

RUY CARLOS MARQUARDT

**O PAPEL DO COMPONENTE INFECCIOSO NA
INFERTILIDADE MASCULINA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS

1998

RUY CARLOS MARQUARDT

**O PAPEL DO COMPONENTE INFECCIOSO NA
INFERTILIDADE MASCULINA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Coordenador do Curso: Edson José Cardoso

Orientador: Rogério Paulo Moritz

Co-orientador: Nívio Pascoal Teixeira

FLORIANÓPOLIS

1998

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Nívio Pascoal Teixeira agradeço o apoio, paciência e estímulo para à realização deste estudo.

Ao Dr. Rogério Moritz pela dedicação e apoio na elaboração da parte escrita do trabalho.

Aos bioquímicos Alcilene Soares, Edney Silveira e Denise Michels pela contribuição no conhecimento das rotinas laboratoriais e com isso enriquecimento do nosso estudo.

Ao amigo Rafael Mariano da Silva pelo apoio estatístico.

À Emilia Duarte Silva pelo apoio na formatação do trabalho.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	05
3. METODOLOGIA	06
4. RESULTADOS	10
5. DISCUSSÃO	18
6. CONCLUSÃO	24
7. REFERÊNCIAS	26

1. INTRODUÇÃO

A infecção do trato seminal, constitui importante face da andrologia, uma vez que juntamente com a infecção genitourinária, e doenças sexualmente transmissíveis, representam das mais comuns doenças do homem, e os germes responsáveis são semelhantes¹.

O efeito do componente infeccioso como fator concomitante ou causal para a infertilidade masculina é bastante controverso na literatura.

Infecções agudas são fáceis de diagnosticar devido às evidências clínicas e laboratoriais o que não ocorre nas infecções crônicas e assintomáticas².

Os principais obstáculos no diagnóstico de infecções assintomáticas constituem a contaminação com organismos uretrais, dificuldade de cultura para todas as espécies e efeitos antibacterianos presentes no sêmen^{2,3}.

Os principais triunfos na literatura que falam a favor de um fator prejudicial na fertilidade, atribuído aos agentes infecciosos são principalmente o fato que as culturas positivas são de sêmen são encontradas mais freqüentemente em inférteis que em controles de homens férteis^{3,4,5}. Também as anormalidades do sêmen são mais comuns em indivíduos com cultura positiva^{6,7}. Observa-se ainda que após tratamento antibiótico existe melhora da análise do sêmen de indivíduos com infecção prévia, com padrão de ocorrência de gravidez aumentado e diminuição do número de leucócitos^{7,8,9,10,11}.

O papel da infecção assintomática na infertilidade masculina tem sido atribuído à vários fatores. O dano gonadal prejudicando a maturação e contagem de espermatozóides, o efeito direto no espermatozóide, estímulo

imunológico, alteração de função secretória de glândulas anexas, tem sido exaustivamente explorados na literatura^{12,13}.

O papel do vírus da caxumba, como desencadeamento de orquite, e dano gonadal, tem sido menos controverso, pela comprovada atrofia dos túbulos, seminíferos que ocorre pelo edema que comprime a albugínea, e conseqüente prejuízo na espermatogênese¹⁴. O efeito obstrutivo do sistema de condução, tem sido relatado freqüentemente como seqüela de infecções não tratadas resultando em oligospermia severa ou até azoospermia^{9,10,11}. O aumento de formas anormais dos espermatozóides com alterações flagelares, tem sido evidenciado em indivíduos com infecção comprovada, assim como o aumento de formas imaturas^{7,9,15}. A diminuição no padrão de motilidade, tem sido associada à modificação bioquímica do líquido seminal, com alteração do pH, frutose ou existência de substância associada à presença de infecção, que prejudicariam o meio adequado para progressão dos espermatozóides⁷. A ocorrência de aglutinação, pode estar associada à resposta imune em indivíduos susceptíveis. Relatos sugerindo a prevalência aumentada de anticorpos anti espermatozóides em indivíduos com infecção e a melhora da fertilidade após esteroidoterapia tem defendido esta hipótese¹¹. No entanto, isso parece ser melhor comprovado pela existência de um componente obstrutivo em decorrência da inflamação, conseqüente à infecção, concomitantemente à ela, ou como seqüela da mesma, devido o achado de alta prevalência de anticorpos antiespermatozóides em indivíduos com obstrução epididimária e história de epididimite^{9,16}. O grande número de leucócitos também pode afetar espermograma, pois a existência de fagocitose de espermatozóides, tem sido demonstrado^{9,17}. A Organização Mundial de Saúde (OMS)¹⁰ define piospermia como a presença de mais de 10^6 leucócitos por mililitro de sêmen¹⁰.

Embora a bacteriospermia possa estar associada à piospermia ou mesmo ser responsável por ela, isto não é regra, pois não tem existido proporção direta entre os dois eventos nem coexistência obrigatória entre eles, também ressaltamos que existem outras causas para a piospermia que não a infecção¹⁰.

A prevalência de infecção em indivíduos com volume de ejaculado aumentado foi baixa segundo Rubens Pedrón¹⁸, assim como volume diminuído com cultura positiva em relação aos com cultura negativa foi encontrado por Merino et al⁶.

Bergger demonstrou o efeito prejudicial da piospermia sobre a motilidade, prejudicando o teste de penetração por ovos de hamster (SPA) e também aumentando a percentagem de formas anormais¹⁷. A importância do diagnóstico de piospermia está no fato de se tentar estimar aqueles indivíduos que se beneficiariam de uma terapêutica antibiótica, na ausência de outros fatores detectáveis para infertilidade¹⁰.

