003;9:9-23. [Texto completo](#)
- Kroese AC, de Lange NM, et al. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000479. [Texto completo](#)

## Referências

1. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2004.
2. European Association of Urology. Guidelines on male infertility. 2015. <http://www.uroweb.org> (last accessed 28 October 2016) [Texto completo](#)
3. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril*. 2002;77:873-882.
4. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82:863-870.
5. Storgaard L, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure: a review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol*. 2006;21:4-15.
6. Isidori A, Latini M, Romanelli F. Treatment of male infertility. *Contraception*. 2005;72:314-318.
7. Patki P, Woodhouse J, Hamid R, et al. Effects of spinal cord injury on semen parameters. *J Spinal Cord Med*. 2008;31:27-32. [Texto completo](#)

8. Shefi S, Turek PJ. Definition and current evaluation of subfertile men. *Int Braz J Urol*. 2006;32:385-397. [Texto completo](#)
9. Cherry N, Labreche F, Collins J, et al. Occupational exposure to solvents and male infertility. *Occup Environ Med*. 2001;58:635-640. [Texto completo](#)
10. Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W, et al. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*. 2003;79:287-291.
11. Huynh T, Mollard R, Trounson A. Selected genetic factors associated with male infertility. *Hum Reprod Update*. 2002;8:183-198. [Texto completo](#)
12. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004;364:273-283.
13. Arap MA, Vicentini FC, Cocuzza M, et al. Late hormonal levels, semen parameters and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion. *J Androl*. 2007;28:528-532.
14. Evers JL, Collins JA. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet*. 2003;361:1849-1852.
15. Trussell JC, Lee PA. The relationship of cryptorchidism to fertility. *Curr Urol Rep*. 2004;5:142-148.
16. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500-2510. [Texto completo](#)
17. Choi JM, Chung P, Veeck L, et al. AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2004;81:337-341. [Texto completo](#)
18. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, et al. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril*. 2008;90:897-904.
19. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16(3):231-45. [Texto completo](#)
20. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod*. 1996 Dec;11 Suppl 4:1-24.
21. Jarow J, Sigman M, Kolettis PN, et al; American Urological Association. The evaluation of the azoospermic male: AUA best practice statement. 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
22. Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology*. 1997 Nov;50(5):659-64.
23. Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, et al. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):197-200.
24. Redmon JB, Carey P, Pryor JL. Varicocele - the most common cause of male factor infertility? *Hum Reprod Update*. 2002;8:53-58. [Texto completo](#)

25. Castilla JA, Zamora S, Gonzalvo MC, et al. Sperm chromatin structure assay and classical semen parameters: systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2010;20:114-124.
26. Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. *J Androl*. 2009;30:219-229.
27. Aboulghar M, Somigliana CB, Diczfalusy E, et al. ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update*. 2009;15:265-277.
28. Kimberly L, Case A, Cheung AP, et al. Advanced reproductive age and fertility: no. 269, November 2011. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117:95-102. [Texto completo](#)
29. Liu PY, Handelsman DJ. The present and future state of hormonal treatment for male infertility. *Hum Reprod Update*. 2003;9:9-23. [Texto completo](#)
30. Bharti S, Misro MM, Rai U. Clomiphene citrate potentiates the adverse effects of estrogen on rat testis and down-regulates the expression of steroidogenic enzyme genes. *Fertil Steril*. 2013;99:140-148. [Texto completo](#)
31. Santen RJ. Feedback control of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion by testosterone and estradiol in men: physiological and clinical implications. *Clin Biochem*. 1981;14:243-251.
32. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, et al. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol*. 2001;165:837-841.
33. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. February 2013. <http://www.rcog.org.uk> (last accessed 28 October 2016). [Texto completo](#)
34. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl*. 2009;30:33-40.
35. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, et al. Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review - a contrary opinion. *Eur Urol*. 2006;49:258-263.
36. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, et al. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril*. 1995;63:120-124.
37. Kroese AC, de Lange NM, et al. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000479. [Texto completo](#)
38. Schauer I, Madersbacher S, Jost R, et al. The impact of varicocelectomy on sperm parameters: a meta-analysis. *J Urol*. 2012;187:1540-1547.
39. Weedon JW, Khera M, Lipshultz LI. Varicocele repair in patients with nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *J Urol*. 2010;183:2309-2315.

40. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011;60:796-808.
41. Diegidio P, Jhaveri JK, Ghannam S, et al. Review of current varicocelectomy techniques and their outcomes. *BJU Int*. 2011;108:1157-1172.
42. Custers IM, van Rumste MM, van der Steeg JW, et al. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment. *Hum Reprod*. 2012;27:444-450.
43. Zhang XY. Carnitine in the treatment of idiopathic asthenozoospermia: a systematic review. *Chin J Evid Based Med*. 2009;9:337-345.
44. Attia AM, Al-Inany HG, Farquhar C, et al. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005071.
45. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(8):CD005071. [Texto completo](#)
46. Tonguc E, Var T, Onalan G, et al. Comparison of the effectiveness of single versus double intrauterine insemination with three different timing regimens. *Fertil Steril*. 2010;94:1267-1270.
47. Colpi GM, Colpi EM, Piediferro G, et al. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study. *Reprod Biomed Online*. 2009;18:315-319.
48. Cissen M, Bendsdorp A, Cohlen BJ, et al. Assisted reproductive technologies for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(2):CD000360. [Texto completo](#)
49. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, et al. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004507.
50. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD002807.
51. Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28:220-250.
52. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2012;366:1803-1813. [Texto completo](#)
53. Pashayan N, Lyratzopoulos G, Mathur R. Cost-effectiveness of primary offer of IVF vs. primary offer of IUI followed by IVF (for IUI failures) in couples with unexplained or mild male factor subfertility. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:80. [Texto completo](#)

54. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, et al. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD003416. [Texto completo](#)
55. Grady R, Alavi N, Vale R, et al. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97:324-331.
56. Rimm AA, Katayama AC, Katayama KP. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:699-705.
57. Tournaye H. Evidence-based management of male subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:253-259.
58. Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. *J Urol.* 2006;176:1307-1312.
59. Dankert T, Kremer JA, Cohlen BM, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility. *Hum Reprod.* 2007;22:792-797. [Texto completo](#)
60. Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ.* 2008;337:a716. [Texto completo](#)
61. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD007411. [Texto completo](#)
62. Safarinejad MR. Effect of pentoxifylline on semen parameters, reproductive hormones, and seminal plasma antioxidant capacity in men with idiopathic infertility: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Int Urol Nephrol.* 2011;43:315-328.
63. Balercia G, Buldregini E, Vignini A, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91:1785-1792.
64. Safarinejad MR. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol.* 2009;182:237-248.
65. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, et al. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2012;188:526-531.
66. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol.* 2009;181:741-751.
67. Ciftci H, Verit A, Savas M, et al. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology.* 2009;74:73-76.



68. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, et al. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2001;75:661-668.
69. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol*. 2005;174:1819-1822.
70. Peng X, Zeng X, Peng S, et al. The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2009;4:e5591. [Texto completo](#)

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Ali A. Dabaja, MD**

Director of Male Reproductive Medicine and Sexual Medicine  
Henry Ford Health System, K9 Urology Clinic, Detroit, MI  
DIVULGAÇÕES: AAD declares that he has no competing interests.

---

**Ahmad O. Hammoud, MD, MPH**

Medical Director  
IVF Michigan Fertility Center, Bloomfield Hills, MI  
DIVULGAÇÕES: AOH declares that he has no competing interests.

### // Reconhecimentos:

Dr Ali A. Dabaja and Dr Ahmad O. Hammoud would like to gratefully acknowledge Dr Benjamin Emery, the previous contributor to this monograph. BE declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Peter N. Kolettis, MD**

Associate Professor  
Division of Urology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL  
DIVULGAÇÕES: PNK declares that he has no competing interests.