Germes comensais Gram positivos como *Streptococos* e *Stafilococos*, não tem demonstrado importância na fertilidade, por não apresentarem diferença de prevalência entre inférteis e controles, no entanto em algumas situações em casos de existirem culturas positivas exclusivamente para esses germes e de forma persistente, podem afetar o espermograma^{1,10,19}.

Germes Gram negativos raramente são isolados das secreções uretrais ou sêmen de indivíduos assintomáticos. Estudos controle demonstraram maior prevalência de culturas positivas em inférteis, principalmente naqueles, com história de uretrite e prostatite, e o germe mais comumente encontrado foi a *Escherichia coli* relacionada com alterações importantes na motilidade e vitalidade^{3,10}.

O *Ureaplasma urealyticum*, antigamente denominado, *Mycoplasma T*, tem sido isolado em alta prevalência em indivíduos com infertilidade primária

ou com componente imunológico associado e com menor prevalência em férteis controles⁴. Alguns relatos referem interferência na morfologia do espermatozóide por alterações flagelares na associação física entre *Ureaplasma* e o espermatozóide^{4,9}. A *Chlamydia* tem seu papel bem definido em infecções agudas podendo causar epididimites e atrofia testicular. Sorologia comprovando infecção prévia por *Chlamydia* tem sido mais prevalente entre inférteis do que em controles, assim como história prévia de doenças sexualmente transmissíveis (DST) também esteve relacionada com maior positividade^{10,20,21}.

Ressaltamos que o componente infeccioso não está sempre relacionado com infertilidade masculina, mas que a presença de mais de 10^3 bactérias patogênicas por mililitro de sêmen ou mais de 10^4 bactérias não patogênicas, história prévia de infecção e persistência de piospermia devem ser valorizados¹⁰.

O presente estudo fará uma análise dos indivíduos inférteis com cultura positiva comprovada ou suspeitada, tendo como alvo de análise, o espermograma, e o possível efeito benéfico da instituição de antibióticos nesses indivíduos.

2. OBJETIVOS

1. Determinar a prevalência de infertilidade associada à infecção no total de pacientes inférteis analisados.
2. Determinar a prevalência dos agentes bacterianos e estabelecer quais os agentes mais prejudiciais no espermograma.
3. Verificar se existe efeitos negativos no espermograma nos indivíduos com cultura positiva comprovada divergentes daqueles sem cultura positiva.
4. Analisar a resposta terapêutica dos indivíduos com cultura positiva comprovada ou suspeitada.

3. METODOLOGIA

Foi realizado estudo retrospectivo transversal dos indivíduos que procuraram o setor de andrologia do Ultralitho Centro Médico, no período de 01/01/90 até 02/03/98 com queixa de infertilidade. Foram excluídos do estudo os indivíduos que relatavam tempo inferior à um ano de tentativa de gravidez. O estudo foi realizado em 188 indivíduos através da análise de cadastros.

Foi analisado o fator masculino de infertilidade pela anamnese, exame físico, espermograma com cultura em todos os pacientes, e outros foram submetidos à complementação de investigação, com exame de urina de primeiro jato, estudo radiológico e dosagens hormonais.

Uma vez confirmado ou suspeitado a presença de infecção o casal foi tratado. Os antibióticos utilizados foram: doxiciclina para o tratamento de infecções por Gram positivos, *Chlamydia*, *Ureaplasma* e *Micoplasma*, durante 14 dias, com a dose de 200mg diariamente. Macrolídeos para Gram positivos, *Chlamydia* e *Ureaplasma*, com dose diária de 300mg por 10 dias. Quinolonas para Gram positivos, negativos e *Chlamydia* com dose diária de 1g durante 10 à 14 dias. Metronidazol para *Gardnerella* com esquemas alternativos.

Alguns indivíduos com cultura negativa, mas com leucospermia, também receberam tratamento antibiótico, na ausência de outros fatores que justificassem a presença de leucócitos aumentados no sêmen. Esses indivíduos receberam Doxiciclina ou Macrolídeos em mesmo tempo e dose que os indivíduos com infecção comprovada. Após o tratamento os indivíduos foram reavaliados com espermograma de 3,6 e 9 meses seguintes. O critério para resposta terapêutica positiva foi a melhora do padrão do espermograma ou

ocorrência de gravidez. Os pacientes sem seguimento foram reavaliados mediante contato telefônico, com relação à ocorrência de gravidez. A resposta terapêutica foi analisada somente nos indivíduos com cultura positiva e nos indivíduos que apresentavam leucospermia com suspeita de infecção.

Nosso estudo não teve como objetivo determinar o intervalo de tempo exato entre a instituição de antibiótico e a ocorrência de gravidez.

Análise Laboratorial

A análise do sêmen foi realizada no laboratório Santa Luzia em Florianópolis. Para interpretação dos resultados seguimos o padrão da OMS²⁴. Para análise do sêmen no laboratório foi adotado o padrão de Sérgio Piva²⁵, cuja técnica é detalhada a seguir. O período de abstinência para coleta do sêmen mediante masturbação, foi de três à cinco dias. A semeadura para cultura foi o primeiro procedimento a ser realizado. Foi utilizado meio ágar chocolate e ágar sangue. Meios específicos para *Chlamydia*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma* foram usados no exame de primeiro jato de urina. A cultura foi considerada positiva quando houve crescimento de mais de 10^4 bactérias por ml de sêmen na contagem com alça calibrada 0,01 da Newprov.

A contagem de espermatozóide foi realizado na câmara de Mackler após imobilização dos espermatozóides em “banho maria” à 80°C. Foi considerado normal quando igual ou superior a vinte milhões por ml.

A avaliação da viscosidade e aspecto foram realizados imediatamente após a coleta, e sua interpretação, seguiu critérios subjetivos.

Para avaliar o percentual de formas normais e vivas foi realizado coloração nigrosina e eosina amarela. Foi considerado normal quando havia pelo menos de 30% de formas normais e 75% de formas vivas.

A avaliação do padrão de motilidade foi realizado após duas horas de coleta.

Os diversos padrões de motilidade são especificados à seguir:

A = movimentos direcionais rápidos

B = movimentos direcionais lentos

C = movimentos sem direção

D = imóvel

Foi analisado o padrão de motilidade progressiva. Considerou-se motilidade progressiva ou seja A + B igual superior a 50% ou motilidade A igual ou superior a 25% como padrão de normalidade.

A citologia diferencial entre formas jovens e leucócitos foi realizada na câmara de Neubauer, com coloração azul de metileno em diluição 1:10. Foi considerado leucospemia quando havia pelo menos 10^6 leucócitos por ml.

O volume foi medido com pipeta graduada para 10ml e foi considerado normal quando situava-se entre 2 e 6ml.

Foram analisados os resultados de dois espermogramas iniciais, cujas médias das variáveis qualitativas encontram-se na tabela III.

Tabela I - Divisão dos indivíduos segundo a presença de cultura positiva e leucospermia

A1 = Indivíduos com cultura positiva de sêmen ou urina e com leucospermia.

(n = 14)

A2 = Indivíduos com cultura positiva de sêmen ou urina e sem leucospermia.

(n = 17)

B1 = Indivíduos com cultura negativa de sêmen e urina e com leucospermia que foram tratados com antibiótico. (n = 11)

B2 = Indivíduos com cultura negativa de sêmen e urina e com leucospermia que não foram tratados com antibióticos. (n = 15)

C = Indivíduos com outras causas relacionadas à infertilidade. (n = 131)

As variáveis qualitativas do espermograma, motilidade, vitalidade morfologia foram estudadas dentro de cada grupo e como métodos estatísticos de associação utilizamos o teste Fisher. e o teste "T" de Student.

Para analisar as variáveis qualitativas do espermograma foram excluídos os indivíduos azoopérmicos.

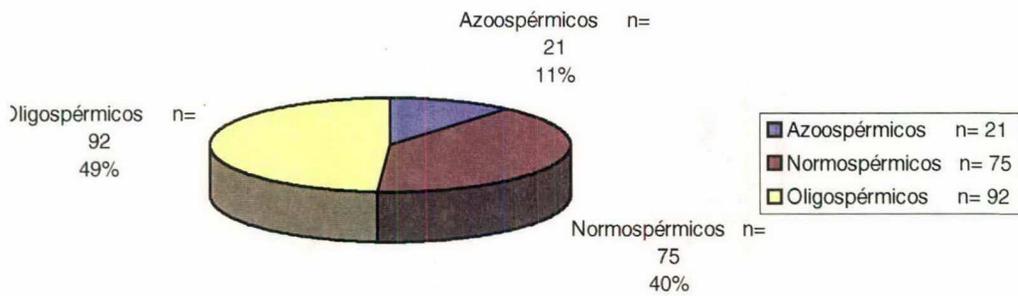
4. RESULTADOS

A média de idade do total dos indivíduos foi $32,6 \pm 6,5$ anos. O tempo médio de duração da infertilidade relatado foi $3,0 \pm 1,5$ anos.

Infertilidade primária foi encontrada em 73,5% e infertilidade secundária em 26,5% dos indivíduos.

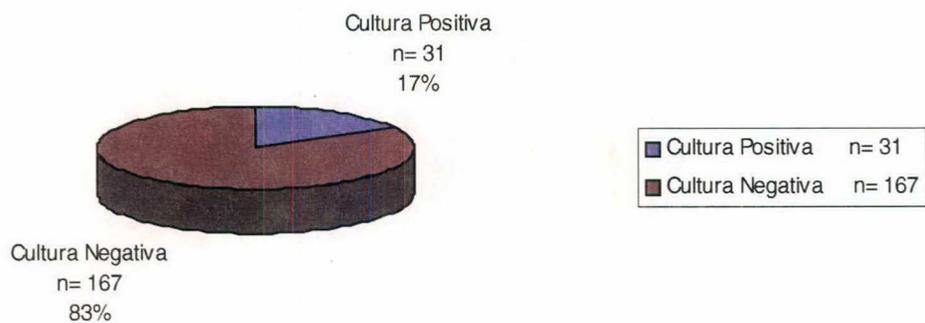
Dos 188 pacientes incluídos no estudo 11,2% eram azoospérmicos, 49% oligospérmicos e 39,8% normospérmicos. (Figura I)

FIGURA I



A prevalência de infertilidade associada à comprovado componente infeccioso foi de 16,5%.

FIGURA II



A prevalência de história prévia de doença sexualmente transmissível (DST), foi encontrada em 7,5%.

FIGURA III

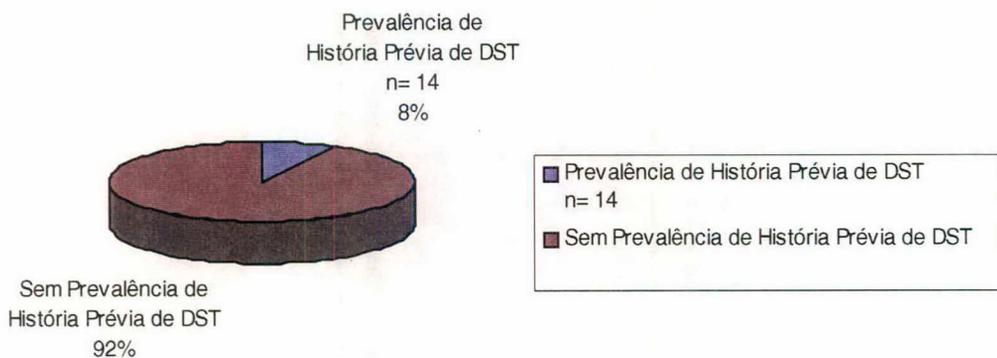


Tabela IIA - Prevalência dos diversos agentes nos indivíduos com cultura positiva.

Chlamydia trachomatis	8 (25,8%)
Stafilococo epidermidis	8 (25,8%)
Ureaplasma urealyticum	5 (16%)
Streptococo viridans	4 (13%)
Escherichia coli	3 (9,67%)
Gardnerella vaginalis	3 (9,67%)
Stafilococo aureus	2 (6,45%)
Pseudomonas aeruginosa	2 (6,45%)
Streptococo β -hemolítico	2 (6,45%)
Streptococo faecalis	1 (3,2%)

Tabela IIB - Culturas Mistas

Streptococo β - hemolítico + Stafilococo epidermidis

Ureaplasma urealyticum + Chlamydia trachomatis + Streptococo viridans

Ureaplasma urealyticum + Stafilococo epidermidis

Escherichia coli + Streptococo viridans + Ureaplasma urealyticum

Tabela III- Análise das variáveis qualitativas do espermograma.

X (Sx

X = média

Sx = desvio padrão

	A1 (n = 14)	A2 (n = 15)	B1 (n = 11)	B2 (n = 12)	C (n = 115)
Motilidade	39,2 ± 20,5	33,5 ± 15,62	50,04 ± 14,46	47,5 ± 14,22	51,7 ± 15,03
Vitalidade	63,3 ± 20,8	67,5 ± 18,15	69,5 ± 16,34	78,7 ± 7,44	76,6 ± 11,42
Morfologia	50,8 ± 15,05	49,1 ± 16,38	45,9 ± 10,44	56,11 ± 16,15	48,4 ± 15,02

Observou-se que a motilidade dos grupos com cultura negativa foi de melhor padrão que dos grupos com cultura positiva.

Observou-se ainda que a vitalidade nos grupos com cultura negativa foi de melhor padrão que dos grupos com cultura positiva. A vitalidade do grupo B1 não diferiu significativamente do grupo C, embora tenha sido de pior padrão que o grupo B2.

Não se observou diferença significativa no padrão de morfologia entre os grupos estudados.

Comparando a média de motilidade dos grupos A1 e A2 com o grupo C, encontramos os seguintes valores de P: $0,05 > p > 0,2$ e $p < 0,01$ respectivamente.

Comparando a média da vitalidade do grupo C com os grupos A1 e A2 os valores de f foram: $f = 3,31$ e $f = 2,52$ respectivamente e entre o grupo B2 e o grupo B1 o valor de f foi 4,8.

Tabela IV - Contagem de espermatozoides por mililitro

	A1 (n = 14)	A2 (n = 17)	B1 (n = 11)	B2 (n = 15)	C (n = 131)
≥ 20 milhões	50%	29,5%	72,5%	40%	37%
≥ 10 e < 20 milhões	21,5%	23,5%	9,5%	0	15,5%
< 10 milhões	28,5%	35%	18%	40%	35%
Azoospermia	0	12%	0	20%	12,5%

Observou-se que a prevalência de normospermia foi maior no grupo B1 e A1.

Tabela V – Prevalência de história prévia de DST por grupo

A1	A2	B1	B2	C
7,1%	5,8%	9%	20%	6,1%

Observou-se que a maior prevalência de DST, ocorreu no grupo com leucospermia sem cultura positiva com outras causas relevantes para presença de leucócitos que não fosse infecção.

Tabela VI - Alterações do espermograma relacionada aos principais agentes bacterianos.

	Leucospermia	Motilidade	Vitalidade	Morfologia
<i>Stafilococo epidermidis</i>	25%	50%	-	100%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	75%	50%	-	75%
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	60%	80%	-	60%
<i>Escherichia coli</i>	-	-	60%	100%

Observou-se que as bactérias que mais estiveram relacionadas com diminuição de formas normais foram o *Stafilococo epidermidis* e a *Escherichia coli*. A alteração da motilidade esteve mais relacionada com a presença de *Ureaplasma urealyticum*. Leucospermia ocorreu mais na presença de *Chlamydia trachomatis*.

TabelaVII - Comparação de volume de ejaculado entre os grupos

	A1	A2	B1	B2	C
Normal	57,2%	82,3%	72,7%	73,3%	84%
Aumentado	14,3%	6%	9%	6,7%	6,5%
Diminuído	28,5%	11,7%	18,3%	20%	9,5 %

A prevalência de volume diminuído foi maior no grupo A, com cultura positiva e leucospermia, por outro lado a prevalência de volume aumentado também foi maior neste grupo.

Resposta terapêutica

Tabela VIII - Ocorrência de gravidez nos indivíduos seguidos ou contatados

A1 (n = 13)	A2 (n = 12)	B1 (n = 8)
23% (3)	25% (4)	0

A ocorrência de gravidez foi semelhante nos grupos com cultura positiva, independente da presença de leucospermia.

Tabela IX - Melhora do espermograma nos indivíduos com seguimento

A1 (n = 6)	A2 (n = 6)	B1 (n = 6)
75% (4)	75% (4)	33% (2)

A melhoria do espermograma ocorreu na mesma frequência nos grupos com cultura positiva. A resposta terapêutica do grupo B1 foi inferior aos outros grupos.

Tabela X - Tipo de antibiótico instituído

Doxiciclina	Macrolídeo	Quinolona
*13	*17	*3
**5(38,5%)	**8(47%)	**1(33%)
***3	***3	***1

* indivíduos com seguimento;

** ocorrência de gravidez e/ou melhoria do espermograma;

*** ocorrência de gravidez.

Observou-se que os indivíduos tratados com macrolídeos tiveram melhor resposta terapêutica.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo se concentra principalmente nas infecções assintomáticas e suas relações com a infertilidade masculina.

Existe uma grande variação de prevalência de cultura positiva nos homens inférteis nas diversas publicações, sendo de 19% à 65%^{1,3,11,17}. O presente estudo a encontrou 16,5% do total do total de indivíduos inférteis analisados.

O *Stafilococo albus epidermidis* tem sido isolado em cultura positivas na prevalência de 2,8 à 86%^{1,3,6,11,17,19}. A *Chamydia trachomatis* teve grande prevalência de positividade em indivíduos sexualmente ativos²¹ e é a causa mais comum de uretrite não gonocócica em homem abaixo de 35 anos¹⁰. Por esse motivo o papel exato deste agente na infertilidade é obscuro.

No presente estudo a pesquisa positiva de *Chlamydia* e *Stafilococo albus epidermidis* ocorreu ambos em 25,8% dos indivíduos com cultura positiva.

O *Ureaplasma* tem sido encontrado em prevalência de 13 à 77% em homens inférteis^{3,4,17}, e a sua presença em homens com sintomas de prostatite foi surpreendentemente inferior em relação à homens assintomáticos segundo um estudo realizado por Berger et al²³. Relacionamos à esse achado o fato de este germe estar presente em homens assintomáticos, em grande parte das vezes.

Nosso estudo encontrou o *Ureaplasma* em 16% dos indivíduos com cultura positiva.

Analisando a presença de cultura positiva no sêmen de homens inférteis em comparação aos com cultura negativa, Merino et al⁶, verificaram diminuição no padrão de motilidade e de vitalidade dos espermatozóides dos primeiros em

relação aos segundos. Riley et al, citado por Figueiredo⁷ discordaram de Merino et al em estudo posterior.

O presente estudo verificou achados semelhantes aos de Merino et al¹⁶.

A razão para a ocorrência desse evento tem sido atribuída às alterações bioquímicas que ocorrem no sêmen na vigência de infecção^{9,10}, presença de leucócitos¹⁷ ou anticorpos anti-espermatozóides¹¹.

Berger et Al¹⁷, demonstraram que os maiores preditores do insucesso do teste de penetração em ovos de hamster (SPA) foram o número de bactérias total e o número de leucócitos presentes no sêmen. Na mesma publicação, demonstraram não ser a presença de bactérias, proporcional ao número de leucócitos.

A razão para associação de leucospermia e diminuição do padrão do espermograma, tem sido atribuído ao rompimento da barreira hematotesticular associado à presença de infecção e conseqüente aparecimento de anticorpos antiespermatozóides promovendo aglutinação e prejudicando a motilidade^{7,11}.

Não encontramos a associação de leucospermia como fator agravante no padrão de motilidade, pois no universo de indivíduos com cultura positiva a presença e a ausência de leucospermia não afetou a motilidade.

O aumento de formas anormais associada à presença de infecção foi encontrada por Balmelli et al¹⁵ e Berger et al¹⁷. Merino et al⁶ não encontraram diferença no padrão de morfologia entre indivíduos com cultura positiva e negativa.

A explicação para ocorrência desse evento foi alteração na tonicidade do meio seminal e alterações no processo de maturação das células germinativas associadas à infecção^{7,17}. Nossos achados são concordantes com os de Merino et al⁶, onde o padrão de formas normais não é inferior nos indivíduos com cultura positiva.

Merino et al⁶ encontraram diminuição do volume do ejaculado em indivíduos com cultura positiva em relação aos com cultura negativa. Pedrón et al¹⁸ verificaram que a prevalência de cultura positiva em 300 indivíduos com volume aumentado foi de 2,6%, por outro lado, Bollack et al citado por Figueiredo⁷, encontrou aumento do volume de ejaculado em indivíduos infectados.

Encontramos maior prevalência de volume diminuído no grupo com cultura positiva e com leucospermia, por outro lado a prevalência de volume aumentado também foi superior nesse grupo. Esses achados podem refletir alterações inflamatórias associado à presença de componente infeccioso⁷. No entanto, devido a limitação numérica desse grupo, não podemos aferir essa responsabilidade ao componente inflamatório.

Hellstron et al²², estudando a prevalência de sorologia positiva para *Chlamydia* em homens com padrão normal e anormal de sêmen respectivamente, não encontraram diferença de prevalência entre os dois grupos.

Bennet et al²³ não constataram ser a piospermia um bom preditor de infecção por *Chlamydia* e *Ureaplasma* em homens inférteis. Gnarpe et al⁴ após lavagem de espermatozóides encontrou *Ureaplasma urealyticum* crescendo no interior dos espermatozóides, e não no líquido sobrenadante. Posteriormente outros autores justificaram esse fato pela responsabilidade de alteração de motilidade nos indivíduos com pesquisa positiva para esse agente^{7,9,10}.

Encontramos alta prevalência de diminuição de motilidade, em indivíduos com pesquisa positiva de *Ureaplasma*.

Constatamos alta prevalência de leucospermia em pacientes com positividade para *Chlamydia* e *Ureaplasma*, no entanto, como a população foi composta de indivíduos inférteis¹⁰, e a literatura tem demonstrado alta

prevalência de positividade para esses agentes em indivíduos férteis, não podemos concluir a importância do papel desses agentes na infertilidade masculina.

Barrionovo et al², estudaram a prevalência de *Stafilococo albus epidermides* em homens com cultura positiva e fertilidade comprovada, e encontrou positividade em 51% do total, e ao compará-lo com indivíduos com cultura negativa para esse agente verificou que a motilidade era normal em apenas 58%.

Yamasaki¹ demonstrou prevalência de cultura positiva para *Stafilococo albus epidermides*, e observou alterações importantes no espermograma, na deferentografia, e na biópsia prostática de indivíduos com positividade para esse agente, verificando melhora significativa após tratamento e eliminação do germe.

Esses achados, sugeriram que esse agente até então considerado saprófita atuaria como agente patogênico concomitante para as alterações referidas.

Toth et al³ não encontraram diferença de prevalência desse agente entre inférteis e controles.

Verificamos alterações no padrão de morfologia e motilidade nos indivíduos que tinham cultura positiva para *Stafilococo albus epidermides*.

Esses achados deixam dúvida, a respeito da existência de outros agentes como *Chlamydia e Ureaplasma ou Micoplasma* que sejam responsáveis por tais alterações.

A *Escherichia coli* tem sido relacionada com alteração de vitalidade e motilidade em culturas positivas⁷.

Verificamos alterações de morfologia e vitalidade significativos na presença de *Escherichia coli*.

Berger et al¹⁷, encontrou a associação de leucospermia e fagositose de espermatozóides, no entanto, não demonstrou-se tal fato seria responsável pela diminuição na contagem de espermatozóides.

A literatura não destaca a presença de componente infeccioso, como responsável pela diminuição do número de espermatozóides, salvo, se existir obstrução canalicular evidente, ou sequela pós caxumba^{12,13}.

Verificamos que a prevalência de normospermia nos grupos com cultura positiva não foi inferior aos com cultura negativa.

Na avaliação da resposta terapêutica dos indivíduos com infecção assintomática, existem dificuldades, visto a escassez de parâmetros para estudos prospectivos e randomizados.

A brevidade da terapia antibiótica tem sido preferencial às terapias longas⁹, como prevenção de danos na espermatogênese.

Barleta et al⁸ perceberam que a terapêutica antibiótica com quinolona de segunda geração durante sete dias melhorava o padrão de morfologia e motilidade do espermograma, num seguimento de até 30 dias, sugerindo efeito benéfico do curto tempo de uso de antibiótico no tratamento de infertilidade associada à infecção.

Gepzoff et al citado por Figueredo⁷ verificou após tratamento de prostatite crônica, a ocorrência de gravidez após dois anos de seguimento.

Hellstron et al²² obtiveram um padrão de gravidez de 50% após tratamento com antibiótico e esteróide de indivíduos com infecção seminal associado à componente imunológico.

Quesada²⁷ et al verificou padrão de ocorrência de gravidez de 24% após tratamento antibiótico em indivíduos inférteis com cultura positiva.

Merino et al²⁶, utilizando esquema com sulfametoxazol 800 mg, trimetopim 160 mg duas vezes ao dia em um grupo de indivíduos inférteis, e

outros grupos que recebiam ciprofloxacim 250 mg, duas vezes ao dia e placebo respectivamente não observou diferença do sucesso terapêutico entre os grupos, no que diz respeito a qualidade do espermograma.

Taymor et al, citado por Bergger⁹, observou que o uso de tetraciclina 2 g para casais com cultura positiva para *Ureaplasma*, a ocorrência de gravidez em 42% dos indivíduos dos tratados, em comparação com 25% nos indivíduos com placeboterapia. Bergger et al⁹ observou que após o tratamento com doxiciclina durante 14 dias, as gestações ocorriam no primeiro mês após o tratamento, sugerindo o efeito benéfico à curto prazo da instituição de antibióticoterapia.

Observamos maior ocorrência de respostas positivas nos indivíduos tratados com macrolídeos em relação aos outros tratamentos. No entanto não podemos considerar este achado de maneira significativa visto a limitação numérica do nosso grupo.

Verificamos que no grupo A1 e A2 a ocorrência de padrão de 23% e 25% respectivamente, portanto não existindo diferença no grupo com e sem leucospermia.

No grupo com leucospermia e cultura negativa com uso de antibiótico a melhoria do espermograma ocorreu em 33% dos indivíduos seguidos embora não tenha ocorrido gravidez.

Esse fato nos despertou questionamento no que diz respeito ao valor do tratamento empírico de antibiótico nesses indivíduos e a existência de outros fatores que justifiquem a presença de leucospermia nesses indivíduos.

6. CONCLUSÃO

A prevalência de cultura positiva associada à infertilidade masculina nos indivíduos estudados foi de 16,5%.

A presença de cultura positiva esteve relacionada com diminuição do padrão de motilidade progressiva e vitalidade em relação à cultura negativa. Não se observou alterações referentes ao percentual de formas normais entre os grupos, de maneira estatisticamente significativa. A presença de leucospermia não esteve relacionada com piora dos parâmetros qualitativos do espermograma entre os indivíduos com cultura positiva comprovada ou suspeitada. O padrão de contagem de espermatozóides por mililitro não esteve alterado na presença de cultura positiva.

Os agentes infecciosos que mais estiveram relacionados com alterações no espermograma, foram *Escherichia Coli*, *Stafilococco albus epidermidis* *Ureaplasma urealyticum* e *Chamydia thrachomatis*. Os dois primeiros relacionados com alteração importante de morfologia, o terceiro com alteração de motilidade e o último com presença de leucospermia.

A resposta terapêutica dos indivíduos com cultura positiva foi de 24% com relação à ocorrência de gravidez. As gestações ocorreram num período de 6 meses à dois anos após a instituição de antibióticos. A melhora do padrão de espermograma, nos caracteres qualitativos, ocorreu em 75 % dos indivíduos com cultura positiva acompanhados. A presença de leucospermia nos

indivíduos com cultura positiva não prejudicou a resposta terapêutica. Nos indivíduos que foram tratados empiricamente na suspeita de infecção a resposta terapêutica não foi satisfatória.

Embora o componente infeccioso não seja sempre o responsável, em se tratando de infertilidade masculina, ele pode atuar como agente adjuvante para permanência do quadro de infertilidade. Portanto é indispensável sua investigação na rotina de infertilidade masculina.

7. REFERÊNCIAS

1. Yamasaki, R. Infecção das glândulas anexas e infertilidade. J. Br. Urol 1980; 6 (4) : 295 - 300.
2. Fowler JE Jr., Mariano M. Difficulties in quantitating the contribution of urethral bacteria to prostatic fluid and seminal fluid cultures. J Urol 1984; 132 (3): 471 - 73.
3. Toth AT, Lesser M L. Assymptomatic bacteriospermia in fertile and infertile men. Fertil Steril 1981; 36 (1) : 88 - 91.
4. Gnarpe H, Friberg J. Mycoplasma and human reproductive failure. Am J Obst Gynecol 1972; 114 (6) : 727 - 31.
5. Simra Z, Soffter Y, Pansky M. Prevalence of genital *Chlamydie* and *Mycoplasma* infection in couples attending a male infertility clinic. Eur J Epidemiol 1994; 10 (1) : 69 - 73.
6. Merino G, Carranza Lira S, Murrieta S, Rodrigues, Cuevas E, Morán C. Bacterial infection and semen characteristics in infertile men. Arch Androl 1995; 35 (1) 43 - 7.
7. Figueredo Filho AM. Infecções genitais e esterilidade masculina. An Paul Med Cir 1981; 108 (2) 01 - 12.
8. Barletta D, Monzani F, Gasperi M, Caraccio N, Maccanti O, Bellitti P, et al. Efficacy of enoxacin in the treatment of prostatitisvesiculitis : its absence of toxicity on spermatogenesis. Presse Med 1995; 24 (22) : 2025 - 7.

9. Berger RE, Rothman I. Infections and Infertility : Significance and Treatment . In : Whitehead D, Nagler H, Management of Impotence and Infertility. Philadéfia : IB Lippincott; 1994. P. 355 - 79.
10. Bar-Chamas N, Goluboff E, Fisch H. Infection and pyospermia in male infertility. Is it really a problem?. Urol Clin North Am 1994; 21 (3) : 469 - 75.
11. Ekwere PD. Immunological infertility among nigerian men: incidence of circulating antisperm auto-antibodies and some clinical observations: a preliminary report. Br J Urol 1995; 76 (3) 366 - 70.
12. Hellerstein DK, Lipshultz L.I. Infertilidade Masculina. In: Jarrel J.F., McGregor JA. Tratado de Ginecologia. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1996. P 330 - 46.
13. Speroff F L, Glass RH, Kase NG. Infertilidade Masculina In: Sebastião Jr Helio. Endocrinologia Ginecologia Clínica e Infertilidade. 4ª ed. Bela Vista S.P.: Manole; 1991 p 661 - 82.
14. Erpenpach KHJ. Systemic treatment with Interferon 2B: na efective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. J. Urol 1991; 146 (1) : 54 - 56.
15. Balmelli T, Stamm J, Dolina Giudici M, Pedduzzi R, Piffaretti Yanez A, Balerna M. Bacterioides Ureolyticus in Men Consulting for Infertility. Andrologia 1994; 26 (1) : 35 - 8.
16. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J, Wallace DMA. The diagnosis of unilateral testicular obstruction in subfertile males. Br J Urol 1982; 54 (6): 774 - 79.
17. Berger RE, Karpp LE, Williamson RA, Koehler J, Moore DE, Holmes King K. The relationship of pyospermia and seminal fluid bacteriology to sperm

- function as reflected in the sperm penetration assay. *fertil and steril* 1982; 37 (4) : 557 - 64.
18. Pedrón RS, Pérez M. Estudio del semen en pacientes infértiles com volumen ejaculado aumentado. *Rev. Cubana End* 1990; 1 (1) : 59 - 65.
19. Barrionovo N , Matheus M, Sala MA, Franceschini AS. Influência da infecção genital por germes aeróbios sobre os parâmetros do sêmen humano em indivíduos de fertilidade comprovada. *J Br Ginec* 1986; 96 (6) : 279 - 84.
20. Bemett A H, Hipp SS, Alford LM . Pyosemia and Carriage of *Chlamídia* and *Ureaplasma* in infertile men. *J Urol* 1982; 128 (1): 54 - 56.
21. Karam GH, Martin DH, Flotte TR, Bonnarens FO, Joseph Jr, Mroczkowski TF, Johnson W. Assyntomatic *Chlamydia trachomatis* infections among sexually active men. *J Infect Dis* 1986; 154 (5) : 900 -05.
22. Hellstrom WJG, Schachter J., Swut RL, McCLURE RD. Is there a role for *Chlamydia trachomatis* and genital *Mycoplasma* in male infertility? *Fertil Steril* 1987; 48 (2) : 337 - 39.
23. Berger RE, Kriger JN, Kessle RD, Treton RC, Close C, Homes KK et al. Case-control study of men with suspected chronic idiopathic prostatitis. *J Urol* 1989; 141 (2) : 328 - 31.
24. World Health Organization: Who laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction Cambridge University, Press Concern 1992.
25. Piva S. Espermograma, análises e técnicas. 6ª ed. São Paulo: Santos; 1985.
26. Merino G, Carranza-Lira S; Infection and male infertility effect of different antibiotic regimens on semen quality. *Arch Androl*; 35 (3):209-12.
27. Quesada EM, Dukes CD, Deen GH, Franklin RR. Genital Infection and sperm agglutination antibodies in infertile men. *J. Urol* 1968; 99(1): 106-8.

RESUMO

Com o objetivo de avaliar o papel do componente infeccioso na infertilidade masculina, foi realizado estudo retrospectivo transversal dos pacientes masculinos inférteis cadastrados no Ultralitho Centro Médico em Florianópolis, SC, no período de 01/01/90 à 02/03/98. Os indivíduos foram divididos em grupos de acordo com presença de cultura positiva ou leucospermia.

A prevalência de cultura positiva no sêmen dos homens estudados foi de 16,5%.

Verificamos diminuição de motilidade e vitalidade dos espermatozóides nas amostras com cultura positiva. No grupo de indivíduos com cultura positiva comprovada ou suspeitada presença de leucospermia não esteve relacionado com o decréscimo do padrão de motilidade do espermograma.

Os microorganismos mais prevalentes foram a *Chlamydia thrachomatis*, *Estafilococo albus espidermides* e *Ureaplasma urealyticum*. A motilidade esteve significativamente prejudicada na presença de *Ureaplasma*. O percentual de formas ovais esteve prejudicada significativamente na presença de *Stafilococo albus epidermidis* e *Escherichia coli*. A *Chlamydia* esteve relacionada com grande prevalência de leucospermia.

Após antibióticoterapia a ocorrência de grávidas nos indivíduos com cultura positiva seguidos foi de 24% e a melhoria de espermograma foi 75%. A

presença de leucospermia não esteve relacionada com o prejuízo da resposta terapêutica em indivíduos com cultura positiva. No indivíduos que se utilizou macrolídeos a resposta terapêutica foi superior aos indivíduos tratados com doxiciclina ou quinolonas, embora essa diferença não seja significativa devido a limitação numérica do nosso grupo. O uso empírico de antibióticos nos indivíduos com cultura negativa mas com leucospermia não se acompanhou de resposta terapêutica significativa.

Concluimos que o componente infeccioso pode atuar como adjuvante na infertilidade masculina, sendo portanto necessário a sua investigação no homem infértil.

SUMMARY

The purpose of this study was to understand the role of infection component in male infertility, was accomplished an cross-sectional retrospective study in male patients with history of infertility registred in Ultralitho Medicine Center, in Florianópolis-SC,in period among 01/01/90 and 02/03/98The men studied, was divided in groups, conformity the presence of positive cultures and leucocytospermia.

The prevalence of positive cultures in semen samples,in men studied was 16,5%..

The microorganisms that had higher prevalence in seminal samples was *Chlamydia trachomatis* *Stafilococo albus epidermidis* and *Ureaplasma urealyticum*. The motility of the espermatozoa, had poor quality in presence of *Ureaplasma* . The number of oval forms was lesser when *Stafilococo albus epidermides* and *Escherichia coli* was present.Greath prevalence of leucocytospermia was find when *Chlamydia* was present.

After treatment with antibiotic the men with positive cultures, the pregnancies ocorred in 24% of the cases,,improvement of the semen quality rate, ocorred in 75% of cases. .The presence of leucocytospermia didn't prejudic therapy sucess in men with positive culture.The men, that utilized macrolides had more sucess terapeutico than those treated with doxycycline or quinolone, but didn't significant different. The empiric utilization of antibiotics

in those men with negative cultures but with leucocytospermia, didn't have significant improved..

This results suggests that infection component can behave in stay of male infertility, therefore is necessary, its investigation in infertile man..

**TCC
UFSC
CM
0360**

N.Cham. TCC UFSC CM 0360
Autor: Marquardt, Ruy Car
Titulo: O papel do componente infeccioso



972804396

Ac. 253512

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM