



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO INFANTIL
MESTRADO EM TOCOGINECOLOGIA**

LEOCÁCIO VENICIUS DE SOUSA BARROSO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SEXUAL E REPRODUTIVA DE
HOMENS EM HEMODIÁLISE E TRANSPLANTADOS RENAIIS
(ESTUDO PILOTO)**

FORTALEZA

2007

LEOCÁCIO VENICÍUS DE SOUSA BARROSO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SEXUAL E REPRODUTIVA DE
HOMENS EM HEMODIÁLISE E TRANSPLANTADOS RENAIIS
(ESTUDO PILOTO)**

Dissertação submetida a Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros

FORTALEZA

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca de Ciências da Saúde
da Universidade Federal do Ceará
©reprodução autorizada pelo autor

B285a Barroso, Leocácio Venicius de Sousa

Avaliação da função sexual e reprodutiva de homens em
hemodiálise e transplantados renais (Estudo Piloto) / Leocácio
Venicius de Sousa Barroso. 2007.

147 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina, Fortaleza, 2007.

1. Disfunção Sexual Fisiológica. 2. Fertilidade.
3. Uremia. 4. Transplante de Rim. I. Medeiros, Francisco das
Chagas (orient.). II. Título.

CDD 616.692

LEOCÁCIO VENICÍUS DE SOUSA BARROSO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SEXUAL E REPRODUTIVA DE HOMENS EM
HEMODIÁLISE E TRANSPLANTADOS RENAIIS**

(Estudo Piloto)

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Lúcio Flavio Gonzaga Silva
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof^a. Dr^a. Maria Angelina da Silva Medeiros
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado a graça de ter saúde e vocação para exercer esta profissão maravilhosa que é a Medicina.

Aos meus pais por serem os responsáveis pela minha existência e por terem me dado amor, carinho e apoio em todos os momentos da minha vida.

A minha esposa, Verônica, por toda a paciência, apoio, amor e capacidade de preencher os espaços vazios deixados pela minha ausência, sabendo conduzir tão bem a educação dos nossos filhos.

Aos meus filhos, ainda pequenos, mas ressentidos pelo pouco tempo dedicado a eles.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Dr. Medeiros, por toda sua dedicação ao ensino e paciência nas orientações mais diversas.

A Prof. Dra. Angelina, pelas acolhidas e execução do trabalhoso estudo dos exames de espermograma e testes de função espermática.

Ao Dr. Vagnaldo Fachine, por ter aceito prontamente participar deste estudo, colaborando, com toda competência e humildade, com a realização da análise estatística.

Ao Prof. Dr. Lúcio Flávio, por ter aceito prontamente participar da banca examinadora desta tese.

A Prof. Dra. Silvia Bonfim, por ter contribuído de forma importante para a prova de qualificação.

Ao Prof. Dr. Eugênio Pacelli, por conduzir com entusiasmo a Coordenação do Curso de Pós-graduação em Tocoginecologia da UFC.

Aos estudantes de Medicina, Augusto Cesar, Eduardo, Nairton e Hidelbrando Filho, brilhantes futuros médicos, pela contribuição fundamental para o andamento desta dissertação.

A toda a equipe do Laboratório de Análises Clínicas do HUWC.

Ao Prof. Daniel Castro, pela realização das ultrasonografias de bolsa escrotal.

Ao Dr. Nogueira, pela realização das termografias de bolsa escrotal.

Ao Prof. Dr. Ariel Scafuri, pelo incentivo e ajuda inicial nesta longa caminhada.

Ao casal Gerson Monteiro & Cristiane Rocha que gentilmente me presentearam com a versão do Abstract.

A todos que fazem parte da equipe de Transplante Renal do HUWC.

A Sra. Rosane Costa, Bibliotecária da Faculdade de Medicina da UFC pela confecção da ficha catalográfica e normatização desta dissertação.

A todos os pacientes que concordaram em participar desta pesquisa.

A todas as secretárias do Departamento de Medicina Materno-Infantil, Gracilene, Iranilde, Mônica, Irlândia e Irilândia, pela tolerância e paciência.

A todos os outros não citados, mas, que de alguma forma contribuíram ou ajudaram direta ou indiretamente na realização da pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS
LISTA DE FIGURAS
LISTA DE QUADROS
LISTA DE TABELAS

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Disfunção erétil	21
1.2	Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal na insuficiência renal crônica	27
1.3	Infertilidade e transplante	29
1.4	Testes de função espermática	34
1.4.1	Teste hipo-osmótico.....	35
1.4.2	Capacitação espermática.....	36
1.4.3	Teste de estabilização da cromatina nuclear.....	37
1.5	Imunossupressão	41
1.6	Transplante renal	44
2	OBJETIVOS	48
2.1	Objetivo Geral	48
2.2	Objetivos Específicos	48
3	METODOLOGIA	50
3.1	Pacientes, material e métodos	50
3.1.1	Pacientes.....	50
3.1.1.1	Critérios de inclusão.....	51
3.1.1.2	Critérios de exclusão.....	51
3.1.2	Métodos.....	51
3.1.2.1	Obtenção das amostras.....	51
3.1.2.2	Avaliação do sêmen (Espermocitograma).....	53
3.1.2.2.1	Análise macroscópica - parâmetros físicos.....	53
3.1.2.2.1.1	Coagulação.....	53

3.1.2.2.1.2	Liquefação.....	54
3.1.2.2.1.3	Volume.....	54
3.1.2.2.1.4	Viscosidade.....	54
3.1.2.2.1.5	Cor.....	55
3.1.2.2.1.6	Odor.....	55
3.1.2.2.1.7	pH.....	55
3.1.2.2.2	Análise microscópica.....	55
3.1.2.2.2.1	Concentração.....	56
3.1.2.2.2.2.1	Motilidade e progressão direcional.....	58
3.1.2.2.2.2.2	Vitalidade.....	58
3.1.2.2.2.2.3	Morfologia.....	60
3.1.2.3	Testes de função espermática.....	63
3.1.2.3.1	Avaliação da estabilidade da cromatina nuclear espermática.....	63
3.1.2.3.2	Teste hipo-osmótico.....	63
3.1.2.3.3	Capacitação espermática.....	64
3.1.2.4	Questionário de avaliação da função sexual.....	64
3.1.2.5	Análise estatística.....	65
3.1.3	Material.....	68
3.2	Questões éticas.....	70
4	RESULTADOS.....	72
4.1	Resultados de dados epidemiológicos e fatores de risco.....	72
4.2	Resultados da avaliação da função sexual.....	77
4.3	Resultados da avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada.....	86
4.4	Resultados da avaliação do espermograma e das provas de função espermática.....	89
5	DISCUSSÃO.....	103
6	CONCLUSÃO.....	120
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	122
ANEXOS.....		136

LISTA DE FIGURAS

1A	Câmara de Makler.....	57
1B	Representação gráfica da câmara de Makler.....	57
2	Técnica para o preparo do esfregaço para avaliação da vitalidade espermática.....	59
3	Técnica para o preparo do esfregaço do sêmen.....	62
4	Concentração sérica de colesterol total mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	74
5	Concentração sérica de LDL mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	74
6	Concentração sérica de HDL mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	75
7	Concentração sérica de triglicérides mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	75
8	Concentração sérica de uréia mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	76
9	Concentração sérica de creatinina mensurada nos grupos hemodiálise e transplante	76
10	Escores do componente função erétil verificados aos grupos controle, hemodiálise e transplante.....	77
11	Escores do componente função orgástica relativo nos grupos controle, hemodiálise e transplante.....	78
12	Escores do componente função desejo sexual verificados nos grupos controle, hemodiálise e transplante.....	79
13	Escores do componente satisfação com a relação sexual referentes aos grupos controle, hemodiálise e transplante.....	80

14	Escores do componente satisfação com a vida sexual verificados nos grupos controle, hemodiálise e transplante.....	81
15	Grau de disfunção erétil relativo aos grupos controle, hemodiálise e transplante.....	83
16	Diagrama de dispersão do componente desejo sexual em função da concentração de testosterona referente ao grupo hemodiálise.....	84
17	Diagrama de dispersão do componente desejo sexual em função da concentração de testosterona referente ao grupo transplante.....	84
18	Diagrama de dispersão do componente função erétil em função da concentração de testosterona referente ao grupo hemodiálise.....	85
19	Diagrama de dispersão do componente função erétil em função da concentração de testosterona referente ao grupo transplante.....	86
20	Concentração sérica de prolactina mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	87
21	Concentração sérica de testosterona mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	88
22	Concentração sérica de FSH mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	88
23	Concentração sérica de LH mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	89
24	Volume do esperma, em ml, mensurado nos grupos hemodiálise e transplante.....	90
25	Mensuração do pH no esperma dos pacientes nos grupos hemodiálise e transplante.....	90
26	Concentração de espermatozóides mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	91
27	Avaliação da motilidade progressiva dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante.....	91
28	Avaliação da vitalidade dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante.....	92

29	Avaliação da morfologia dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante.....	92
30	Avaliação da estabilidade da cromatina nuclear dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante.....	93
31	Avaliação da estabilidade da membrana dos espermatozóides no grupo hemodiálise e transplante.....	93
32	Concentração de espermatozóides pós-capacitação mensurada nos grupos hemodiálise e transplante.....	94
33	Avaliação da motilidade progressiva pós-capacitação nos grupos hemodiálise e transplante, definida como o percentual de espermatozóides.....	94

LISTA DE QUADROS

1	Valores normais de acordo com Organização Mundial de saúde, 1999.....	57
----------	---	-----------

LISTA DE TABELAS

1	Características dos pacientes.....	73
2	Escores dos componentes da função sexual masculina verificados nos grupos controle, hemodiálise e transplante.....	82
3	Grau de disfunção erétil relativo aos grupos controle, hemodiálise e transplante.....	83
4	Variações do volume (V) do esperma verificada nos grupos hemodiálise e transplante.....	95
5	Variações da concentração (C) de espermatozóides verificadas nos grupos hemodiálise e transplante.....	96
6	Ocorrência de azoospermia nos grupos hemodiálise e transplante.....	96
7	Grau de motilidade dos espermatozóides, observado nos grupos hemodiálise e transplante.....	97
8	Avaliação da vitalidade dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante.....	98
9	Avaliação da morfologia dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante.....	98
10	Avaliação da estabilidade da cromatina nuclear dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante.....	99
11	Avaliação da estabilidade da membrana dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante.....	100
12	Variações da concentração (C) de espermatozóides pós-capacitação verificadas nos grupos hemodiálise e transplante.....	100
13	Grau de motilidade dos espermatozóides pós-capacitação observado nos grupos hemodiálise e transplante.....	101

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS:	Síndrome da imunodeficiência adquirida
AxSYM:	Baseado na tecnologia de Imunoensaio Enzimático por Micropartículas
AZA:	Azatioprina
CPDHR:	Centro de Pesquisas em Doenças Hepato Renais
CsA:	Ciclosporina A
DE:	Disfunção erétil
DM:	Diabetes mellitus
DNA:	Ácido desoxirribonucléico
DTT:	Ditiotreitol
FIV:	Fertilização in vitro
FSH:	Hormônio folículo estimulante
GnRH:	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
HAS:	Hipertensão arterial sistêmica
HCG:	Gonadotrofina coriônica humana
HDL:	Lipoproteína de alta densidade
HLA:	Antígenos de histocompatibilidade
HOST:	Teste do edema hiposmótico
HUWC:	Hospital universitário Walter cantídio
ICSI:	Injeção intra citoplasmática de espermatozoides
IRC:	Insuficiência renal crônica
LH:	Hormônio Luteinizante
MMF:	Micofenolato mofetil
SHBG:	Globulina ligadora de hormônios sexuais
OMS:	Organização Mundial de Saúde
SCSA:	Ensaio da matriz nuclear espermática
SDS:	Solução de dodecil sulfato de sódio
TAC:	Tacrolimus
TUNEL:	Testes para detecção direta de fragmentação do DNA espermático

RESUMO

Temos por objetivo avaliar a função sexual e testicular (endócrina e espermática) de homens em hemodiálise e transplantados renais. O estudo compreende 22 pacientes renais crônicos em hemodiálise e 21 pacientes transplantados renais acompanhados no ambulatório de pré e pós-transplante do Hospital Universitário Walter Cantídio, UFC. Os pacientes foram submetidos a anamnese, exame físico e avaliados através de questionário de avaliação sexual. A avaliação endócrina foi feita através dos seguintes hormônios: FSH, LH, Prolactina e Testosterona. Análise seminal (espermograma) e testes de função espermática (teste hipo-osmótico, teste de estabilização da cromatina nuclear e swim-up) foram realizados. As medianas dos escores dos grupos controle, hemodiálise, transplante, foram, respectivamente, na função erétil 29/27, 5/28; função orgástica 10/10/10, função desejo sexual 10/8/9, satisfação com a relação sexual 13/11/12, satisfação com a vida sexual 10/10/9, evidenciando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, exceto no componente desejo sexual em que o grupo hemodiálise foi maior que o controle ($P = 0,0004$). As medianas das concentrações hormonais, no grupo hemodiálise e transplante, foram, respectivamente, prolactina 17,27/11,4; testosterona 5,25/4,78; FSH 3,65/4,11; LH 7,02/5,9; não sendo constatada diferença estatisticamente significativa, exceto pelas dosagens de prolactina que foram maiores no grupo hemodiálise ($P = 0,0035$). As médias e desvio-padrão dos parâmetros seminais e testes de função espermática nos grupos hemodiálise e transplante, foram respectivamente, volume $1,86 \pm 0,85/3 \pm 1,9$; pH $8 \pm 0/8,14 \pm 0,24$; concentração $25,57 \pm 25,7/36,6 \pm 37,5$; motilidade progressiva $30,29 \pm 27,5/33 \pm 9,67$; vitalidade $40 \pm 16,7/52 \pm 12,2$; morfologia $10,14 \pm 6,39/13,67 \pm 11,02$; estabilidade da cromatina nuclear (estável) $80 \pm 2,16/82 \pm 3,9$; estabilidade da membrana espermática $59,71 \pm 4,61/58,5 \pm 4,76$; motilidade progressiva pós-capacitação $48,8 \pm 25,19/40,33 \pm 16,02$; concentração pós-capacitação $3,42 \pm 3,7/7,67 \pm 4,18$; evidenciando que não houve diferença estatisticamente significativa. Conclui-se que o transplante renal não melhora a função sexual dos pacientes renais crônicos em hemodiálise. Houve pouca alteração do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, em ambos os grupos estudados, porém houve melhora dos níveis de prolactina sérica no grupo transplantado. Não há melhora dos parâmetros do espermograma padrão com o transplante renal, porém houve pouca alteração nas provas de função renal, em ambos os grupos, o que sugere boa previsão de fertilidade neste grupo de pacientes estudados.

Palavras chave: Disfunção sexual fisiológica; Fertilidade; Uremia; Transplante renal.

ABSTRACT

Our goal is to evaluate the sexual and testicular (endocrine and spermatogenic) functions on men submitted to hemodialysis and kidney transplants. Our study is based on 22 patients with chronic kidney disease during hemodialysis and 21 kidney transplanted patients attended on a first aid station special for those cases of previous and post transplant at the Hospital Universitário Walter Cantídio, UFC. The patients were submitted to anamnesis, physical exams and evaluated through a questionnaire about sexual performance. The endocrine evaluation was made considering the following hormones: FSH, LH, Prolactin and Testosterone. Semen analysis (spermogram) and sperm functional tests (hypo-osmotic test, nuclear chromatin stabilization test and swim-up test) were made. The median scores of the control, hemodialysis and transplant group were respectively: at erectile function 29/27,5/28, at orgasmic function 10/10/10, at sexual desire function 10/8/9, at intercourse satisfaction 13/11/12, at satisfaction related to sexual life 10/10/9 proving that there was no significant statistical difference between the groups — excepting the sexual desire component in which the hemodialysis group was bigger than the control group ($P = 0.0004$). The hormones concentration averages in the hemodialysis and transplant group were respectively: prolactin 17,27/11,4; testosterone 5,25/4,78; FSH 3,65/4,11; LH 7,02/5,9 and it was not verified any significant statistical difference — excepting the prolactin levels that were higher in the hemodialysis group ($P = 0,0035$). The average and standard deviation from the semen parameter and sperm functional tests on the hemodialysis and transplant group were respectively: volume $1,86 \pm 0,85 / 3 \pm 1,9$; pH $8 \pm 0,8 / 8,14 \pm 0,24$; concentration $25,57 \pm 25,7 / 36,6 \pm 37,5$; progressive motility $30,29 \pm 27,5 / 33 \pm 9,67$; vitality $40 \pm 16,7 / 52 \pm 12,2$; morphology $10,14 \pm 6,39 / 13,67 \pm 11,02$; stability of nuclear chromatin (stable) $80 \pm 2,16 / 82 \pm 3,9$; stability of the sperm membrane $59,71 \pm 4,61 / 58,5 \pm 4,76$; progressive motility after capacitation $48,8 \pm 25,19 / 40,33 \pm 16,02$; concentration after capacitation $3,42 \pm 3,77 / 7,67 \pm 4,18$ showing that there was no significant statistical difference. Thus, we can conclude that kidney transplants do not improve the sexual function of patients with chronic kidney disease submitted to hemodialysis. The alteration in hypothalamus-hypophysis-gonad was not significant in both groups studied. However, there was an improvement of the seric prolactin levels on the transplanted group. There was no improvement of the standard spermogram parameter related to kidney transplant, but it was observed a slight alteration concerning the sperm functional tests in both groups that suggests a good forecast of fertility in the group of patients studied.

Key-words: Physiologic sexual dysfunction; Fertility; Uremia; Kidney transplant.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O rim apresenta um número importante de funções fisiológicas e hormonais. Tem papel central na manutenção da homeostasia como também na regulação do volume extracelular e pressão sanguínea. Está envolvido ainda na eritropoiese e metabolismo medular, e naturalmente na excreção de nitrogênio e produtos derivados do metabolismo (NOVICK *et al.*, 2005).

A perda de sua função, ou insuficiência renal promove complicações que podem levar o indivíduo ao óbito ou a problemas em órgãos alvo. A insuficiência renal crônica é a perda irreversível da função renal. Pode se desenvolver insidiosamente, e freqüentemente os pacientes não sabem que estão com o problema até que se submetem a exames laboratoriais motivados por rotina ou sintomas clínicos como fadiga, distúrbios do sono, náuseas e vômitos (NOVICK *et al.*, 2005). Uremia é uma síndrome associada a muitos dos distúrbios metabólicos que ocorrem e um deles é a disfunção gonadal. Portanto a Infertilidade, disfunção sexual e diminuição da libido são bem reconhecidas em homens urêmicos (LIM AND FANG, 1975).

A doença renal crônica é silenciosa e só no Brasil atinge 2 milhões de pessoas. Cerca de 60% delas não sabem que sofrem da doença e quando descobrem a função renal não pode ser mais recuperada. Com isso a fila da hemodíálise cresce a cada ano. Estima-se que em 2010 mais de 125 mil pessoas

estejam submetidos a esta terapia (diálise) (KIRSZTAJN *et al.*, 2007).

Mundialmente cerca de 1,5 milhão de pessoas estão sobrevivendo através de hemodiálise ou transplante renal. Este número deve dobrar nos próximos 10 anos. O custo cumulativo global para diálise e transplantes para a próxima década deve exceder US\$ 1 trilhão. Estes custos podem prejudicar os orçamentos para a Saúde Pública em países desenvolvidos. Os países menos desenvolvidos ou em desenvolvimento simplesmente não conseguirão cobrir os custos para tratar adequadamente os doentes renais. No Brasil a diálise custa por ano R\$ 2 bilhões, o que representa cerca de 13% do orçamento da Saúde (Sociedade Brasileira de Nefrologia, 2006).

É referido que aproximadamente metade dos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) tem diminuição da libido e disfunção erétil associado a anormalidades na espermatogênese e síntese de testosterona (AKBARI *et al.*, 2003). A IRC (seus eventos patológicos) no período que precede o transplante renal conduz a conseqüências deletérias sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Em homens urêmicos existe um impedimento da função normal das células germinativas e de Leydig, uma anormalidade da pulsatilidade do GnRH (Hormônio Liberador de Gonadotrofinas), altos níveis de LH (Hormônio Luteinizante), baixos níveis de testosterona e espermatogênese reduzida. Os níveis de prolactina estão elevados devido a uma diminuição do *clearance* metabólico e um aumento na sua produção.

Embora estas anormalidades sejam bem reconhecidas, dados discordantes são avaliados após transplante renal. Na realidade a disfunção do eixo

pode ser revertida, melhorada ou até mesmo persistir alterada após o transplante. O eixo hipotálamo-hipófise-gônada após o transplante renal é mais influenciado pela qualidade da função do enxerto, pelo uso de imunossupressores e condições gerais de saúde. A maioria dos estudos sobre a função endócrina após o transplante renal é de 1980 a 1990, quando a função gonadal era estudada durante o tratamento com corticóides, azatioprina e ciclosporina A, enquanto os efeitos dos imunossupressores mais recentes ainda não estão esclarecidos (TAUCHMANOVA *et al*, 2004).

A fertilidade de homens portadores de insuficiência renal crônica, mesmo em diálise, é a metade do esperado para a população geral, quando pareada a idade (ELSTEIN *et al*, 1969). A qualidade do sêmen é muito pobre. O volume ejaculado é baixo, a densidade e motilidade espermática são marcadamente diminuídas. O fator que mais contribui para a baixa qualidade do sêmen na uremia é o dano à espermatogênese, usualmente manifestado histologicamente na forma de parada de maturação, isto é, relativa preservação de estágios precoces (espermatogônia e espermatócitos), mas grave depleção de estágios tardios (espermatócitos e espermatozóides). Estas características são típicas de deficiência hormonal, pois os estágios precoces da espermatogênese não são hormônio-dependente. Estas alterações podem ser revertidas dependendo do grau de dano nas células germinativas. Insuficiência grave de células germinativas é freqüentemente irreversível (PREM *et al*, 1996; HOLDSWORTH *et al*, 1978).

Distúrbios na função sexual são uma característica comum de pacientes com insuficiência renal crônica. Aproximadamente 50% de homens urêmicos têm disfunção erétil e um percentual ainda maior apresenta diminuição da libido e um

declínio importante do número de relações sexuais. A gênese da disfunção sexual é multifatorial e primariamente, de origem orgânica. Em adição, à própria uremia, a neuropatia periférica, insuficiência autonômica, doença vascular periférica, e terapia farmacológica (diuréticos, anti-hipertensivos), todas têm um papel importante na gênese deste problema. Acrescente-se ainda o estresse psicológico e físico tão comum nesta situação (PALMER *et al*, 1999).

O principal objetivo da terapia da doença renal terminal é prolongar e melhorar a qualidade de vida destes pacientes (AKBARI *et al*, 2003). A forma mais comum de terapia para estes pacientes é a hemodiálise. Porém o método de terapia ideal é o transplante renal, por oferecer melhor custo-benefício; permitir um retorno mais natural do estilo de vida e apresentar melhor sobrevida quando comparado aos tratamentos dialíticos. O rim é o órgão sólido mais comumente transplantado na atualidade. O crescimento do sucesso do transplante é devido principalmente a uma melhora dos tratamentos imunossupressivos, resultando em taxas de sobrevida do enxerto de 89 e 51%, em 1 e 10 anos respectivamente (TAUCHMANOVA *et al*, 2004). Está bem estabelecido que a disfunção sexual persiste em pacientes em hemodiálise, enquanto alguns autores mostram que o transplante renal restaura a libido e a potência sexual (AKBARI *et al*, 2003; TAUCHMANOVA *et al*, 2004). Entretanto uma revisão da literatura indica que esse não é sempre o caso sendo este um dos principais motivos da nossa investigação (BAUMGARTEN *et al*, 1977).

1.1 Disfunção erétil

Ereção é um processo fisiológico coordenado que requer estimulação via sistema nervoso central, sinalização via neurônios periféricos, vasodilatação nos corpos cavernosos e aprisionamento de sangue promovido por mecanismo passivo veno-oclusivo da túnica albugínea. A nível molecular, o processo depende de um delicado balanço entre vasodilatadores e vasoconstritores na musculatura lisa dos corpos cavernosos. Vários mediadores como testosterona, noradrenalina, óxido nítrico, endotelina, prostaglandina-E1, estão envolvidas na função e disfunção sexual. Comprometimento local ou sistêmico deste sistema, a qualquer nível, pode levar ao desenvolvimento de disfunção erétil (ABDEL-HAMID *et al*, 2004).

A disfunção erétil ou impotência, como era previamente chamada, é definida como uma incapacidade consistente de obter e/ou manter uma ereção suficiente para uma relação sexual satisfatória, conforme definiu o painel de consenso sobre impotência do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos em 1993 (*Consensus Development Panel on Impotence*). As causas de disfunção erétil são freqüentemente multifatoriais com componentes psicológicos, neurológicos, endocrinológicos, vasculares, traumáticos e iatrogênicos. A disfunção erétil é usualmente dividida em orgânica e psicogênica, de acordo com os principais fatores que contribuem para a disfunção. Poucos estudos epidemiológicos de qualidade foram realizados, portanto, a importância relativa das várias causas de disfunção erétil é desconhecida, no momento. Alguns fatores de risco têm sido identificados e incluem idade, tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, depressão, doenças vasculares, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática crônica e uma

variedade de drogas como imunossupressores e anti-hipertensivos (GOLDSTEIN *et al*, 1999; I Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil, 1998).

Baseado nos estudos de Feldman 1994 (Massachusetts Male Ageing Study) o Instituto Americano de Saúde declarou que a disfunção erétil seria um problema de saúde pública através dos resultados do estudo que mostrou que a incidência de disfunção erétil fica ao redor de 50%. Este estudo foi conduzido entre 1987 e 1989 e trata-se do estudo epidemiológico mais descrito na literatura sobre o assunto. Utilizou-se um questionário com 23 questões, sendo nove sobre função sexual, no qual 1290 homens, entre 40 e 70 anos, registraram seus problemas. A soma das respostas obtidas mostrou que 52% deles referiam algum grau de disfunção erétil (10% completamente impotentes, 25% moderadamente impotentes, e 17% minimamente impotentes). Considerando a estratificação por faixa etária, o mesmo estudo confirmou disfunção erétil completa em 5% dos homens com 40 anos e em 15% dos indivíduos com 70 anos de idade. A partir destes dados projeta-se um total aproximado de 18 milhões de indivíduos com diferentes graus de disfunção erétil nos Estados Unidos (GOLDSTEIN *et al*, 1999; FELDMAN *et al*, 1994). Estes resultados foram confirmados por estudos epidemiológicos realizados em países da América Latina inclusive o Brasil (ABDO *et al*, 2006).

Embora a disfunção erétil seja uma desordem de natureza benigna, ela pode trazer um impacto importante na qualidade de vida de muitos homens e suas parceiras. Ela pode afetar negativamente a auto-estima, a qualidade de vida e o relacionamento interpessoal (COELHO *et al*, 2003). A saúde sexual é importante para a saúde geral e o objetivo do transplante renal é promover uma melhora na

qualidade de vida dos pacientes renais crônicos (ESPINOZA *et al*, 2006). A maioria dos transplantes renais é realizada em homens de meia idade cuja função sexual e fertilidade ainda são de grande importância (LASAPONARA *et al*, 2004).

Estão sendo criados vários instrumentos para mensurar a qualidade de vida de pacientes com disfunção erétil. Apesar de serem disponíveis procedimentos diagnósticos laboratoriais, a função sexual é mais adequadamente avaliada através de questionários que podem ser respondidos pelo próprio paciente ou aplicado em consulta de retorno, pelo próprio médico.

O Índice Internacional de Função Erétil é um questionário que foi desenvolvido em 1997 para avaliar a eficácia do sildenafil em pacientes tratados para disfunção erétil (ROSEN *et al*, 1997) (ANEXO I). Este questionário avalia todos os aspectos da função sexual masculina (função erétil, função orgástica, libido, satisfação com a relação sexual, e satisfação com a relação sexual como um todo). Em 1999, durante o “*First Consultation on Erectile Dysfunction*” a Organização Mundial de Saúde adotou o Índice Internacional de Função Erétil como a ferramenta mais importante para abordar eficácia em estudos clínicos.

Este questionário foi validado em 32 línguas, inclusive Português, é facilmente auto-administrável, além de ter uma elevada sensibilidade e especificidade para detectar mudanças relacionadas ao tratamento de pacientes com disfunção erétil (BERTERO *et al*, 2005).

Pacientes freqüentemente readquirem a função sexual após o transplante

renal, embora um estudo tenha mostrado que 32,2% a 50,7% dos receptores de transplante renal continuam a ter disfunção erétil (MALAVAUD *et al*, 2000). ESPINOZA *et al* (2006) relataram inclusive prevalência elevada (48,9%) em uma população mais jovem de transplantados ($37,6 \pm 9,6$). Os fatores que contribuem para a manutenção da disfunção erétil no paciente transplantado, podem incluir, a redução do suprimento sanguíneo para os corpos cavernosos, causado pela anastomose renal arterial, a má função do enxerto (episódios de rejeição crônica), os efeitos colaterais de imunossupressores (inibição da indução da enzima óxido nítrico sintetase na musculatura lisa vascular; aumento do tônus simpático; aumento dos níveis circulantes de endotelina; indução de hipertensão; indução de aumento de mais matriz extracelular que pode promover fibrose do corpo cavernoso) ou outras medicações (anti-hipertensivos e diuréticos) e os fatores de risco vasculares presentes no paciente antes da realização do transplante (hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, tabagismo e trauma pélvico) (ABDEL-HAMID, 2004).

Os mecanismos de lesões vasculares associados a uremia podem incluir aterosclerose associado a insuficiência renal crônica (IRC), hipóxia, aumento dos níveis de endotelina-1 ou baixa produção de óxido nítrico e/ou impedimento de sua função (ABDEL-HAMID, 2004). A aterosclerose associada a uremia foi documentada tanto na circulação micro quanto macrovascular (KAUFMAN *et al*, 1994; WEISS *et al*, 1998). Hipóxia (hipóxica ou anêmica) tem sido relatada em pacientes com IRC. Como a ereção é dependente de oxigênio a diminuição de oxigênio disponível pode levar a dificuldade de relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos e subsequente disfunção erétil. A hipóxia pode diminuir a complacência vascular por induzir alterações fibróticas no tecido erétil, por aumentar a síntese de TGF- β 1 (que

pode induzir de 2,5 a quatro vezes a síntese de colágeno nas células do músculo liso dos corpos cavernosos), inibição da síntese de óxido nítrico (porque este processo requer oxigênio molecular), e predomínio de prostanóides vasoconstritores (exemplo: tromboxano A₂) sobre os vasodilatadores (exemplo: prostaglandina) concentrações elevadas de endotelina-1 foram encontrados em pacientes com uremia. Tem sido sugerido que esta substância contribui para contrações de diferentes músculos lisos penianos (corpo cavernoso, artéria cavernosa, veia dorsal profunda, e veia circunflexa peniana) e leva a manutenção da flacidez do pênis. Um importante papel do óxido nítrico no relaxamento da musculatura lisa cavernosa é amplamente aceito. Insuficiência renal crônica parece inibir os mediadores de relaxamento não adrenérgicos e não colinérgicos da musculatura lisa do corpo cavernoso de ratos (BAGEIVAN *et al*, 2003) e causar acúmulo de inibidores endógenos do óxido nítrico-sintase (derivados da L-arginina metilada e compostos guanidina), que podem potencialmente deprimir a atividade da óxido nítrico-sintase. Tais compostos tendem a aumentar no plasma mais ou menos em proporção ao aumento da creatinina sérica (XIAO *et al*, 2001). Além disto, insuficiência renal está associada a stress oxidativo, promovendo inativação do óxido nítrico pela ativação de substâncias reativas ao oxigênio, que reagem avidamente com óxido nítrico, produzindo substâncias nitrogenadas reativas citotóxicas capazes de nitrogenar proteínas e causar danos a outras moléculas (VAZIRI *et al*, 2002). Quanto maior o período de hemodiálise maior é o tempo de exposição do tecido cavernoso e da vascularização peniana a toxinas urêmicas, contribuindo para a gênese da disfunção erétil.

Em homens com insuficiência renal crônica, distúrbios do eixo

hipotálamo-hipófise-gônada podem ser detectados com apenas moderadas reduções da taxa de filtração glomerular, e progressivamente piores com o progredir da falência renal. Além de alterações na espermatogênese os testículos mostram distúrbios da função endócrina. Os níveis de testosterona total e livre são tipicamente reduzidos. Há uma diminuição da resposta ao estímulo de liberação de testosterona com a administração de gonadotrofina coriônica humana (HCG), um composto com ação similar ao hormônio luteinizante (LH). A concentração plasmática deste último hormônio está elevada em homens urêmicos (BIFF *et al*, 1999). Isto se deve à diminuição da liberação de testosterona pelas células de Leydig e à redução da taxa de *clearance* do hormônio luteinizante como resultado da queda do *clearance* renal. O aumento das concentrações séricas de LH são variáveis e modestas quando comparados com aquelas observadas em paciente não urêmicos castrados. O número de pulsos de liberação de LH é normal em urêmicos, porém a quantidade de LH liberado por pulso está reduzida. As concentrações do hormônio folículo estimulante (FSH) têm aumento variável, porém quando ocorrem denota mau prognóstico para a recuperação da função espermatogênica após o transplante renal. Concentrações elevadas de prolactina são comumente encontradas em homens que estão em diálise. Este aumento pode ser em parte, devido ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário, comum em renais crônicos. Outro fator que tem um papel importante na hiperprolactinemia é a depleção dos estoques de zinco corporal total (HANDELSMAN *et al*, 1993).

1.2 Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal na insuficiência renal crônica

A insuficiência renal crônica causa um importante distúrbio na regulação do eixo hipotálamo-hipófise, da tireóide, da adrenal, da função gonadal e somatotrófico. A disfunção gonadal é uma característica consistente da insuficiência renal crônica que não é melhorada com a diálise, mas pode ser revertida com o transplante renal bem sucedido. A compreensão da fisiopatologia de tal disfunção reprodutiva reversível é relevante para entender a regulação neuro-endócrina da reprodução tão bem quanto o mecanismo de disfunção orgânica na uremia (HANDELSMAN *et al.*, 1993).

As concentrações de testosterona total e livre são baixas em homens com insuficiência renal crônica antes e durante a diálise. A diminuição das taxas de produção e o aumento da taxa de clearance metabólico contribuem para a diminuição das concentrações de testosterona, mas as de globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG) estão inalterados. As concentrações baixas de testosterona livre e uma diminuição da sensibilidade das células de Leydig à gonadotrofina coriônica humana (HCG) ocorrem precocemente durante a insuficiência renal, ainda quando a taxa de filtração glomerular é moderadamente reduzida (acima de 20ml/min) e antes das concentrações de testosterona basal diminuir. Os níveis de estradiol circulante em homens urêmicos são usualmente baixo ou normal, achado este mais consistente funcionalmente com um estado hipogonadotrófico do que hipergonadotrófico em que os níveis de estradiol são elevados devido ao estímulo de secreção de estradiol testicular pelo aumento dos níveis de hormônio luteinizante (LH). Como ocorrem com as características

histológicas estes achados são sugestivos de resistência ou deficiência gonadotrófica funcional na uremia (HANDLSMAN *et al.*, 1993).

Em homens urêmicos as concentrações de hormônio luteinizante (LH) imunorreativo são constantemente elevadas, enquanto que as de hormônio folículo estimulante (FSH) estão usualmente aumentadas. As concentrações de hormônio luteinizante estão elevadas precocemente na insuficiência renal e aumentam progressivamente com a deterioração da função renal, mas se mantêm mais baixa que as de homens não urêmicos castrados. As taxas de clearance metabólico de LH estão reduzidas em 70%, devidas primariamente a uma redução da filtração renal, embora o metabolismo tubular renal de gonadotrofinas seja mínimo. Tendo em vista a diminuição do clearance de LH, o grau de elevação das concentrações de LH em homens urêmicos sugere uma baixa responsividade às baixas concentrações de testosterona e uma diminuição da regulação de gonadotrofinas. A resposta do LH ao hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), em homens urêmicos é invariavelmente excessiva, demorada e prolongada. As respostas do FSH são usualmente, mas não sempre, anormais. A resposta anormal do LH ao GnRH não é corrigida pela diálise, mas sim parcialmente pelo transplante (VICTORIA *et al.*, 1975). A secreção pulsátil de LH está reduzida em adultos e crianças urêmicas e também é corrigida pelo transplante renal bem sucedido (TALBOT *et al.*, 1990).

A hiperprolactinemia devido ao aumento da secreção de prolactina (3 vezes maior) mais do que por uma diminuição do clearance, é comum na uremia. A regulação de prolactina deteriora com o declínio da função renal e sua concentração aumenta com o aumento da creatinina. Estes achados também são

revertidos com a melhora da função renal (HANDELSMAN *et al.*, 1984).

1.3 Infertilidade e transplante

A infertilidade é um problema que afeta homens e mulheres em todas as partes do mundo. As estimativas no tocante à sua prevalência não são muito exatas, além de variarem de uma região para outra. A infertilidade vem se tornando um problema mais urgente, em vistas das mudanças dos padrões demográficos que ocorreram nos países desenvolvidos, nos últimos 50 anos; e particularmente em alguns países em desenvolvimento, durante os últimos 20 anos, razão pela qual a conscientização em relação a esse problema vem aumentando rapidamente (ARCE *et al.*, 1981; HAIDL *et al.*, 1994; MARMAR *et al.*, 2001).

Aproximadamente 15% dos casais que tentam ter filhos pela primeira vez não têm sucesso. As autoridades definem esses pacientes como inférteis primários, caso não tenham sido capazes de engravidar a mulher depois de manter relação sexual, sem proteção contraceptiva, durante um período de doze meses. A concepção normalmente ocorre em 80% a 85% dos casais no primeiro ano de relações sem o uso de nenhum método anticoncepcional, e as pessoas que consultarem um médico após um período dessa magnitude devem ser consideradas, portanto, como possivelmente inférteis e devem ser avaliadas. Os dados disponíveis nos últimos vinte anos revelam que em aproximadamente 30% dos casos de infertilidade, o problema é constatado apenas no homem e em outros 20%, tanto no homem como na mulher. Portanto, o fator masculino é responsável, pelo menos

parcialmente, pela infertilidade em aproximadamente 50% dos casos (CAMPANA *et al.*, 1995; MARMAR *et al.*, 2001).

A conduta médica do casal infértil baseia-se no esforço de uma equipe multidisciplinar. No entanto, a possibilidade de diagnosticar uma anormalidade na reprodução masculina como fator contribuinte de infertilidade, pode primeiro ser detectada pelo ginecologista como resultado da avaliação inicial do sêmen, isto é, do espermograma. Na maioria das vezes, quando os parâmetros seminais são normais, isto reafirma que não há envolvimento significativo do homem na infertilidade do casal (JEULIN *et al.*, 1986).

A análise do sêmen ou espermograma envolve uma bateria de testes laboratoriais básicos que são requeridos para avaliação da taxa clínica de infertilidade masculina. As variáveis do sêmen refletem a capacidade de produção de espermatozoides pelos testículos e provê informação sobre a função do trato reprodutivo masculino. A realização do espermograma tem como aplicações, principalmente, a avaliação das glândulas seminais, da fertilidade e monitoramento pós-vasectomia (MAZUMDAR & LEVINE, 1998).

No espermograma existe uma grande variabilidade dos parâmetros clássicos, como motilidade, concentração e morfologia dos espermatozoides. Se os resultados de três avaliações consecutivas se repetem deduz-se, portanto que esses são os valores permanentes daquele paciente. Estes três parâmetros estão relacionados com a capacidade reprodutora do homem de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS).

Distintas provas da função espermática são utilizadas como complemento do espermograma para obter uma maior informação sobre a capacidade de fecundação *in vitro* dos pacientes andrológicos. A variação normal dos parâmetros do espermograma tem demonstrado que existe variabilidade intra-individual nas provas de avaliação da função espermática, especificamente a prova da reação acrossômica e igualmente existe uma variação relacionada na determinação da condensação da cromatina (MENKEVELD & KRUGER, 1990; DAVIES *et al.*, 2002).

Quando a qualidade do sêmen é limítrofe ou anormal, entretanto, uma grande variedade de testes diagnósticos especializados é requerida. Pesquisa relativamente recente aborda uma nova técnica para avaliação da maturidade nuclear espermática através de um novo método de análise da integridade da cromatina nuclear utilizando microscopia ótica comum. Esta técnica representa um procedimento econômico e possivelmente se torne parte de avaliação rotineira do espermocitograma (MENKEVELD & KRUGER, 1990).

São múltiplos os fatores que interferem na espermatogênese normal. Eles podem ser divididos em causas pré-testiculares, testiculares e pós-testiculares. Dentre as causas pré-testiculares de infertilidade podemos citar algumas doenças sistêmicas como a uremia e a cirrose hepática. A espermatogênese pode ser afetada diretamente pela doença sistêmica, ou indiretamente através da reação do corpo à doença, ou através do efeito dos agentes terapêuticos (SIGMAN *et al.*, 1992).

A metade dos homens que estão em hemodiálise tem diminuição da libido

e disfunção erétil, associada a anormalidades da espermatogênese e diminuição da produção de testosterona. Os parâmetros seminais para a maioria dos homens com doença renal crônica são anormais (LIM *et al.*, 1975). A principal causa da baixa qualidade do sêmen nesta população é a inibição da espermatogênese em um testículo anormal histologicamente (HOLDSWORTH *et al.*, 1977). Elevadas concentrações de estrógeno são uma possível razão para explicar a função testicular anormal. A maioria dos homens com doença renal terminal tem baixas concentrações de testosterona e elevadas de hormônio luteinizante, hormônio folículo estimulante e prolactina (PREM *et al.*, 1996). Muitos homens em hemodiálise exibem histologia testicular anormal. Hipo-espermatogênese, destruição de túbulos seminíferos, parada de maturação e aplasia de células germinativas são comuns neste grupo de pacientes. A parada de maturação é a manifestação mais comum histologicamente, isto é, relativa preservação de estágios precoces (espermatogônia e espermatócitos), mas grave depleção de estágios tardios (espermatócitos e espermatozoides). Estas características são típicas de deficiência hormonal, pois os estágios precoces da espermatogênese não são hormônios-dependentes. PREM *et al.* (1996) sugeriram que a insuficiência avançada de células germinativas durante hemodiálise é usualmente irreversível, mesmo após transplante, mas que a insuficiência moderada é usualmente recobrável. Algumas das anormalidades espermatogênicas e hormonais causadas pelo último grau de insuficiência de células germinativas podem melhorar após o transplante renal. Entretanto, embora as concentrações de testosterona sejam restauradas, as de FSH e LH se mantêm elevados em 70% dos casos (AULAKH *et al.*, 2003). Apesar de o transplante renal poder reverter a maioria das funções espermáticas em homens portadores de insuficiência renal, ele pode não restaurar a densidade e morfologia espermática

(AKBARI *et al.*, 2003). Um grupo de pesquisadores utilizou análise computadorizada para avaliar as características da motilidade espermática. Eles encontraram que a motilidade espermática linear e a concentração espermática eram inversamente correlacionados com as concentrações sanguíneas totais de ciclosporina e que a duração da hemodiálise era inversamente correlacionada com o percentual de motilidade espermática e amplitude de deslocamento lateral da cabeça do espermatozóide, uma outra característica da motilidade espermática na análise computadorizada (EID *et al.*, 1996).

Alterações ultra-estruturais dos espermatozoides também foram estudadas em pacientes renais crônicos através de microscopia eletrônica (XU *et al.*, 2005). As anormalidades encontradas foram deleção de acrossômo, ausência do anel pós-acrossomal e pós-nuclear, mudanças na cabeça *dumbble-like*, cauda enrolada, e ausência da bainha mitocondrial no segmento médio. Após o transplante renal a maioria destas alterações torna-se normais, apesar da persistência de algumas possivelmente relacionadas à administração de imunossupressores (XU *et al.*, 2005).

Ao contrário de outras causas de lesão testicular primária grave, as células de Leydig e Sertoli mostram pouca evidência de hipertrofia e hiperplasia. Este último achado sugere um defeito na regulação hormonal das células de Leydig e Sertoli como ocorre com a resistência ou deficiência de gonadotrofinas, mais que um efeito citotóxico da uremia onde a espermatogônia poderia ser afetada. Os fatores responsáveis pelo dano testicular na uremia não são bem entendidos. É possível que materiais plásticos no tubo de diálise, tal como, *ftalato*, tenha um papel

importante na propagação das anormalidades (PALMER *et al.*, 1999). O tempo prolongado de diálise chega a ser fator de mau prognóstico na recuperação da função sexual e reprodutiva deste tipo de paciente (RODGER *et al.*, 1994).

A persistência de alterações espermáticas após o transplante renal pode ser atribuída a vários fatores dentre eles o uso de imunossuppressores, baixa função do enxerto com hipogonadismo residual pós-transplante, tempo excessivo de hemodiálise, anemia ou outras condições não relacionadas ao transplante, tais como varicocele e idade (o que se correlaciona inversamente com o percentual de espermatozóides móveis (EID *et al.*, 1996).

1.4 Testes de função espermática

A análise seminal padrão consistindo de contagem espermática, avaliação do percentual de espermatozóides móveis e anormalidades morfológicas é ainda considerado o teste laboratorial primário para avaliar a fertilidade masculina. Entretanto, não é infreqüente na prática clínica ver homens em que a fertilização não ocorre apesar de apresentar análise seminal padrão normal. Por outro lado, foi estimado que mais de 25% de homens que engravidaram suas mulheres tinham sêmen subfértil (STEINBERGER, 1984). Subfertilidade é geralmente definido como concentração espermática menor que 20 milhões/ml, menos que 50% de motilidade progressiva, e menos que 60% de morfologia normal (OMS, 1989). Portanto, a análise seminal padrão parece ser um pobre preditor do potencial fértil masculino (TARTAGNI *et al.*, 2004).

Os mais importantes mecanismos de fertilização, tais como capacitação, reação acrossomal, e ligação do espermatozóide à superfície do óvulo são dependentes da integridade funcional da membrana espermática. Vários testes de função espermática tais como o teste do edema hipo-osmótico (HOST) (JEYENDRAN *et al.*, 1984), o teste da penetração em óvulos de hamster (YANAGIMACHI, 1984), e a técnica da tripla mancha para avaliação da reação acrossomal (AITKEN *et al.*, 1984), e outros, têm sido propostos para medir o potencial de fertilização masculino.

1.4.1 Teste hipo-osmótico

O teste hipo-osmótico (HOST), utilizado para investigar a integridade funcional da membrana espermática humana, foi introduzido como um ensaio útil para o diagnóstico de sêmen de homens inférteis por JEYENDRAN *et al.*, (1984). O princípio deste teste é baseado no transporte de fluidos através da membrana da cauda do espermatozóide sob condições hipo-osmóticas até que o equilíbrio seja alcançado. Devido a este influxo de fluidos a cauda se expande e edemacia em características padrões, considerados como resposta hipo-osmóticas, que podem ser identificadas com um microscópio de fase-contraste. O racional deste teste é baseado no fato de que a membrana da cauda do espermatozóide intacta permite a passagem de fluido para o espaço citoplasmático fazendo-o inchado, e a pressão gerada torna a fibra da cauda enrolada. O edema resultante da cauda significa uma membrana intacta e presumivelmente um espermatozóide funcionalmente normal (JEYENDRAN *et al.*, 1984).

A vantagem do teste hipo-osmótico é que o mesmo é muito simples e reprodutível (OMS, 1989). De fato, o teste hipo-osmótico é o mais simples de todos os recomendados pela Organização Mundial de Saúde, e então o mais largamente utilizado. Mais recentemente tem sido recomendado para discriminar entre espermatozóides viáveis e não viáveis para uso em injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI) em casos de astenozoospermia (BUCKETT *et al.*, 2003).

1.4.2 Capacitação espermática

Os espermatozóides de mamíferos necessitam sofrer modificações funcionais e estruturais para fertilizarem os oócitos. Habitualmente, o conjunto destas transformações é definido como capacitação espermática (AUSTIN, 1952). Originalmente, acreditava-se que estas mudanças ocorreriam apenas quando os espermatozóides estivessem em contato com o trato genital feminino. Todavia, subseqüentes estudos mostraram que se pode obter capacitação *in vitro* dos espermatozóides na presença de fluidos biológicos ou simples meios de cultura (CHANG, 1951). Em geral, os espermatozóides capacitados são aqueles que apresentam reação acrossômica. Inicialmente, essas modificações ocorrem no nível molecular da membrana plasmática e resultam em alterações morfológicas (reação acrossômica) e fisiológicas (hiperativação do flagelo).

Em linhas gerais, os procedimentos laboratoriais de preparo e capacitação dos espermatozóides podem ser divididos nos seguintes métodos: migração, sedimentação-migração ou *swim-up*, e separação por gradientes de densidade.

O método tradicional de sedimentação-migração é chamado de *swim-up*. Recentemente, certas críticas foram levantadas sobre a técnica de *swim-up*, pela detecção da presença de radicais superóxidos nos sedimentos formados após as centrifugações (FRANCO *et al.*, 1997). Tal fato ocorrendo antes do processo de migração acarretaria lesões irreversíveis das membranas plasmáticas dos espermatozoides, basicamente compostas por fosfolípidos e sensíveis à ação destes radicais oxidantes, prejudicando o futuro processo de capacitação. A técnica de *swim-up* é usada nos programas de reprodução assistida, especialmente quando o espermograma prévio foi considerado normal. Nessa situação, geralmente há uma alta proporção de espermatozoides móveis, morfologicamente normais, ausência de massas citoplasmáticas anucleadas e debris, sendo os níveis de fertilização excelentes, especialmente em FIV convencional. Os problemas de fertilização com o *swim-up* surgiram quando se trabalhou amostras de sêmen ricas em espermatozoides anormais, mortos, debris, restos celulares, neutrófilos, macrófagos e etc.

1.4.3 Teste de estabilidade da cromatina nuclear

Anormalidades no genoma masculino caracterizadas por dano no DNA espermático pode ser indicativo de sub-fertilidade masculina, apesar de parâmetros seminais de rotina normais, e esses parâmetros não revelam defeitos no DNA espermático (SKKAS *et al.*, 2000).

Interesse crescente no estudo da integridade do genoma masculino tem aumentado devido a possibilidade de transmissão de doenças genéticas através da

injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI). Esta técnica supera o processo de seleção natural durante a interação esperma-oócito, que ainda está presente na fertilização *in vitro* convencional (FIV). Existem suposições com relação a potencial possibilidade de transmissão de anormalidades cromossômicas e malformações congênitas em crianças nascidas por injeção intracitoplasmática de espermatozóides (HANSEN *et al.*, 2002).

A fragmentação do DNA é caracterizada por uma tira simples ou dupla e é particularmente freqüente no ejaculado de homens sub-férteis. Anormalidades na estrutura da cromatina espermática podem ser resultado de: 1) deficiências na recombinação durante a espermatogênese, que usualmente levam a abortamento celular; 2) maturação anormal da espermátide; 3) apoptose abortiva; e 4) estresse oxidativo.

Vários testes têm sido desenvolvidos para avaliar a integridade da cromatina espermática, e sua capacidade de abordar o potencial de fertilidade masculina tem estado sob ativa investigação. Em geral, todos os testes podem ser divididos em 3 grupos: 1) avaliação estrutural da cromatina espermática; 2) testes para detecção direta de fragmentação do DNA espermático (TUNEL); e 3) ensaios da matriz nuclear espermática (SCSA). Este último é o único método que promove níveis clínicos claros de *cut-off* e que pode ser recomendado para uma avaliação de dano do DNA espermático grosseiro. Este método ainda não é comum em laboratórios de andrologia no mundo. Entretanto, testes mais baratos alternativos de mesmo valor clínico estão sendo testados (ERENPREISS *et al.*, 2006).

Embora alguns estudos tenham relatado apenas uma fraca, ou nenhuma, correlação entre os parâmetros seminais normais e o dano ao DNA espermático, a maioria deles indica que espermatozóides de pacientes com contagem, morfologia e motilidade anormais tem níveis aumentados de danos ao DNA. É possível que fatores testiculares e extra-testiculares contribuem para a carga final de dano ao DNA espermático no esperma ejaculado, portanto não é surpresa o fato de diferentes estudos terem encontrado vários níveis de correlação com outros parâmetros de qualidade espermática (GIWERCMAN *et al.*, 2003).

Vários estudos indicam claramente um impacto significativo na fertilização *in vivo* causado por danos ao DNA espermático. Muitos deles, usando uma variedade de técnicas, têm mostrado diferenças significativas nos níveis de danos ao DNA espermáticos entre homens férteis e inférteis. A probabilidade de fertilização *in vivo* parece ser próxima a zero se a proporção de células espermáticas com dano no DNA exceder 30%, detectado pelo ensaio estrutural da cromatina espermática (SCSA) (EVENSON *et al.*, 1999). A probabilidade de fertilização pela inseminação intra-uterina também parece ser próximo a zero se a proporção de células com dano ao DNA exceder 30% por meio do SCSA (BUNGUM *et al.*, 2004). Tem sido mostrado ainda que quando amostras seminais utilizadas para inseminação contem mais de 12% de espermatozóides com DNA fragmentado (testes para detecção direta de fragmentação espermática - TUNEL) nenhuma gravidez é atingida (DURAN *et al.*, 2002). Portanto, a avaliação do dano ao DNA espermático tem um excelente valor preditivo para o resultado de gravidez natural e inseminação intra-uterina. Os resultados das técnicas de reprodução assistida (Fertilização *in vitro* - FIV e Injeção intra-citoplasmática de espermatozóides - ICSI) em relação ao dano ao DNA

espermático são mais controversos. Não é de surpreender que a ICSI, que ultrapassa as interações ovo-esperma normais, e foi inicialmente desenvolvida para homens com péssimos parâmetros seminais, permita até espermatozoides de baixa qualidade iniciar uma gravidez de sucesso (PALERMO *et al.*, 1992).

Dependendo da gravidade do dano genético e da habilidade do ovócito repará-lo, o embrião pode fracassar em qualquer estágio da gravidez ou pode se desenvolver até o termo, com anormalidades. Tem sido demonstrado que a proporção de espermatozoides com dano ao DNA é significativamente maior em homens de casais com perdas fetais recorrentes, comparados com a população geral de doadores férteis (CARRELL *et al.*, 2003). Outro estudo mostrou um aumento na tendência de abortamento espontâneo seguindo FIV ou ICSI quando os espermatozoides de homens apresentavam alta carga de dano ao DNA (VIRRO *et al.*, 2004). É possível que a avaliação do dano ao DNA espermático possa ser um bom preditor de possíveis abortamentos, que são dependentes do fator masculino.

O dano ao DNA pode afetar ainda a saúde do embrião, feto e descendência. Uma possível consequência do dano ao DNA espermático é infertilidade na descendência. Recente meta-análise de 25 estudos relatando a prevalência de defeitos ao nascimento de infantes nascidos seguindo FIV ou ICSI, comparados com infantes nascidos com concepção espontânea, demonstrou que dois terços destes estudos mostraram 25% ou mais de risco de defeitos ao nascimento de infantes concebidos através da reprodução assistida (HANSEN *et al.*, 2005).

1.5 Imunossupressão

O não retorno aos parâmetros normais de fertilidade após o transplante pode ser atribuído ao uso de drogas imunossupressoras, enxertos renais pouco funcionantes, tempo gasto em hemodiálise, anemia ou outras condições não relacionadas ao transplante, como varicocele (ABDEL-HAMID *et al.*, 1996).

A última década tem testemunhado avanços no transplante renal nunca vistos, ocasionado pelo uso de novos e efetivos agentes imunossupressores. A intensificação na imunossupressão, entretanto, resulta em complicações tais como infecções oportunistas e aparecimento de neoplasias. Outro fator limitante na melhora em longo prazo é a ocorrência de doenças cardiovasculares, a maior causa de morte em receptores de transplante renal. Os agentes imunossupressivos mais pró-aterogênicos são os corticosteróides e os inibidores de calcineurina (ex. ciclosporina A) (VICENTI *et al.*, 2003).

Os estudos da função endócrina após o transplante renal são de 1980 a 1990 quando a função gonadal era estudada durante tratamento com esteróide, azatioprina (AZA), e mais raramente ciclosporina A (CsA) (HANDELSMAN *et al.*, 1984), enquanto os efeitos de mais recentes tratamentos imunossupressores não são claros.

A terapia de manutenção ideal, após o transplante, não foi estabelecida inequivocamente, e protocolos com diferentes associações de drogas são comumente usados na prática clínica. Corticosteróides e azatioprina foram os

primeiros agentes imunossupressivos utilizados até os anos 80. Subseqüentemente, ciclosporina A e micofenolato mofetil (MMF), tacrolimus (TAC) e, mais recentemente, rapamicina foram introduzidos na prática clínica. MMF foi desenvolvido recentemente para substituir a azatioprina para regimes de manutenção, com resultados positivos na incidência de rejeição. Tacrolimus tem 10 vezes mais efeito imunossupressivo que a ciclosporina, com reduzidos efeitos adversos (VICENTI *et al.*, 2003).

Geralmente drogas imunossupressoras, comumente usadas em pacientes submetidos a transplante renal, não têm sido associadas com efeitos adversos na espermatogênese ou com efeitos teratogênicos na sua descendência (HANDELSMAN *et al.*, 1984). Apesar disso vários estudos conduzidos para avaliar os efeitos de imunossupressores sugerem que alguns destes agentes são potencialmente gonadotóxicos, uma vez que eles afetam a função testicular e diminuem a fertilidade. Isto é principalmente devido a um efeito indireto no eixo hipotálamo-hipófise-gônada, ou diretamente no epitélio germinativo do testículo, onde a espermatogênese é primariamente afetada devido a uma interrupção do ciclo necessário para o desenvolvimento de uma quantidade de espermatozóides normais. Isto pode resultar em oligoastenozoospermia (diminuição da concentração e motilidade de espermatozóides), teratozoospermia (diminuição da quantidade de espermatozóides de forma normal), ou azoospermia (ausência de espermatozóides) (OATES *et al.*, 1991).

A possibilidade de que drogas imunossupressoras possam ser responsáveis pela diminuição dos parâmetros de motilidade espermática, vista em transplantados inférteis, deve ser considerada. Existe alguma evidência na literatura

de que a prednisolona (MANCINI *et al.*, 1966), azatioprina (HANDELSMAN *et al.*, 1984) e ciclosporina A (HABERMAN *et al.*, 1991), em doses terapêuticas de manutenção não têm qualquer efeito deletério na função testicular. Por outro lado estudos experimentais em ratos têm mostrado diminuição da fertilidade, atrofia testicular e diminuição do peso epididimário, de vesículas seminais e prostáticos, com o uso de doses elevadas de ciclosporina A (20 mg/kg por dia) (SRINIVAS *et al.*, 1998). Estudos realizados com a utilização de altas doses de terapia glicocorticóide em homens com infertilidade de origem imunológica não mostrou diminuição dos parâmetros espermáticos, e em alguns momentos mostrou até aumento dos mesmos (HENDRY *et al.*, 1981). Homens com hepatite crônica ativa tratados por 4 anos com doses acima de 150 mg/dia de azatioprina não apresentaram nenhuma depressão de espermatogênese (LANGE *et al.*, 1978). Estes resultados sugerem ausência de toxicidade testicular grave da azatioprina e prednisona. A ciclosporina A em doses terapêuticas de manutenção parece não ter efeito deletério à espermatogênese, em estudos animais (SRINIVAS *et al.*, 1998) e em humanos (HANDLSMAN *et al.*, 1984). Estudo comparativo de pacientes receptores de transplante renal com dois esquemas terapêuticos de imunossupressão (ciclosporina 8 a 10mg/kg/dia ou azatioprina 1 a 3mg/kg/dia e prednisona 10 a 20mg/dia) não encontrou nenhuma diferença na função testicular. Além disto, o maior determinante da função endócrina testicular foi a qualidade do enxerto renal, uma vez que as concentrações de hormônio luteinizante plasmático se correlacionaram fortemente com a uréia e creatinina (HANDELSMAN *et al.*, 1984).

Sirolimus, um importante novo imunossupressor, foi introduzido na prática clínica nos Estados Unidos em 1999. Está ganhando larga popularidade devida seu

baixo potencial nefrotóxico. Entretanto, pouco se sabe sobre seus efeitos nos hormônios sexuais e fertilidade. Em estudo recente Sirolimus esteve associado a diminuição dos níveis séricos de testosterona total, apesar de não afetar outros aspectos da função sexual avaliado através de questionário (LEE *et al.*, 2005).

1.6 Transplante renal

O termo transplante foi utilizado pela primeira vez por JOHN HUNTER em 1778 (apud Pereira *et al.*, 2004), que descreveu seus experimentos com enxertos ovarianos e testiculares em animais não relacionados. Posteriormente, no início do século XIX, os trabalhos de cirurgia plástica concentraram-se nos auto-transplantes de pele, relatados por PARONIO e GRAEFE (apud PEREIRA *et al.*, 2004). Os alotransplantes ósseos foram desenvolvidos a partir dos trabalhos de MCEWEN em 1881 (apud PEREIRA *et al.*, 2004), e os transplantes de córnea iniciaram-se com ZIRM em 1905 (apud PEREIRA *et al.*, 2004).

Entretanto os trabalhos pioneiros de CARREL e GUTHRIE na primeira década deste século, desenvolvendo as técnicas de suturas vasculares com fios e agulhas finas, impulsionaram as pesquisas experimentais e a aplicação clínica de transplante de órgãos. O primeiro alotransplante renal no homem foi realizado em 1933 por VORONOV, um cirurgião ucraniano para tratar uma insuficiência renal aguda causada por envenenamento com mercúrio. Infelizmente o rim não funcionou, já que foi retirado do doador seis horas após a parada cardíaca, e o receptor morreu 48 horas após (STARZ *et al.*, 1963) (apud PEREIRA *et al.*, 2004).

Mais tarde, no início da década de 50, várias séries de transplantes renais em humanos foram realizados em Paris e Boston, mas nenhuma droga imunossupressora foi utilizada para prevenir rejeição, e somente um paciente sobreviveu por aproximadamente seis meses (HARDY *et al.*, 1963).

Em 1952, DAUSSET, em Paris, descobre os antígenos de histocompatibilidade, em 1954, a equipe de MURRAY, em Boston, inicia o programa de transplante renal com gêmeos HLA idênticos, com grande sucesso (MEDAWAR *et al.*, 1944).

No Brasil, o primeiro transplante renal com doador vivo foi realizado por CHABO, em 1964, no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, e com doador cadáver por CICONELLI, em 1967, no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto-SP (PEREIRA *et al.*, 2004).

O Centro de Pesquisas em Doenças Hepato-Renais (CPDHR) do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará, um dos melhores Centros de Transplantes Renais do Brasil, completou 30 anos de trabalho ininterrupto em novembro de 2006.

A entidade sem fins lucrativos, fundada em 1976, deu origem e suporte para o desenvolvimento dos transplantes no Hospital Universitário. Segundo o Chefe do Serviço de Transplante Renal do HUWC, Professor João Batista Evangelista Junior, o Centro de Pesquisas teve como objetivo inicial dar apoio ao ensino e experimentação clínica-cirúrgica tendo como direcionamento a realização de

transplantes de órgãos.

O pensamento original era a criação de um Núcleo com participação multidisciplinar, onde as áreas básicas da Medicina, tais como Fisiologia, Farmacologia, Patologia e Imunologia formariam o embasamento científico, e os clínicos e cirurgiões desenvolveriam a medicina prática.

Em 17 de agosto de 1977, após centenas de cirurgias em cães, o primeiro Transplante Renal no Norte e Nordeste do Brasil foi realizado em um paciente portador de Insuficiência Renal Crônica no Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará.

A partir do 4º transplante, e após a doação de vários equipamentos e materiais pela Secretaria de Saúde do Estado, o CPDHR montou o seu próprio laboratório de imunogenética e foi capaz de realizar a seleção imunológica dos pacientes.

Atualmente, o Centro presta assistência a comunidade com uma enfermaria clínico-cirúrgica de 12 leitos, possui 10 ambulatórios de pré e pós-operatório de transplante renal e realiza mais de 40 procedimentos dialíticos por mês em pacientes críticos internados em UTI e pós-operatório complicados com insuficiência renal aguda. Desde a sua fundação já foram realizados mais de 600 transplantes.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

Avaliar a função sexual e testicular (endócrina e espermática) de homens em hemodiálise e transplantados renais.

2.2 Objetivos Específicos:

Em pacientes em tratamento dialítico e transplantados renais:

- a) Avaliar Disfunção sexual (através de resposta a questionários pré-estabelecidos – anexo 2) comparando-a com controles normais.

- b) Avaliar alterações endócrinas (FSH, LH, Testosterona, Prolactina).

- c) Avaliar alterações do espermograma e testes de função espermática (*swim-up*, teste hipo-osmótico e teste da estabilidade da cromatina nuclear).

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 Pacientes, material e métodos

3.1.1 Pacientes

O estudo compreende 22 pacientes renais crônicos em hemodiálise, 21 pacientes transplantados renais e 23 pacientes controles acompanhados no ambulatório de pré e pós-transplante do Hospital Universitário Walter Cantídio, UFC. Os pacientes pré-transplante estão em esquema de hemodiálise 3 vezes por semana (4 horas cada sessão). Os pacientes pós-transplante estão em uso de imunossupressão de manutenção (prednisona 0,5mg/kg/dia - no mínimo 30mg/dia e no máximo 60mg/dia, micofenolato mofetil 2g/dia - 30mg/kg se peso<40kg e ciclosporina 10mg/kg/dia ou prograf 0,3mg/kg/dia, de acordo com características e compatibilidade do doador/receptor).

Os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico (anexo 1) e avaliados através de questionário de avaliação sexual (ROSEN *et al.*, 1997) (anexo 2). A avaliação endócrina foi feita através da dosagem sérica dos seguintes hormônios: FSH, LH, Prolactina e Testosterona. Estes hormônios foram determinados usando o ensaio AxSYM (baseado na tecnologia de Imunoensaio Enzimático por Micropartículas), sendo os valores normais de 2 a 10 ng/ml para FSH e LH, 2,4 a 10 ng/ml para testosterona e 2 a 10 ng/ml para a prolactina. O mesmo *kit* e técnicas laboratoriais serão usados no pré e pós-transplante. Em todos os

pacientes foram dosados colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL, uréia e creatinina. Análise seminal (espermograma) e testes de função espermática foram realizados em pacientes em hemodiálise e pacientes transplantados.

3.1.1.1 Critérios de inclusão

- a) Homens com diagnóstico de insuficiência renal e que estejam em hemodiálise.
- b) Homens transplantados com no mínimo 6 meses de transplante.
- c) Homens com idade entre 15 e 60 anos.
- d) Pacientes que concordaram com a pesquisa.

3.1.1.2 Critérios de exclusão

- a) Foram excluídos pacientes que não obedeciam aos critérios de inclusão e não concordaram em participar da pesquisa.

3.1.2 Métodos

3.1.2.1 Obtenção das amostras

Amostras de sêmen apresentam um possível risco biológico, uma vez que podem conter vírus nocivos como, por exemplo, o da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), da hepatite e o do herpes. Portanto, as amostras seminais devem ser manejadas com cuidado, usando-se elementos de proteção (luvas, máscaras, óculos).

Os pacientes receberam instruções precisas, quando possível por escrito, sobre a maneira correta de coletar o sêmen e transportá-lo ao laboratório. O ideal é que a amostra seja coletada no próprio laboratório, caso contrário ela deve chegar ao laboratório antes de transcorrido uma hora da coleta e se a motilidade dos espermatozoides for normal, examina-se uma segunda amostra com maior antecedência possível depois da coleta. A amostra deve ser obtida depois de 48 horas e não mais que 7 dias de abstinência sexual.

As amostras de sêmen foram oriundas de pacientes com insuficiência renal crônica em preparo para transplante e pacientes transplantados renais acompanhados nos ambulatórios de pré e pós-transplante do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará. As amostras de sêmen foram coletadas através de masturbação, em frasco estéril, de boca larga, capacidade de 60 a 100 ml e ser feito de plástico inerte - de preferência polipropileno - com uma tampa que se adapte firmemente a ele, para evitar perda do sêmen quando transportado. Antes da coleta, um contato prévio foi estabelecido entre a equipe pesquisadora e os pacientes. Estes foram orientados a evitar relações sexuais por dois dias antes do exame. Um motoqueiro, devidamente orientado, levou os frascos coletores e as orientações para a residência dos pacientes um dia antes da coleta. Após a coleta, a amostra foi enviada ao laboratório respeitando o intervalo de uma hora entre a coleta e a entrega do material ao laboratório. Rotineiramente, a amostra foi identificada com o nome do paciente, data e horário da coleta. O paciente foi orientado a relatar qualquer perda de material durante o ato de coleta, ou quadro febril recente (últimos 3 meses).

3.1.2.2 Avaliação do sêmen (Espermocitograma)

A análise do sêmen constitui-se na pedra básica da avaliação do fator masculino em reprodução assistida. Após liquefação, as amostras foram avaliadas quanto aos parâmetros macroscópicos e microscópicos.

3.1.2.2.1 Análise macroscópica - parâmetros físicos

Os parâmetros que descrevem a aparência de amostra seminal são classificados como parâmetros físicos e incluem cor, liquefação e viscosidade; a coagulação e o odor podem também ser agregados a essa categoria. Mesmo que se esteja falando estritamente de características bioquímicas, o pH também é incluído nesse grupo. Todos esses parâmetros são de simples avaliação e executados sob visão direta.

3.1.2.2.1.1 Coagulação

O sêmen humano, ejaculado em estado liquefeito, rapidamente assume consistência semi-sólida ou coagula. Observado visualmente, toma uma aparência floculenta, grumosa, algumas vezes como partículas gelatinosas. Normalmente, quase toda a amostra coagula, e somente uma pequena porção permanece liquefeita. A coagulação foi interpretada como positiva (presente) ou negativa (ausente).

3.1.2.2.1.2 Liquefação

A liquefação da amostra seminal ocorre em 10 a 20 minutos, se mantida em uma incubadora a 37°C. Após a liquefação completa, a amostra parecerá homogênea na composição e na cor. A liquefação em geral é expressa como normal ou retardada (mais de 30 minutos).

3.1.2.2.1.3 Volume

O método mais comum, ainda usado hoje em dia, para determinar o volume é transferir a amostra, após completa liquefação, para um tubo plástico ou de polipropileno cônico, graduado, de 15ml; o volume é lido com aproximação de 0,1 ml. Valores considerados normais foram de 2,0 a 5,0 ml.

3.1.2.2.1.4 Viscosidade

A consistência do sêmen é descrita como levemente mais viscosa do que a água. A maneira mais conveniente para determinar-se a viscosidade é através do método da pipeta. O sêmen é aspirado com uma pipeta Pasteur e liberado lentamente em gotas. A viscosidade é referida como normal quando gotas são formadas e liberadas a uma distância de 20 mm do ponto da pipeta. Formando-se tiras entre 20 a 40 mm, a viscosidade é referida como sendo levemente aumentada; entre 40 a 80 mm, como aumentada; e maior do que 80 mm, como grosseiramente aumentada.

3.1.2.2.1.5 Cor

A cor normal do sêmen é descrita como opaca e acinzentada. As amostras com uma baixa concentração espermática usualmente serão transparentes e de consistência aquosa.

3.1.2.2.1.6 Odor

O sêmen tem um odor forte derivado das secreções prostáticas. O odor do sêmen é comparado ao do líquido amniótico. Esse parâmetro é avaliado durante o manuseio da amostra.

3.1.2.2.1.7 pH

Uma gota de sêmen foi colocada na fita indicadora de pH e imediatamente comparada com uma escala colorida. O pH de um ejaculado normal pode variar entre 7,2 e 7,8.

3.1.2.2.2 Análise microscópica

Análise dos parâmetros quantitativos e qualitativos

Os parâmetros classificados sob esse título são aqueles referidos por muitos laboratórios como integrantes de uma análise completa, ou análise seminal padrão, incluindo a estimativa quantitativa (percentual de espermatozoides móveis) e qualitativa (velocidade de progressão) da motilidade, os procedimentos de

coloração supravital para determinar a vitalidade, a concentração e a morfologia espermáticas.

3.1.2.2.1 Concentração

A concentração dos espermatozóides foi determinada através da câmara de contagem ou de Makler (Figura 01 A). A câmara de Makler possui uma profundidade de 0,01 mm e uma marcação graduada de 100 quadrados (área total de 1,0mm²) cada um com 0,1mm X 0,1mm. Assim sendo, o volume compreendido na área de 10 quadrados após a colocação da lamínula é de 0,001 mm³ ou 1 milhão por ml (Figura 01 B). Tal fato facilita a leitura direta da concentração da amostra de sêmen (milhões por ml) pela simples contagem dos espermatozóides presentes na área de 10 quadrados. Coloca-se um volume de 10µl de esperma liquefeito no centro da câmara de Makler, adapta-se a lamínula e realiza-se a contagem em microscopia. Parâmetros do espermograma, incluindo concentração são definidos segundo as normas da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999), veja quadro 1.

Quadro 1 - Valores de referência normais segundo a Organização Mundial de Saúde, 1999.

Parâmetro	Valor normal
Volume	≥ 2 mL
pH	7,2 - 7,8
Concentração	$\geq 20 \times 10^6$ espermatozoides/mL
Concentração total do ejaculado	$\geq 40 \times 10^6$ espermatozoides/mL
Motilidade	$\geq 50\%$ graus A e B ou 25% grau A
Morfologia	$\geq 30\%$
Leucócitos	$\leq 1 \times 10^6$ /mL
Vitalidade	$\geq 70\%$



Fig. 3-1. Câmara de Makler.

A



Fig. 3-2. Representação gráfica da câmara de Makler. O número de espermatozoides contados em qualquer faixa de 10 quadrados indica a concentração por milhões por ml.

B

FIGURA 01 – A. Câmara de Makler; B. Representação gráfica da câmara de Makler. O número de espermatozoides contados em qualquer faixa de 10 quadrados indica a concentração de espermatozoides em milhões por ml.

3.1.2.2.2.1 Motilidade e progressão direcional

A motilidade também foi realizada em câmara de contagem com microscópio óptico e aumento de 400 vezes. Uma alíquota de sêmen de 10µl foi depositada na câmara, executando-se uma contagem de 100 espermatozóides, o processo foi sempre em duplicata. Quando ocorrer uma diferença maior que 10% entre as duas avaliações executou-se uma média das 3 observações que foram relatadas como a motilidade final. A motilidade dos espermatozóides foi classificada segundo os padrões da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999): Os percentuais foram alocados de acordo com o tipo de movimento, com graus de zero até 4 como segue:

Grau 4	⇒ motilidade rápida e progressiva
Grau 2/3	⇒ motilidade lenta ou pouco progressiva
Grau 1	⇒ motilidade não-progressiva
Grau 0	⇒ imóveis

3.1.2.2.2.2 Vitalidade

O teste de coloração supravital foi efetuado em todas as amostras com a concentração maior que $1,0 \times 10^6$ espermatozóides/ml. Uma gota de sêmen é colocada em uma lamina e misturada com uma gota de solução de eosina Y aquosa a 1%. Após 15 segundos, duas gotas de solução de nigrosina aquosa a 10% são

adicionadas e misturadas. Uma gota dessa mistura é transferida para uma lâmina de vidro limpa e é feito um fino esfregaço, seco. A preparação é examinada em microscópio com aumento de 1.000X. Células espermáticas vermelhas são admitidas como mortas (Figura 02). Os resultados são expressos pelo percentual de espermatozoides vivos (não corados).

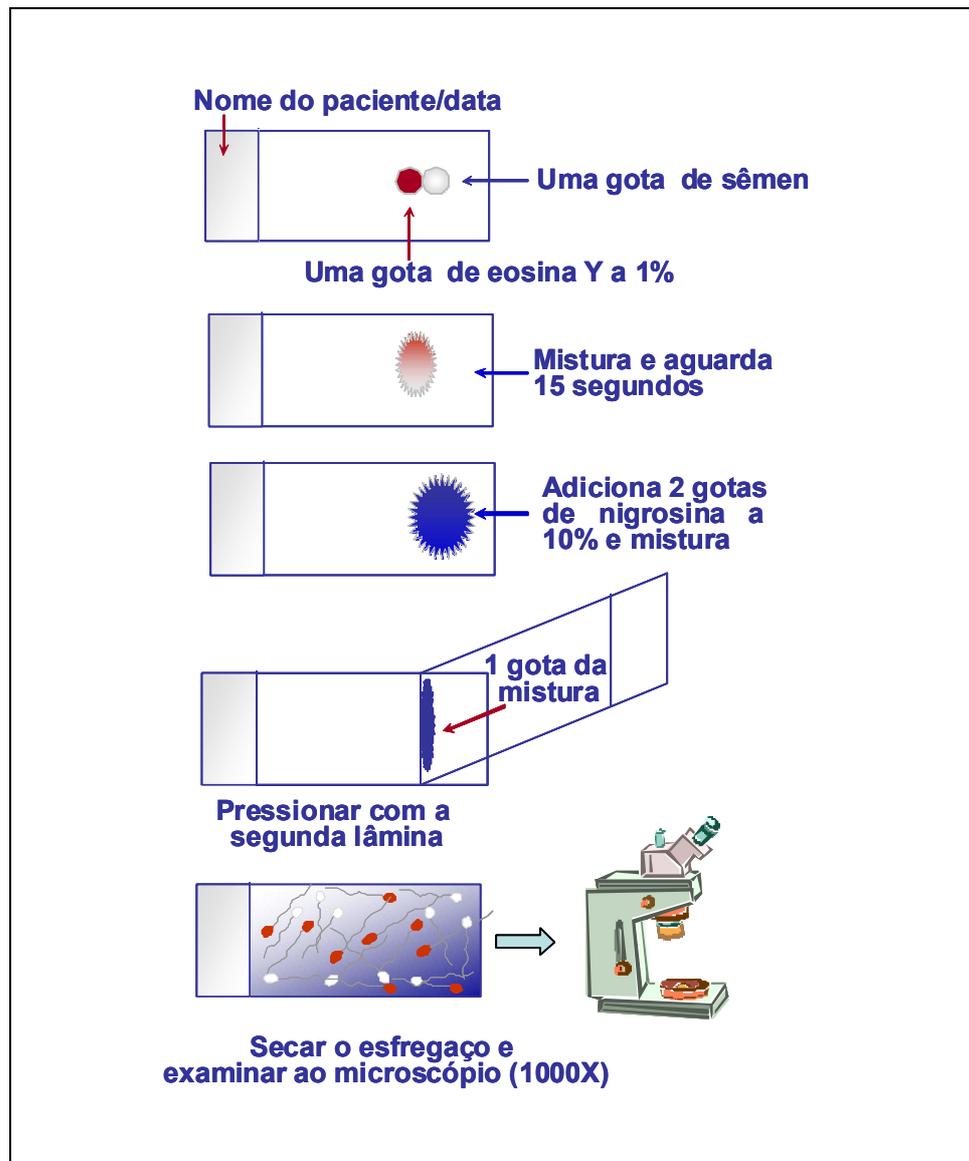


FIGURA 02 – Técnica para o preparo do esfregaço para avaliação da vitalidade espermática.

3.1.2.2.2.3 Morfologia

A morfologia foi realizada através da coloração de Papanicolaou e sua avaliação executada após a análise de dois esfregaços de 10 μ l de sêmen fresco. Um mínimo de 200 espermatozóides foram estudados no aumento de 1000 vezes. Uma gota de sêmen (10 μ l) foi colocada em uma lamina e foi feito um fino esfregaço (Figura 03).

A morfologia espermática normal segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 1999) é definida pela presença de formas normais em 30% ou mais dos espermatozóides examinados. Todavia, usando-se os critérios de KRUGER (1988) baseado na avaliação morfológica e subsequente performance em fertilização "*in vitro*" (FIV), define-se como morfológicamente normais os pacientes que mostraram formas normais em maior que 14% dos espermatozóides analisados. Há um grande número de tipos morfológicos descritos, no entanto na presente pesquisa foi utilizada a morfologia estrita de KRUGER. De acordo com esses critérios os espermatozóides são designados morfológicamente como descrito a seguir:

Formas Normais

Formas Discretamente Amorfas

Formas com Anormalidades Grosseiras

Defeitos de Cabeça

Afilados

Alterações acrossômicas

Amorfos

Bicefálicos

Macrocefálicos

Microcefálicos

Piriformes

Redondos

Defeitos da peça intermediária

Aumentada

Gota citoplasmática

Implantação anormal

Defeitos de Cauda

Curta

Decapitada

Dupla

Enrolada

Radiculada

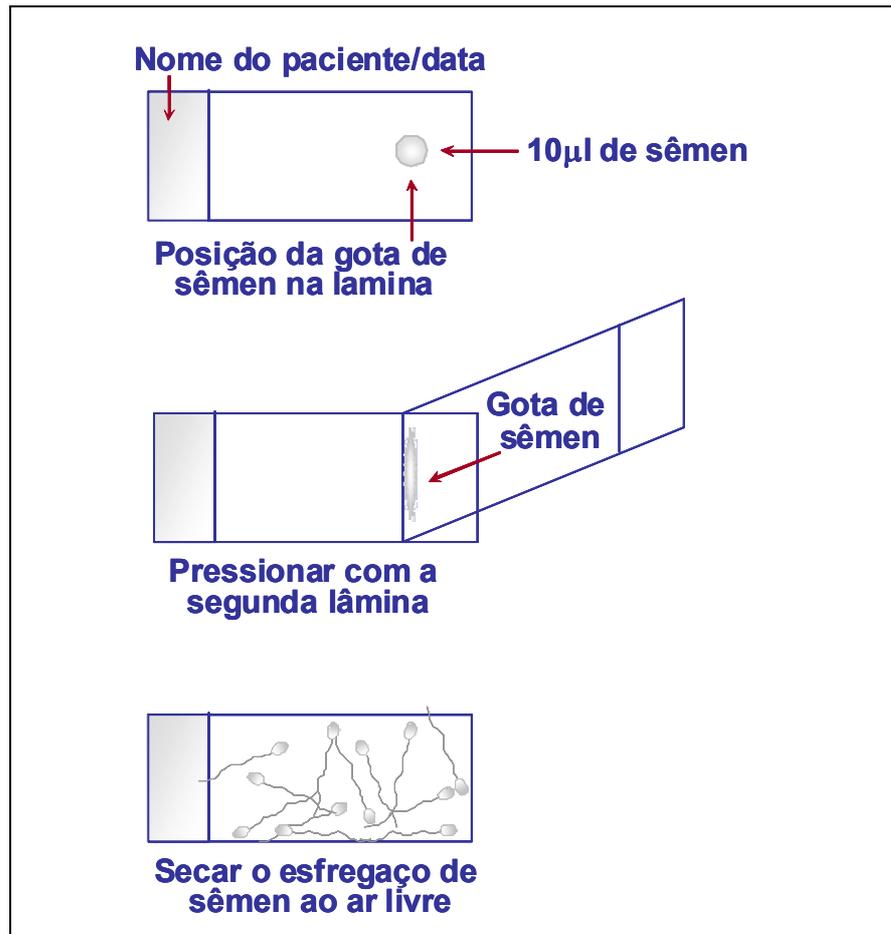


Figura 03 – Técnica para o preparo do esfregaço do sêmen.

Foram avaliados 200 espermatozoides segundo os critérios estritos de KRUGER e os resultados foram divididos em três grupos, como especificado anteriormente. O índice morfológico é definido como a soma das formas normais e das formas discretamente amorfas, como mostrado a seguir.

NORMAL (N) ⇒ maior ou igual a 14%

BOM (B) ⇒ de 4 a 14% de formas normais, apresentando índice morfológico superior a 40%

POBRE (P) ⇒ menos que 4% de formas normais, apresentando índice morfológico abaixo de 30%

3.1.2.3 Testes de função espermática

3.1.2.3.1 Avaliação da estabilidade da cromatina nuclear espermática

Inicialmente as laminas foram preparadas como se segue: igual volume de albumina (clara do ovo) e glicerol foram misturados até a obtenção de uma solução homogênea. Uma gota da mistura foi espalhada em uma lâmina e colocada para secar em estufa (DE SANTANA *et al.*, 2003).

Uma alíquota de 40 μ l de sêmen liquefeito foi misturada com 0,36 ml de uma solução de dodecil sulfato de sódio (SDS) preparada em tampão borato de sódio 0,05M e ditiotreitól (DTT) pH 9,0. Após uma hora de incubação a temperatura ambiente a reação foi interrompida pela adição de igual volume de glutaraldeído a 2,5%. Uma alíquota (uma gota) da suspensão de esperma tratada com SDS e DTT foi fixada em lâmina, corada e observada ao microscópio óptico. Os núcleos de 100 espermatozóides foram avaliados através de microscópio óptico comum e classificados de acordo com o grau de descondensação da cromatina em: Formas estáveis - referente aos espermatozóides inalterados; Formas moderadamente descondensada e Formas intensamente descondensadas - referentes a instabilidade da cromatina nuclear refletida pelo aumento da cabeça do espermatozóide em grau moderado e intenso, respectivamente.

3.1.2.3.2 Teste hipo-osmótico

Para realizar o teste hipo-osmótico 0,1 ml do ejaculado é misturado com 1

ml de solução salina hipo-osmótica (frutose/citrato de sódio). A mistura é então incubada por 30 minutos a 37°C. Cem espermatozóides foram observados com um microscópio de contraste de fase para verificar edema da cauda. Foram considerados baixos os testes cujo escore for menor que 50% (MEDEIROS *et al.*, 1994).

3.1.2.3.3 Capacitação espermática

Na sedimentação-migração o esperma liquefeito é distribuído em dois tubos e lavado com meio de cultura suplementado com soro inativado da paciente a 30%, na proporção de 2ml de meio para 1ml de sêmen. Em seguida, executam-se duas centrifugações sucessivas em 200g por cinco minutos, sempre com subsequente eliminação do sobrenadante. Após isso, um volume de meio de cultura é cuidadosamente depositado sobre o sedimento resultante da última centrifugação, sendo incubado pelo tempo de 45 a 60 minutos a 37 graus centígrados em atmosfera de CO₂ a 5%, para permitir a migração dos espermatozóides. Após esse período, retirar o sobrenadante e analisar a concentração e motilidade dos espermatozóides recuperados e acertar a concentração dos espermatozóides conforme a técnica de reprodução assistida indicada.

3.1.2.4 Questionário de avaliação da função sexual (índice internacional de função sexual)

Um questionário com 15 perguntas e cinco ou seis alternativas de resposta foi o mesmo utilizado por ROSEN *et al.*, em 1997, o qual contém uma

escala internacional para mensuração da função sexual masculina segmentada por cinco domínios: função erétil, função orgástica, desejo sexual, satisfação com a relação sexual e satisfação com a vida sexual como um todo (Anexo 2). A função sexual foi determinada através de um sistema de pontuação (Anexo 3). Foram feitas as conversões dos dados nominais, de acordo com as respostas referidas pelos doentes, em dados numéricos conforme pontuação determinada pelo questionário proposto por ROSEN *et al.*, 1997. As respostas foram agrupadas dentro de cada domínio da função sexual e somadas, gerando os valores numéricos referentes a cada domínio antes e depois do transplante renal. Por exemplo, se o doente optar pela alternativa 1 da pergunta 1 (função erétil), ele receberá o escore 0. Se optar pela alternativa 2, o escore será de 1 e assim sucessivamente até a alternativa 6, cujo escore é de 5. O escore mínimo para cada domínio é de 0 a 2 e o máximo é de 10 a 30. As somas dos valores dos itens referentes a cada domínio da função sexual dos respectivos doentes foram comparadas, estatisticamente, antes e depois do transplante renal através de testes apropriados.

3.1.2.5 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram analisadas, inicialmente, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. A estatística descritiva compreendeu então o cálculo da média e do desvio padrão, para as variáveis onde a normalidade foi observada, ou da mediana e intervalo interquartil (percentil 25; percentil 75), para variáveis não paramétricas. Comparações entre os grupos hemodiálise e transplante foram feitas mediante o uso do teste *t* para variáveis não emparelhadas (dados normais) ou do teste *U* de Mann-Whitney (dados não paramétricos).

Considerando que os componentes da função sexual masculina — função erétil, função orgástica, função desejo sexual, satisfação com a relação sexual e satisfação com a vida sexual — constituem variáveis qualitativas ordinais, então, para a estatística descritiva, calcularam-se a mediana e o intervalo interquartil (percentil 25, percentil 75). Pelo mesmo motivo, para comparar os três grupos, controle, hemodiálise e transplante, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn, que verificou diferenças entre os grupos dois a dois.

Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher.

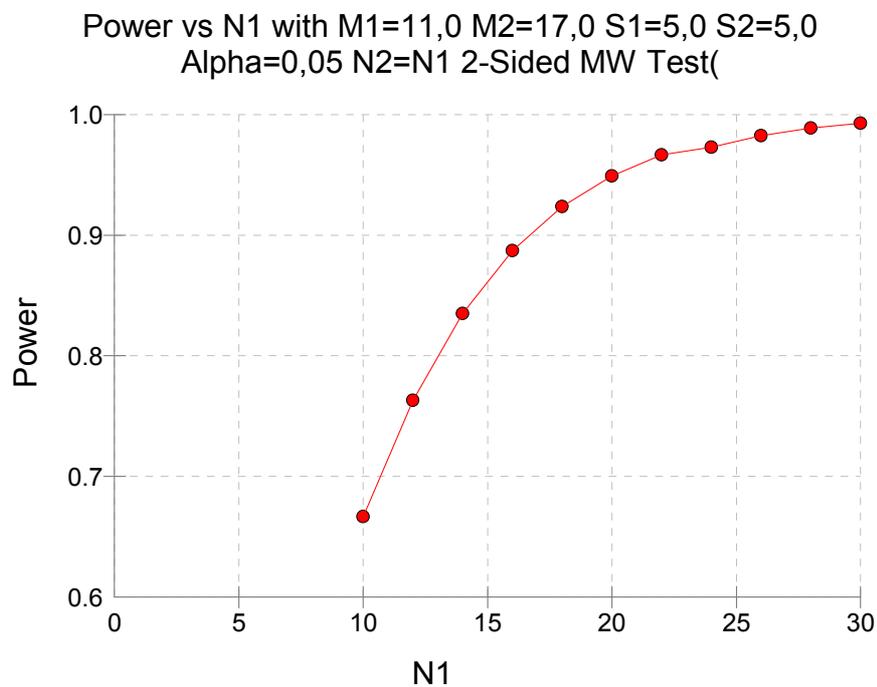
Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância).

Os dados foram analisados pelo *software* estatístico GraphPad Prism[®] versão 4.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Tal *software* também foi usado para a elaboração dos gráficos.

Para o cálculo do tamanho da amostra, utilizou-se o *software* PASS – Power Analysis and Sample Size (NCSS, Kaysville, USA, 2005), tomando-se como base a variável função erétil. Para tanto, estabeleceu-se que um incremento de 6 escores nessa variável, após a realização do transplante, seria considerado clinicamente significativo e que tal diferença, caso realmente exista, seria detectada em pelo menos 90% das vezes (poder do estudo). Definiu-se ainda em 5% a

probabilidade α do erro tipo I (nível de significância do teste). Ademais, considerou-se o desvio padrão dos escores como sendo igual a 5. Assim, para que tais requisitos sejam satisfeitos, o tamanho da amostra foi calculado em 22 pacientes em cada grupo.

Cálculo do tamanho da amostra (calculado em 22 pacientes em cada grupo).



3.1.3 Material

Aparelhos diversos

Centrífuga
Luvas
Máscaras
Óculos
Frasco estéril para obtenção da amostra
Estufa de incubação
Tubo cônico graduado de 15 ml
Pipeta comum
Fita automática
Fita indicadora de pH
Câmara da Makler
Microscópio
Lâmina fosca
Lamínulas
Banho – Maria
Geladeira
Cubas de coloração
Contador de Células
Sistema de captura de imagem
Placa de Petri
Tubos porta- lâminas
Bastão volumétrico de 1000 ml
Provetas diversas
Balança analítica
Tubo de ensaio de 10 ml

Soluções diversas

HEMATOXILINA DE HARRIS (PAPANOCOLAOU)

Hematoxilina (cristais)	5 g
Álcool absoluto	50 ml
Alúmen de potássio (ou amônia)	75 g
Óxido amarelo de mercúrio	2 g
Água destilada	1 L

ORANGE-LARANJA G (PAPANOCOLAOU)

Laranja G	1 g
Ácido fosfotúngstico	0,4 g
Ácido acético	3 ml
Álcool 95%	380 ml

E.A. - 36 (PAPANOCOLAOU)

Verde claro amarelado (verde luz)	2,25 g
Água destilada	100 ml
Pardo Bismark	0,5 g
Álcool absoluto	100 ml
Eosina amarela	2,25 g
Álcool absoluto	450 ml

EOSINA Y AQUOSA A 1%

Eosina Y	1 g
Soro fisiológico q.s.p.	100 ml

NIGROSINA AQUOSA A 10%

Nigrosina	10 g
Soro fisiológico q.s.p.	100 ml

TAMPÃO BORATO DE SÓDIO

Borato de sódio	1 g
Água destilada q.s.p.	100 ml
Ajusta o pH para 9,0 usando NaOH 1 M	

SOLUÇÃO SDS/DDT

Dodecil sulfato de sódio (SDS)	1 g
Ditiotreitol (DTT)	0,22 g
Tampão Borato de sódio q.s.p.	100 ml

SOLUÇÃO DE GLUTARALDEÍDO

Glutaraldeido	4,0 ml
Tampão Borato de sódio	96 ml

3.2 Questões éticas

Uma carta de esclarecimento sobre o estudo e consentimento informado foi lido e explicado ao paciente. Na carta de esclarecimento, foi enfatizado o caráter voluntário de participação no estudo e assegurava sigilo das informações (Anexo 4). O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (Anexo 5). Foram resguardados os princípios enunciados na Declaração de Helsinque de 1964 e suas versões posteriores.

Foram seguidas as orientações da resolução de número 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, determinadora das normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Resultados de dados epidemiológicos e fatores de risco

A idade dos pacientes em hemodiálise por ocasião da aplicação dos questionários variou entre 16 e 43 anos, com média de 31,73 anos. A idade dos pacientes transplantados variou entre 18 e 59 anos, com média de 39,10 anos. A idade dos pacientes controles variou de 23 a 43 anos, com média de 31 anos. O período de tempo pós-transplante variou de seis meses a seis anos. A dosagem de creatinina nos pacientes pós-transplante variou entre 0,7 mg/dl e 5,2 mg/dl com média de 1,69 mg/dl. Nos pacientes pré-transplante a duração da diálise variou de 1 a 9 anos. Todos os pacientes transplantados receberam enxertos de cadáveres. Em relação ao procedimento cirúrgico todas as anastomoses arteriais foram realizadas com a artéria ilíaca externa, término-lateral. Dos 22 pacientes em hemodiálise 16 (72,7%) apresentavam hipertensão arterial sistêmica (HAS), um (4,5%) apresentava diabetes mellitus (DM) e 6 (27,2%) eram tabagistas. Dos 21 pacientes transplantados 15 (71,4%) apresentavam HAS, um (4,76%) apresentava DM e apenas quatro (19,05%) eram tabagistas. Apenas com a variável idade foi constatada diferença estatisticamente significativa quando comparamos os grupos estudados. As características gerais dos pacientes (fatores de risco) podem ser vistas na tabela 1 e figuras de 1 a 6.

Tabela 1 – Características dos pacientes. As variáveis categóricas (HAS, DM, tabagismo) foram analisadas pelo teste exato de Fisher, que não evidenciou diferenças estatisticamente significante. O teste *t* para variáveis não emparelhadas foi usado para comparar a variável idade nos dois grupos, sendo constatada uma diferença estatisticamente significante ($P = 0,0246$).

Característica	Hemodiálise	Transplante
Número de pacientes	22	21
Idade (anos)	31,73 ± 8,78	39,10 ± 11,77
Hipertensão arterial sistêmica (HAS)	Sim: 16/22 (72,73%) Não: 6/22 (27,27%)	Sim: 15/21 (71,43%) Não: 6/21 (28,57%)
Diabetes mellitus (DM)	Sim: 1/22 (4,55%) Não: 21/22 (95,45%)	Sim: 1/21 (4,76%) Não: 20/21 (95,24%)
Tabagismo	Sim: 6/22 (27,27%) Não: 16/22 (72,73%)	Sim: 4/21 (19,05%) Não: 17/21 (80,95%)

As figuras de 4 a 9 mostram uma comparação de fatores de risco para disfunção erétil entre pacientes em hemodiálise e transplantados. Os níveis de colesterol total, LDH e HDL foram maiores no grupo de transplantados. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação aos níveis de triglicérides entre os dois grupos. Os níveis de uréia e creatinina foram significativamente mais baixos no grupo transplantado.

FIGURA 4 – Concentração sérica de colesterol total mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 pacientes do grupo hemodiálise ($121,20 \pm 24,69$ mg/dl) e 16 do grupo transplante ($174,69 \pm 45,15$ mg/dl). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas, que evidenciou uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0022$).

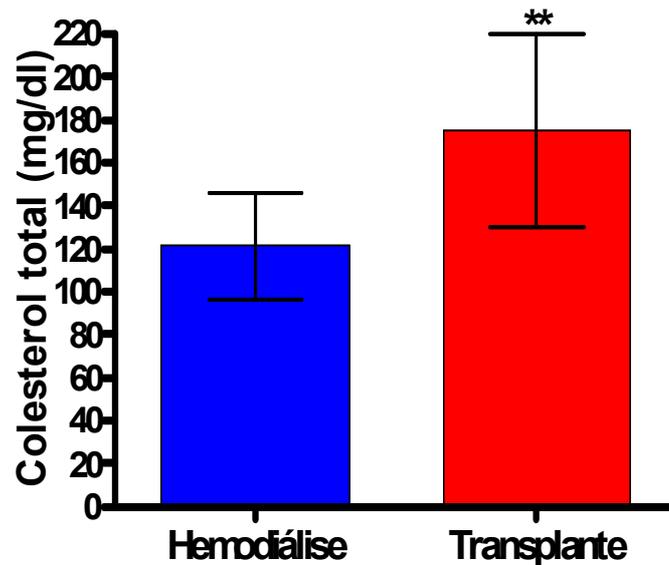


FIGURA 5 – Concentração sérica de LDL mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 pacientes do grupo hemodiálise ($67,90 \pm 26,31$ mg/dl) e 13 do grupo transplante ($101,77 \pm 38,77$ mg/dl). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas, sendo constatada uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0275$).

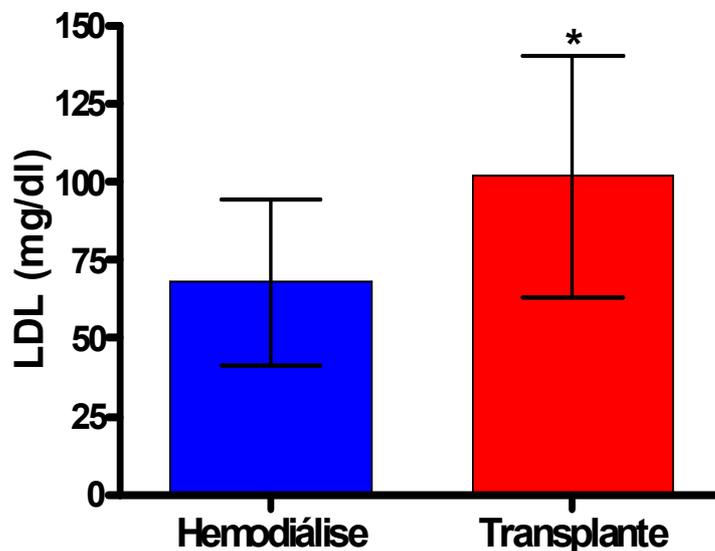


FIGURA 6 – Concentração sérica de HDL mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 pacientes do grupo hemodiálise ($28,80 \pm 4,08$ mg/dl) e 14 do grupo transplante ($45,21 \pm 16,51$ mg/dl). Dados analisados pelo teste t para variáveis não emparelhadas, que evidenciaram uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0057$).

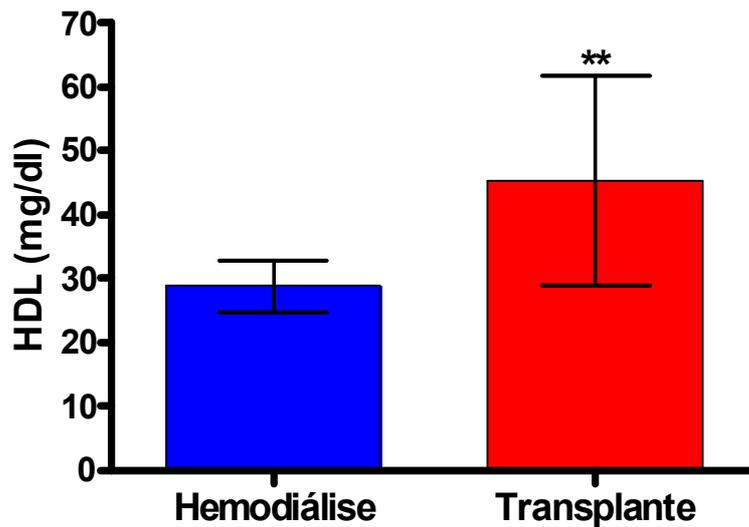


FIGURA 7 – Concentração sérica de triglicerídeos mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 15 pacientes do grupo hemodiálise (122,00 mg/dl, IQ: 89,00 – 176,00) e 19 do grupo transplante (133,00 mg/dl, IQ: 122,00 – 184,00). Dados analisados pelo teste U de Mann-Whitney, não sendo verificada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,1762$).

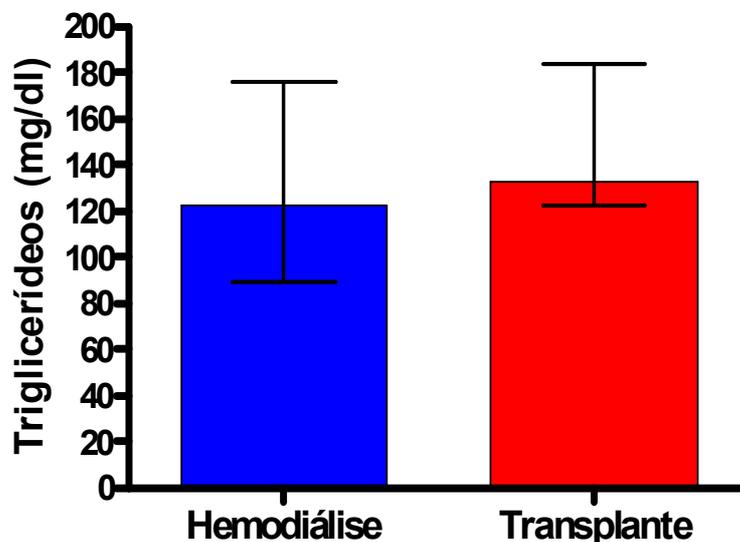


FIGURA 8 – Concentração sérica de uréia mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 15 pacientes do grupo hemodiálise (121,50 mg/dl, IQ: 104,00 – 145,00) e 20 do grupo transplante (50,00 mg/dl, IQ: 46,00 – 64,40). Dados analisados pelo teste *U* de Mann-Whitney, sendo constatada uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0005$).

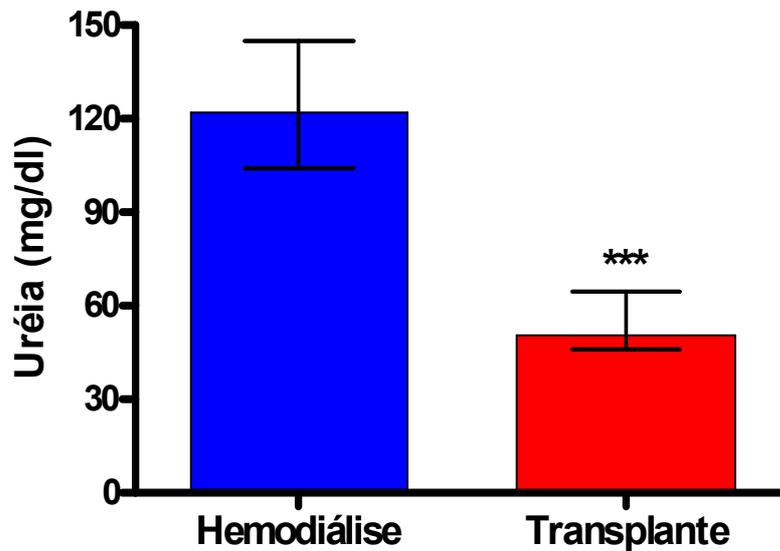
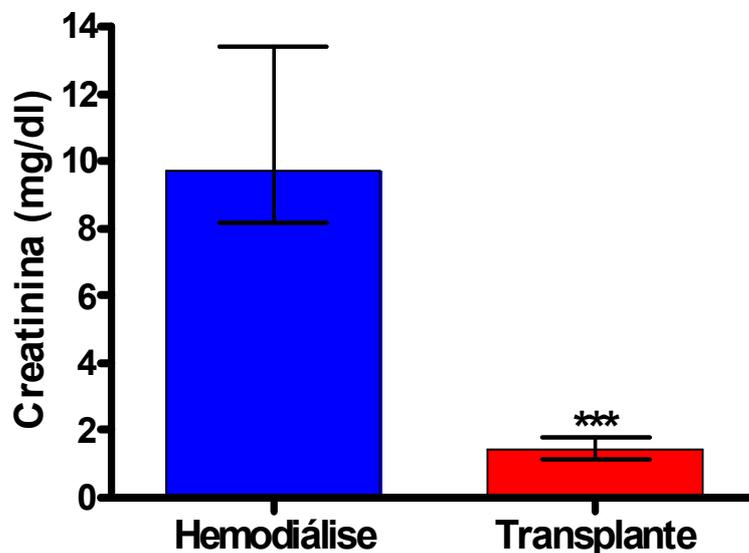


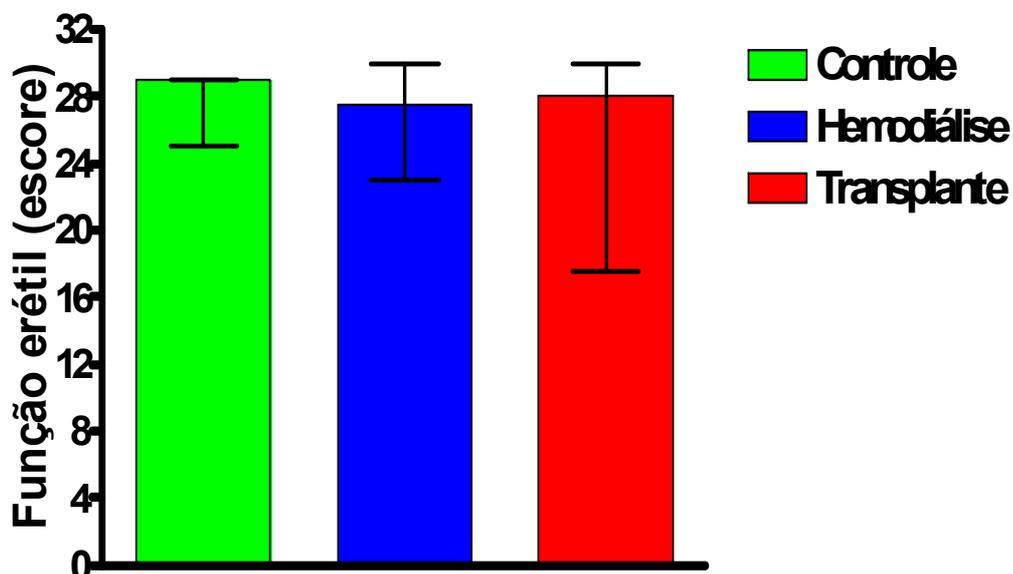
FIGURA 9 – Concentração sérica de creatinina mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 16 pacientes do grupo hemodiálise (9,70 mg/dl, IQ: 8,15 – 13,40) e 21 do grupo transplante (1,40 mg/dl, IQ: 1,10 – 1,80). Dados analisados pelo teste *U* de Mann-Whitney, que evidenciou uma diferença estatisticamente significativa ($P < 0,0001$).



4.2 Resultados da avaliação da função sexual

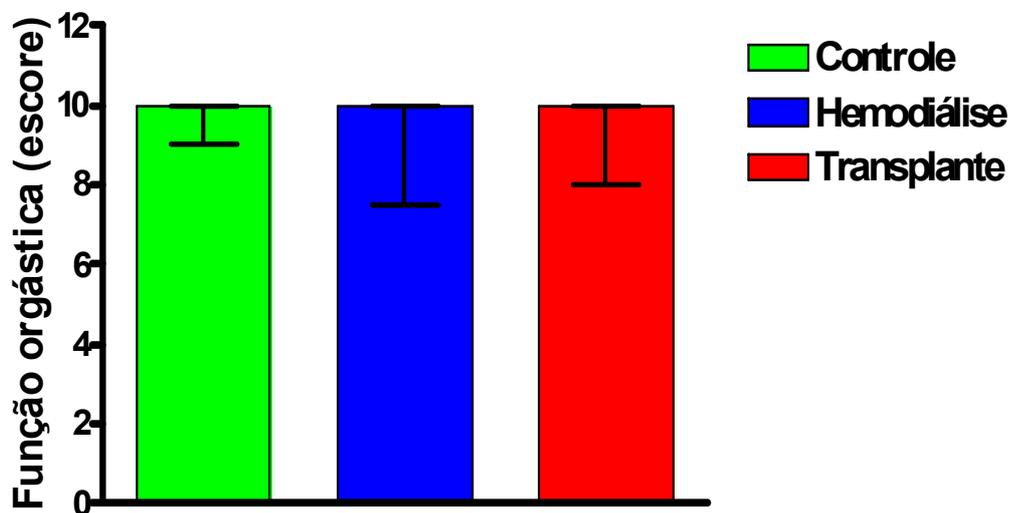
As figuras e tabelas abaixo mostram os cinco domínios do questionário do Índice Internacional de Função Erétil comparando os grupos controle, hemodiálise e transplantados. A figura 10 mostra que no grupo controle os escores, relativos ao componente função sexual, variaram de 25 a 29, com mediana de 29; no grupo de pacientes em hemodiálise os escores variaram de 23 a 30, com mediana de 27,5; e no grupo de transplantados os escores variaram de 17,5 a 30, com mediana de 28, evidenciando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

FIGURA 10 – Escores do componente função erétil verificados nos grupos controle, hemodiálise e transplante. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 23 pacientes do grupo controle, 22 pacientes do grupo hemodiálise e 21 pacientes do grupo transplante. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos, sendo complementado com o teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significante entre os grupos (teste de Kruskal-Wallis: $P = 0,7095$).



A figura 11 mostra que no grupo controle os escores, relativos ao componente função orgástica, variaram de 9 a 10 com mediana de 10; no grupo de pacientes em hemodiálise os escores variaram de 7,5 a 10 com mediana de 10; e no grupo de transplantados os escores variaram de 8 a 10 com mediana de 10, mostrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

FIGURA 11 – Escores do componente função orgástica relativos aos grupos controle, hemodiálise e transplante. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 23 pacientes do grupo controle, 22 pacientes do grupo hemodiálise e 21 pacientes do grupo transplante. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos, sendo complementado com o teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (teste de Kruskal-Wallis: $P = 0,7206$).



A figura 12 mostra que no grupo controle os escores, relativos ao componente função "desejo sexual", variaram de 9 a 10 com mediana de 10; no grupo de pacientes em hemodiálise os escores variaram de 6,5 a 9 com mediana de

8; e no grupo de transplantados os escores variaram de 8 a 10 com mediana de 9, mostrando que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e pacientes em hemodiálise.

A figura 13 mostra que no grupo controle os escores, relativos ao componente satisfação com a relação sexual, variaram de 12 a 14 com mediana de 13; no grupo de pacientes em hemodiálise os escores variaram de 6,5 a 13,5 com mediana de 11; e no grupo de transplantados os escores variaram de 8 a 14 com mediana de 12, mostrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

FIGURA 12 – Escores do componente função desejo sexual verificados nos grupos controle, hemodiálise e transplante. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 23 pacientes do grupo controle, 22 pacientes do grupo hemodiálise e 21 pacientes do grupo transplante. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos, sendo complementado com o teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Teste de Kruskal-Wallis: $P = 0,0004$. *** $P < 0,001$: Hemodiálise < Controle (Teste de Dunn).

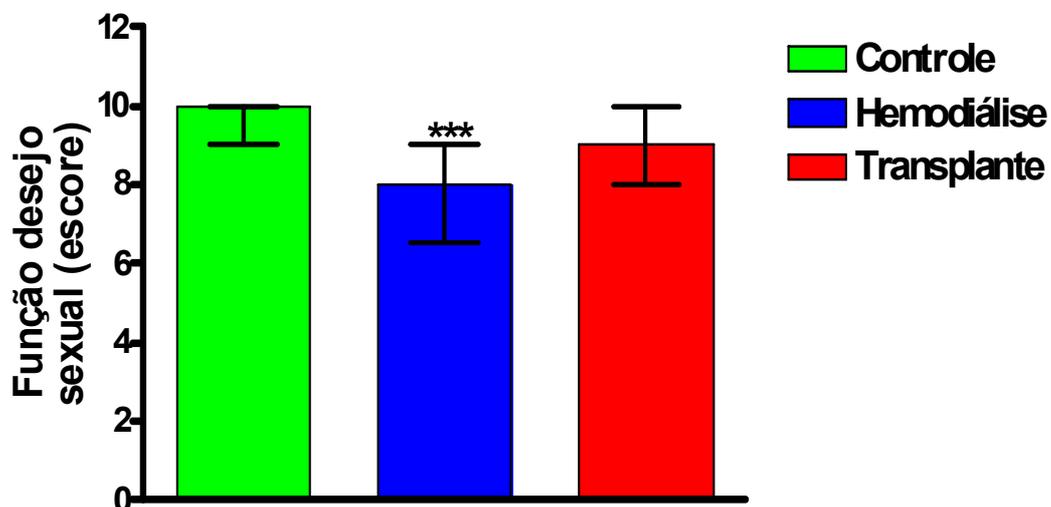
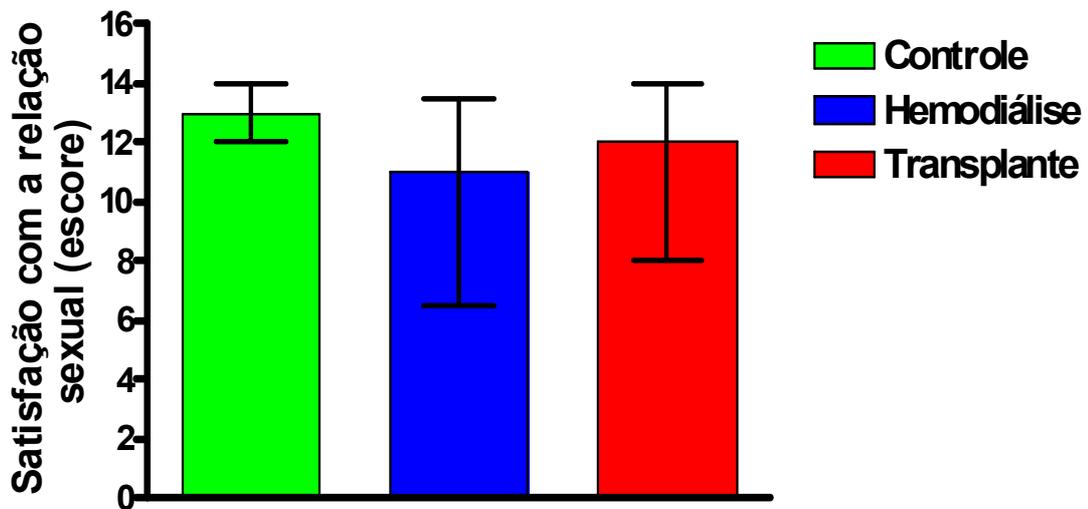
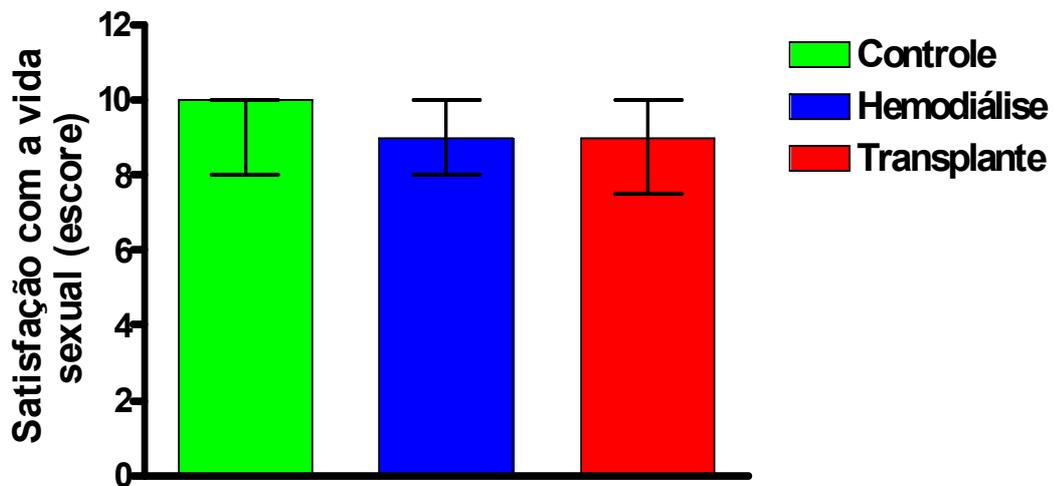


FIGURA 13 – Escores do componente satisfação com a relação sexual referentes aos grupos controle, hemodiálise e transplante. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 23 pacientes do grupo controle e 22 pacientes do grupo hemodiálise e 21 pacientes do grupo transplante. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos, sendo complementado com o teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (teste de Kruskal-Wallis: $P = 0,0579$).



A figura 14 mostra que no grupo controle os escores, relativos ao componente satisfação com a vida sexual, variaram de 8 a 10 com mediana de 10; no grupo de pacientes em hemodiálise os escores variaram de 8 a 10; e no grupo de transplantados os escores variaram de 7,5 a 10 com mediana de 9, mostrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

FIGURA 14 – Escores do componente satisfação com a vida sexual verificados nos grupos controle, hemodiálise e transplante. Dados expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 23 pacientes do grupo controle, 22 pacientes do grupo hemodiálise e 21 pacientes do grupo transplante. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar os três grupos, sendo complementado com o teste de comparações múltiplas de Dunn, para verificar diferenças entre os grupos dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (teste de Kruskal-Wallis: $P = 0,1172$).



Na tabela 2 verifica-se o resumo das figuras de 10 a 14 e seus respectivos resultados estatísticos.

Quanto ao componente função erétil a tabela 3 e figura 15 mostra a estratificação do grau de disfunção erétil (DE) relativo aos grupos controle, pacientes em hemodiálise e transplantados. Dos 23 pacientes do grupo controle 19 (82,6%) não apresentaram disfunção erétil, segundo critérios descritos abaixo, 4 (17,3%) apresentaram DE de grau leve a moderada e nenhum apresentou DE grave. Dos 22 pacientes em hemodiálise 16 (72,7%) não apresentaram DE, 2 (9,09%) apresentaram DE de grau leve a moderada e 4 (18,18%) apresentaram DE grave. Dos 21 pacientes transplantados 14 (66,6%) não apresentaram DE, 2 (9,52%)

apresentaram DE de grau leve a moderado e 6 (28,5%) apresentaram DE grave. Portanto não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que se refere aos diversos graus de disfunção erétil.

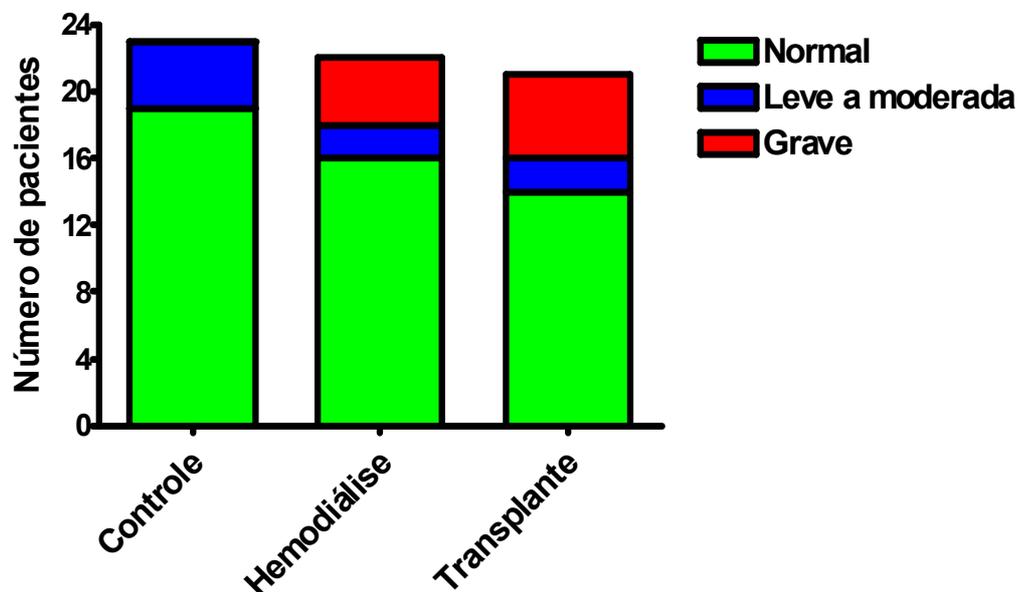
TABELA 2 – Escores dos componentes da função sexual masculina verificados nos grupos controle, hemodiálise e transplante, expressos como mediana (intervalo interquartil) e analisados pelo teste Kruskal-Wallis associado ao teste de comparações múltiplas de Dunn.

	<i>Grupos</i>		
	Controle	Hemodiálise	Transplante
Função erétil	29,00 (25,00 – 29,00)	27,50 (23,00 – 30,00)	28,00 (17,50 – 30,00)
Função orgástica	10,00 (9,00 – 10,00)	10,00 (7,50 – 10,00)	10,00 (8,00 – 10,00)
Função desejo sexual (***)	10,00 (9,00 – 10,00)	8,00 (6,50 – 9,00)	9,00 (8,00 – 10,00)
Satisfação com a relação sexual	13,00 (12,00 – 14,00)	11,00 (6,50 – 13,50)	12,00 (8,00 – 14,00)
Satisfação com a vida sexual	10,00 (8,00 – 10,00)	9,00 (8,00 – 10,00)	9,00 (7,50 – 10,00)

*** Teste de Kruskal-Wallis: $P = 0,0005$; teste de Dunn: Hemodiálise < Controle ($P < 0,001$).

TABELA 3 / FIGURA 15 – Grau de disfunção erétil relativo aos grupos controle, hemodiálise e transplante, mensurado a partir dos escores do componente função erétil do questionário de avaliação da função sexual, conforme os seguintes critérios: normal (≥ 25), leve (21 – 24), moderada (16 – 20) e grave (≤ 15). Dados analisados pelo teste do qui-quadrado. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle, hemodiálise e transplante no que se refere aos diversos graus de disfunção erétil ($P = 0,1806$).

	Grupos			
	Controle	Hemodiálise	Transplante	
Normal (≥ 25)	19	16	14	49
Leve (21 – 24) a moderada (16 – 20)	4	2	2	8
Grave (≤ 15)	0	4	5	9
Total	23	22	21	66



As figuras 16 e 17 mostram diagrama de dispersão referente ao componente desejo sexual em função da concentração de testosterona em ambos

os grupos. O resultado é que o grau de correlação linear evidenciou uma fraca correlação linear positiva, em ambos os grupos.

FIGURA 16 – Diagrama de dispersão do componente desejo sexual em função da concentração de testosterona referente ao grupo hemodiálise. O grau de correlação linear foi mensurado pelo coeficiente de Spearman, que evidenciou uma fraca correlação linear positiva ($r = 0,2356$) não significativa ($P = 0,4854$).

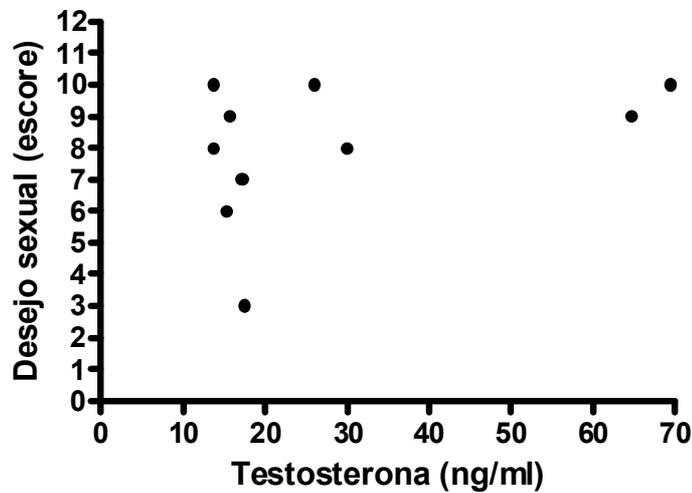
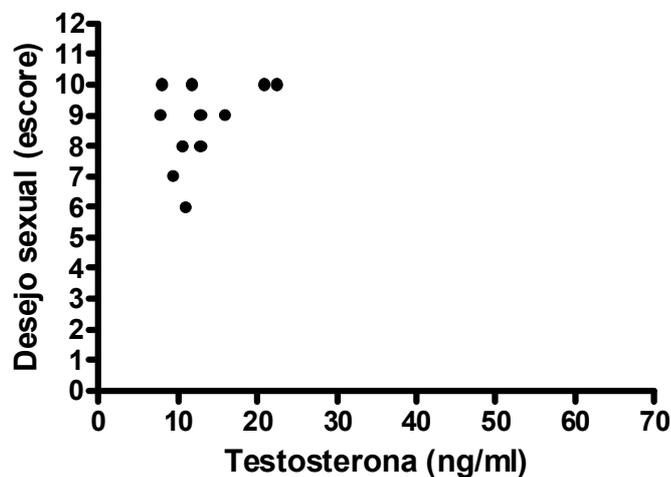


FIGURA 17 – Diagrama de dispersão do componente desejo sexual em função da concentração de testosterona referente ao grupo transplante. O grau de correlação linear foi mensurado pelo coeficiente de Spearman, que revelou uma fraca correlação linear positiva ($r = 0,3437$) não significativa ($P = 0,2762$).



As figuras 18 e 19 mostram diagrama de dispersão referente ao componente função erétil em função da concentração de testosterona em ambos os grupos. O resultado é que o grau de correlação linear revelou uma fraca correlação linear negativa em ambos os grupos.

FIGURA 18 – Diagrama de dispersão do componente função erétil em função da da concentração de testosterona referente ao grupo hemodiálise. O grau de correlação linear foi mensurado pelo coeficiente de Spearman, que revelou uma fraca correlação linear negativa ($r = -0,4180$) não significativa ($P = 0,2000$).

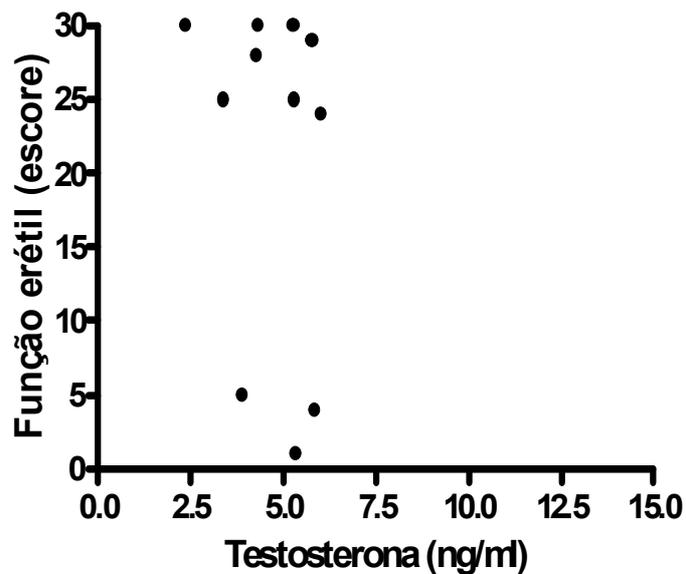
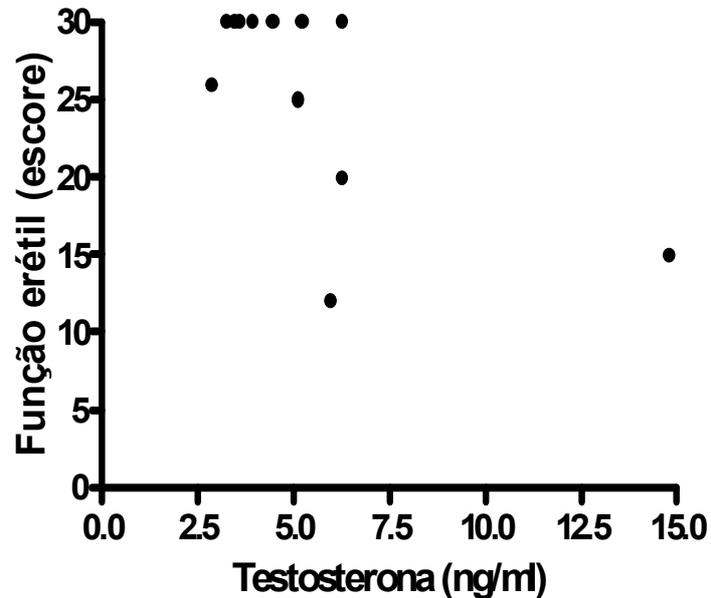


FIGURA 19 – Diagrama de dispersão do componente função erétil em função da concentração de testosterona referente ao grupo transplante. O grau de correlação linear foi mensurado pelo coeficiente de Spearman, que revelou uma fraca correlação linear negativa ($r = -0,4680$) não significativa ($P = 0,1250$).



4.3 Resultados da avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada

As figuras de 20 a 23 mostram as comparações dos níveis plasmáticos de testosterona, prolactina, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) entre o grupo de pacientes em hemodiálise e o grupo de pacientes transplantados. As dosagens de testosterona, LH e FSH foram similares nos dois grupos, porém houve diferença estatística significativa entre os níveis plasmáticos de prolactina. Nenhum paciente, em ambos os grupos, mostrou diminuição dos níveis de testosterona plasmáticos. Todos os pacientes em hemodiálise apresentaram níveis de prolactina acima do normal, enquanto apenas 50% dos pacientes

transplantados apresentavam prolactina elevados. Apenas 2 pacientes (18%) do grupo de pacientes em hemodiálise apresentaram níveis elevados de FSH, o que pode significar dano à espermatogênese, enquanto nenhum paciente transplantado apresentou níveis elevados de FSH. Com relação aos níveis plasmáticos de LH 5 pacientes (45,5%) do grupo em hemodiálise apresentou elevação de seus níveis, enquanto apenas 1 (9%) paciente do grupo transplantado evidenciou elevação dos níveis de LH.

FIGURA 20 – Concentração sérica de prolactina mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (IQ) das medições efetuadas em 11 pacientes do grupo hemodiálise (17,27 ng/ml; IQ: 15,24 – 30,06) e 12 do grupo transplante (11,40 ng/ml; IQ: 9,97– 14,33). Dados analisados pelo teste *U* de Mann-Whitney que evidenciou uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0035$).

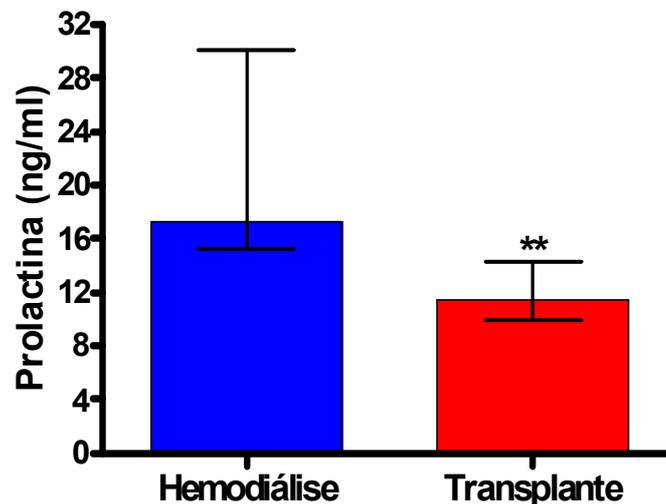


FIGURA 21 – Concentração sérica de testosterona mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 11 pacientes do grupo hemodiálise (5,25 ng/ml, IQ: 3,86 – 5,76) e 12 do grupo transplante (4,78 ng/ml, IQ: 3,51 – 6,10). Dados analisados pelo teste *U* de Mann-Whitney. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,9755$).

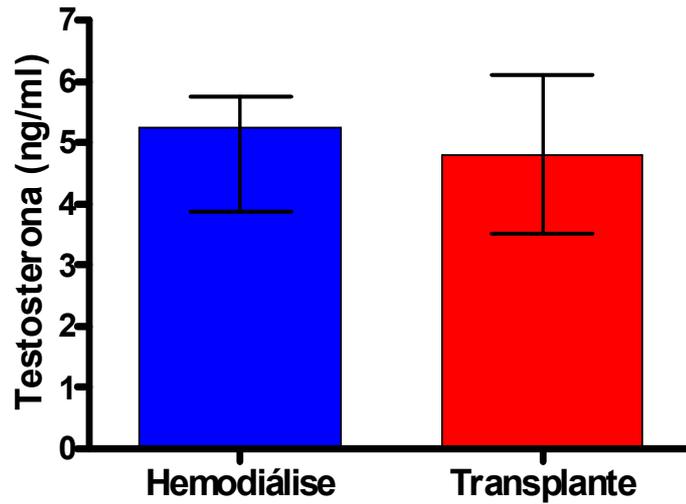


FIGURA 22 – Concentração sérica de FSH mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como mediana e intervalo interquartil (IQ) das medições efetuadas em 11 pacientes do grupo hemodiálise (3,65 mUI/ml, IQ: 2,31 – 7,90) e 8 do grupo transplante (4,11 mUI/ml, IQ: 3,67 – 4,29). Dados analisados pelo teste *U* de Mann-Whitney. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,9671$).

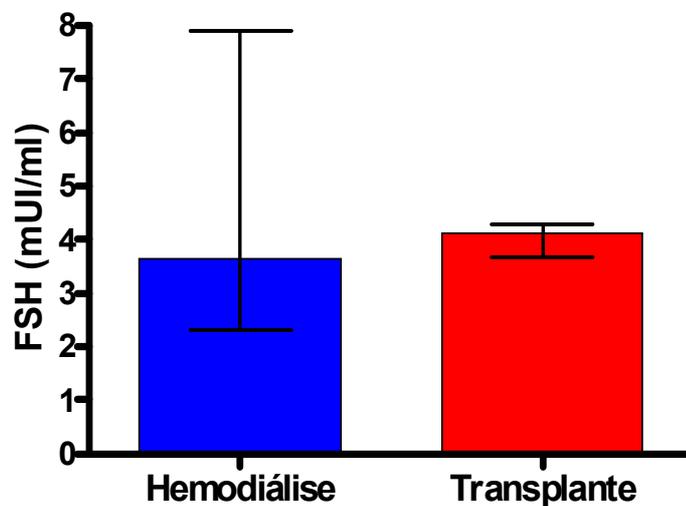
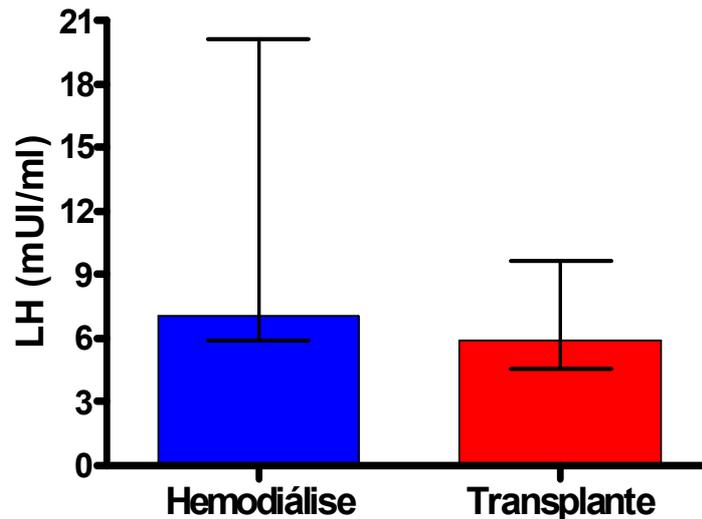


FIGURA 23 – Concentração sérica de LH mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como mediana e intervalo interquartil das medições efetuadas em 11 pacientes dos grupos hemodiálise (7,02 mUI/ml, IQ: 5,87 – 20,11) e transplante (5,90 mUI/ml, IQ: 4,53 – 9,63). Dados analisados pelo teste *U* de Mann-Whitney. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,1891$).



4.4 Resultados da avaliação do espermograma e das provas de função espermática

As figuras 24 a 33 mostram as médias e desvio padrão das medições do volume espermático, concentração espermática, pH, motilidade, morfologia, vitalidade, estabilidade da cromatina nuclear, estabilidade da membrana espermática, concentração pós-capacitação e motilidade pós-capacitação dos pacientes em hemodiálise e transplantados renais. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa em nenhuma destas variáveis nos grupos estudados.

FIGURA 24 – Volume do esperma, em ml, mensurado nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 7 pacientes do grupo hemodiálise ($1,86 \pm 0,85$ ml) e 9 do grupo transplante ($3,00 \pm 1,90$ ml). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,1639$).

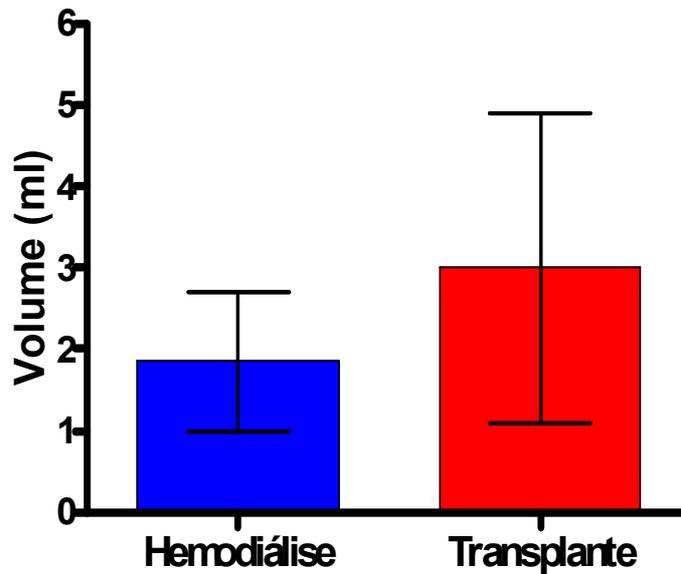


FIGURA 25 – Mensuração do pH no esperma dos pacientes dos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 6 pacientes do grupo hemodiálise ($8,00 \pm 0,00$) e 7 do grupo transplante ($8,16 \pm 0,26$). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,1650$).

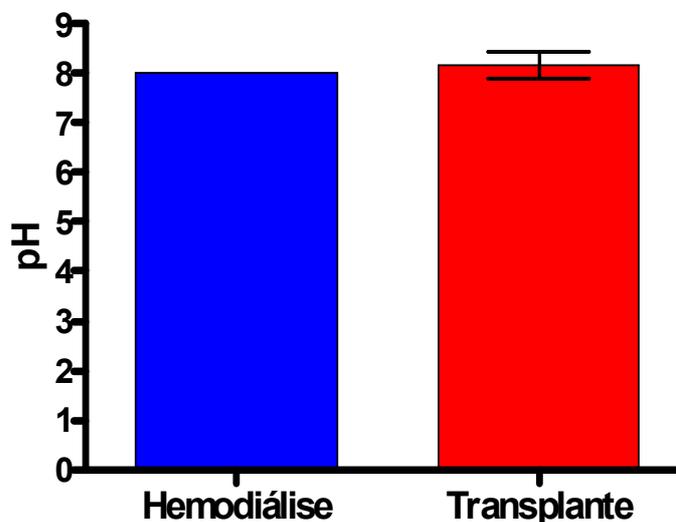


FIGURA 26– Concentração de espermatozoides mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 7 pacientes do grupo hemodiálise ($25,657 \pm 25,728$ milhões/ml) e 6 do grupo transplante ($55,000 \pm 32,299$ milhões/ml). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,0944$).

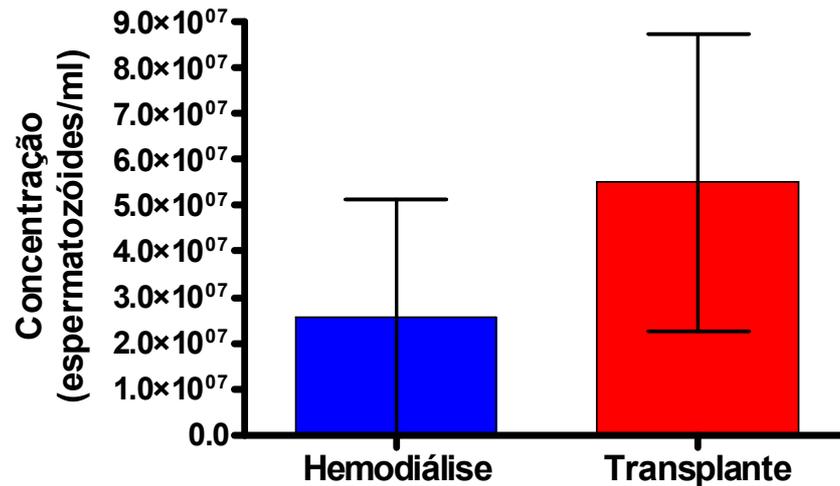


FIGURA 27 – Avaliação da motilidade progressiva nos grupos hemodiálise e transplante, definida como o percentual de espermatozoides que apresentaram motilidade rápida e progressiva somado ao percentual de espermatozoides que apresentaram motilidade lenta ou pouco progressiva. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 5 pacientes do grupo hemodiálise ($42,40 \pm 22,28$ %) e 6 do grupo transplante ($33,00 \pm 9,6$ %). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,3716$).

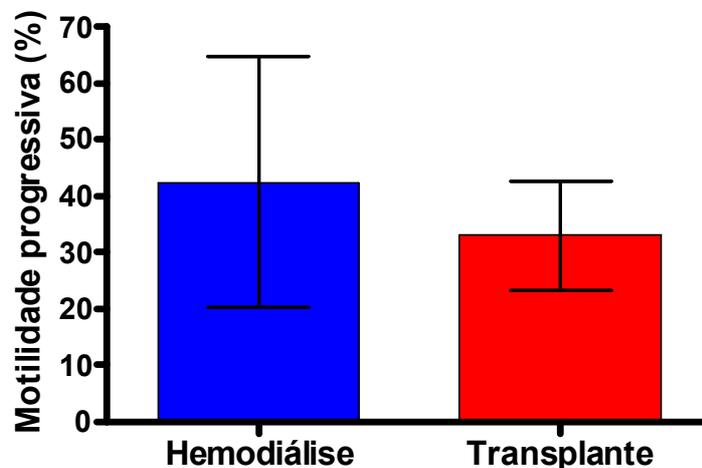


FIGURA 28 – Avaliação da vitalidade dos espermatozóides (percentual de espermatozóides vivos) nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 7 pacientes do grupo hemodiálise ($40,00 \pm 16,77$ %) e 6 do grupo transplante ($52,00 \pm 12,23$ %). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,1751$).

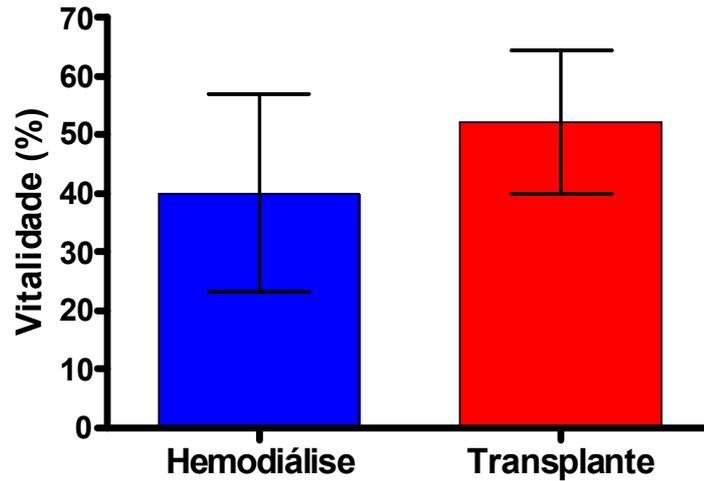


FIGURA 29 – Avaliação da morfologia dos espermatozóides (percentual de formas normais) nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 5 pacientes do grupo hemodiálise ($12,60 \pm 5,73$ %) e 6 do grupo transplante ($13,67 \pm 11,02$ %). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,8501$).

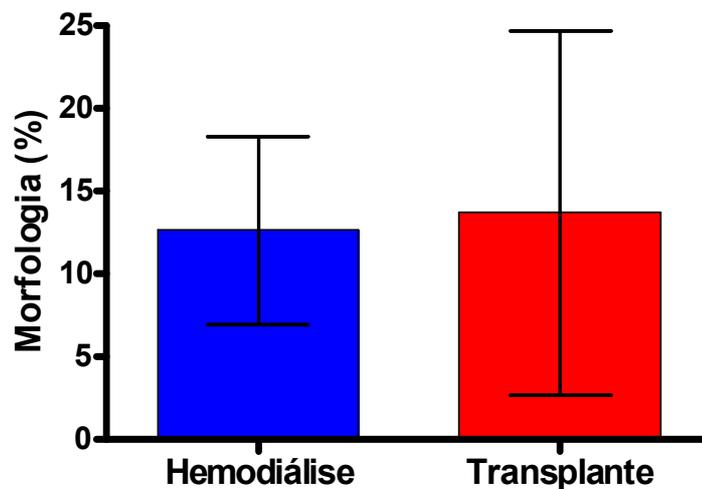


FIGURA 30 – Avaliação da estabilidade da cromatina nuclear dos espermatozoides (percentual de formas estáveis e instáveis) nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 7 pacientes do grupo hemodiálise (formas estáveis: $80,00 \pm 2,16$ %; formas instáveis: $20,00 \pm 2,16$ %) e 6 do grupo transplante (formas estáveis: $78,17 \pm 9,70$ %; formas instáveis: $29,83 \pm 28,76$ %). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes (formas estáveis: $P = 0,6342$; formas instáveis: $P = 0,3831$).

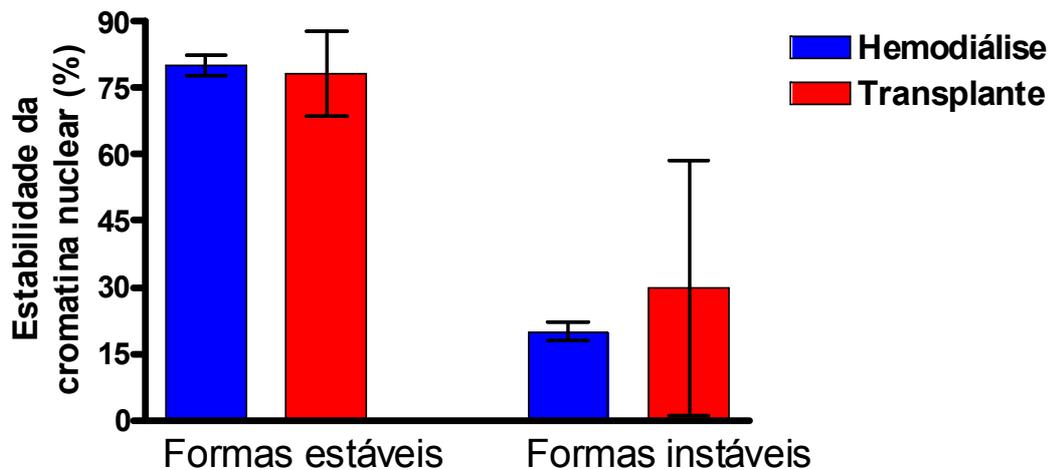


FIGURA 31 – Avaliação da estabilidade da membrana dos espermatozoides (percentual de formas estáveis), conforme o teste do inchaço hiposmótico, nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 7 pacientes do grupo hemodiálise ($59,71 \pm 4,61$ %) e 5 do grupo transplante ($58,20 \pm 5,26$ %). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,6078$).

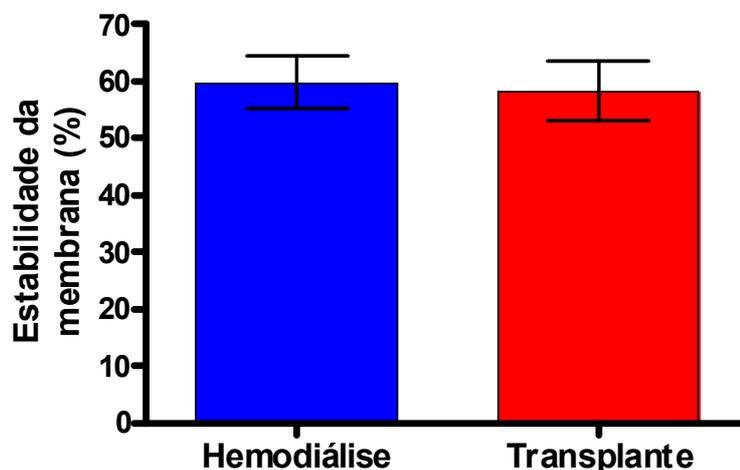


FIGURA 32 – Concentração de espermatozóides pós-capacitação mensurada nos grupos hemodiálise e transplante. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 5 pacientes do grupo hemodiálise ($28,164 \pm 22,61439$ milhões/ml) e 5 do grupo transplante ($66,09 \pm 66,8669$ milhões/ml). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,2639$).

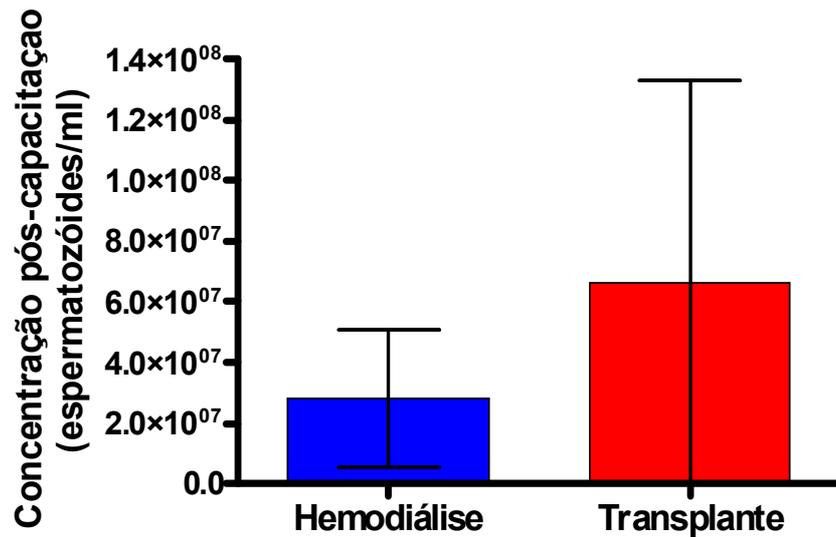
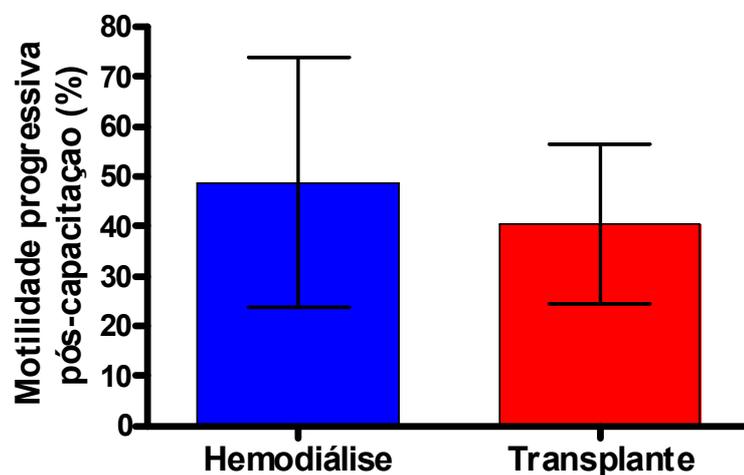


FIGURA 33 – Avaliação da motilidade progressiva pós-capacitação nos grupos hemodiálise e transplante, definida como o percentual de espermatozóides que apresentaram motilidade rápida e progressiva somado ao percentual de espermatozóides que apresentaram motilidade lenta ou pouco progressiva. Valores expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 5 pacientes do grupo hemodiálise ($48,80 \pm 25,19$ %) e 6 do grupo transplante ($40,33 \pm 16,02$ %). Dados analisados pelo teste *t* para variáveis não emparelhadas. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,5145$).



Dos 7 pacientes em hemodiálise 2 (28,5%) apresentaram oligospermia. Em relação aos transplantados 2 (22,2%) de 9 tiveram volume espermático menor que 2ml.

TABELA 4 – Variações do volume (V) do esperma verificadas nos grupos hemodiálise e transplante, conforme os seguintes critérios: oligospermia ($V < 2$ ml), normal ($2 \leq V \leq 5$), hiperespermia ($V > 5$ ml). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante no que se refere à classificação do volume do esperma ($P = 1,0000$).

	<i>Volume do esperma</i>		
	Oligospermia	Normal + hiperespermia	
Hemodiálise	2	5	7
Transplante	2	7	9
Total	4	12	16

De 7 pacientes em hemodiálise 4 (57,1%) apresentaram oligozoospermia, enquanto no grupo de transplantados 2 (33,3%) de 6 apresentaram concentração menor que 20 milhões /ml.

TABELA 5 – Variações da concentração (C) de espermatozóides verificadas nos grupos hemodiálise e transplante, conforme os seguintes critérios: azoospermia ($C = 0$), oligozoospermia ($0 < C < 20.000.000$), normal ($C \geq 20.000.000/\text{ml}$). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante em relação às variações da concentração do esperma ($P = 0,5921$).

	Concentração de espermatozóides		
	Oligozoospermia	Normal	
Hemodiálise	4	3	7
Transplante	2	4	6
Total	6	7	13

De 7 pacientes em hemodiálise nenhum apresentou azoospermia, enquanto 3 (30%) de 9 pacientes transplantados apresentaram zero de espermatozóides no ejaculado.

TABELA 6 – Ocorrência de azoospermia nos grupos hemodiálise e transplante. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante em relação à ocorrência de azoospermia ($P = 0,2125$).

	Concentração de espermatozóides		
	Azoospermia	Normal + ligozoospermia	
Hemodiálise	0	7	7
Transplante	3	6	9
Total	3	13	16

De 5 pacientes em hemodiálise 4 (80%) apresentaram astenozoospermia, enquanto todos os transplantados apresentaram motilidade progressiva menor que 50%.

TABELA 7 – Grau de motilidade dos espermatozóides, observado nos grupos hemodiálise e transplante, baseado no percentual daqueles que demonstraram motilidade progressiva (MP), conforme os seguintes critérios: astenozoospermia (MP < 50%), normal (MP ≥ 50%). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante em relação ao grau de motilidade dos espermatozóides ($P = 0,4545$).

	<i>Grau de motilidade</i>		
	Astenozoospermia	Normal	
Hemodiálise	4	1	5
Transplante	6	0	6
Total	10	1	11

De 7 pacientes em hemodiálise 6 (85,7%) apresentaram necrospermia, enquanto 5 (83,3%) de 6 transplantados apresentaram menos de 60% de espermatozóides vivos.

TABELA 8 – Avaliação da vitalidade dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante, baseada no percentual de espermatozóides vivos (EV), conforme os seguintes critérios: necrozoospermia (EV < 60%), normal (EV ≥ 60%). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante em relação à vitalidade dos espermatozóides ($P = 1,0000$).

	Vitalidade		
	Necrozoospermia	Normal	
Hemodiálise	6	1	7
Transplante	5	1	6
Total	11	2	13

De 5 pacientes em hemodiálise 3 (60%) apresentaram teratozoospermia, enquanto 3 (50%) de 6 transplantados apresentaram formas normais menor que 14%.

TABELA 9 – Avaliação da morfologia dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante, baseada nos critérios de Kruger: teratozoospermia (formas normais < 14%), normal (formas normais ≥ 14%). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante em relação à morfologia dos espermatozóides ($P = 1,0000$).

	Morfologia		
	Teratozoospermia	Normal	
Hemodiálise	3	2	5
Transplante	3	3	6
Total	6	5	11

Nenhum dos 7 pacientes em hemodiálise apresentou alteração da estabilidade da cromatina sexual, enquanto apenas 1 (16,6%) de 6 apresentou alteração da estabilidade da cromatina sexual.

TABELA 10 – Avaliação da estabilidade da cromatina nuclear dos espermatozoides nos grupos hemodiálise e transplante, conforme os seguintes critérios: alterada (formas estáveis $\leq 75\%$), normal (formas estáveis $> 75\%$). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante ($P = 0,4615$).

	<i>Estabilidade da cromatina nuclear</i>		
	Alterada	Normal	
Hemodiálise	0	7	7
Transplante	1	5	6
Total	1	12	13

De 7 pacientes em hemodiálise 2 (28,5%) apresentaram teste hiposmótico alterado, enquanto 2 (40%) de 5 transplantados apresentaram falha na detecção de estabilidade da membrana espermática, caracterizada por inchaço da cauda.

TABELA 11 – Avaliação da estabilidade da membrana dos espermatozóides nos grupos hemodiálise e transplante, conforme o teste do inchaço hipo-osmótico: baixo (teste positivo < 60%), normal (teste positivo ≥ 60%). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante ($P = 1,0000$).

	Teste hipo-osmótico		
	Baixo	Normal	
Hemodiálise	2	5	7
Transplante	2	3	5
Total	4	8	12

De 7 pacientes em hemodiálise 2 (28,5%) apresentaram oligozoospermia pós-capacitação, enquanto 1 (16,6%) de 6 transplantados apresentaram menos de 5 milhões de espermatozóides/ml após capacitação.

TABELA 12 – Variações da concentração (C) de espermatozóides pós-capacitação verificadas nos grupos hemodiálise e transplante, conforme os seguintes critérios: azoospermia ($C = 0$), oligozoospermia ($0 < C < 5.000.000$), normal ($C \geq 5.000.000/\text{ml}$). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante em relação às variações da concentração do esperma ($P = 1,0000$).

	Concentração de espermatozóides pós-capacitação		
	Oligozoospermia	Normal	
Hemodiálise	2	5	7
Transplante	1	5	6
Total	3	10	13

De 5 pacientes em hemodiálise 4 (80%) apresentaram astenozoospermia pós-capacitação, enquanto 5 (83,3%) de 6 transplantados apresentaram motilidade progressiva menor que 50% pós-capacitação.

TABELA 13 – Grau de motilidade dos espermatozoides pós-capacitação, observado nos grupos hemodiálise e transplante, baseado no percentual daqueles que demonstraram motilidade progressiva (MP), conforme os seguintes critérios: astenozoospermia (MP < 50%), normal (MP ≥ 50%). Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos hemodiálise e transplante ($P = 1,0000$).

	<i>Grau de motilidade pós-capacitação</i>		
	Astenozoospermia	Normal	
Hemodiálise	4	1	5
Transplante	5	1	6
Total	9	2	11

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A função sexual masculina inclui o desejo sexual, função erétil, função orgástica, satisfação com relação sexual e satisfação com a vida sexual como um todo (ROSEN *et al.*, 1997). Para avaliar adequadamente a função sexual é importante obter uma história clínica correta, incluindo detalhes da vida sexual como posições do coito, frequência e estímulo e realizar exame físico completo. A história sexual completa é necessária para definir precisamente as queixas ou alterações específicas do paciente. Quando necessária esta avaliação deve ser realizada por uma equipe multidisciplinar. Em indivíduos selecionados, pode ser necessário realizar exames invasivos tais como biopsias, vasografias, testes de função com injeções de drogas, etc. (*NIH Consensus Development Panel on Impotence, 1993*).

Apesar de serem disponíveis procedimentos diagnósticos laboratoriais, a função sexual é mais adequadamente avaliada com questionários respondidos pelo próprio paciente. Uma outra opção, preferível por outros autores, é o médico aplicar o questionário durante uma consulta de retorno, como foi realizado neste estudo. O questionário utilizado no presente estudo, **Índice Internacional de Função Erétil**, avalia todos os aspectos da função sexual masculina. Além do mais este questionário foi validado em 32 línguas, inclusive Português e é facilmente auto-administrável, além de ter uma elevada sensibilidade e especificidade para detectar mudanças relacionadas ao tratamento de pacientes com disfunção erétil (BERTERO *et al.*, 2005).

A disfunção erétil (DE) é um problema penoso em pacientes renais crônicos. Uma combinação de fatores orgânicos e psicológicos tem sido relatada como fazendo parte da fisiopatologia desta condição (PALMER, 1999). Embora a DE seja frequentemente observada em pacientes renais crônicos não existe consenso na literatura sobre sua prevalência. Uma vez que vários métodos e definições foram utilizados em estudos prévios, a prevalência de DE tem variado largamente de 41 a 93% (PROCCI *et al.*, 1983; PODGER *et al.*, 1984; ROSAS *et al.*, 2001). Os resultados destes estudos não podem ser diretamente comparados e também é difícil comparar os graus de disfunção erétil. Como parte do processo de padronização, o Índice Internacional de Função Erétil tem sido utilizado como ferramenta diagnóstica válida para discriminar homens com ou sem disfunção erétil (ARSLAN *et al.*, 2002).

Os resultados mostram uma prevalência de 27,27% de disfunção erétil, independente do grau, para os pacientes renais crônicos, o que difere muito dos resultados da literatura (PROCCI *et al.*, 1983; RODGER *et al.*, 1984; ROSAS *et al.*, 2001), que se mostram bem mais aumentados, 41 a 93%. Isto pode ter sido provocado pelo baixo nível sócio-cultural dos nossos pacientes que muito preconceituosos, cheios de tabus, tendem a superestimar sua saúde sexual. Outro fator que pode justificar estes resultados é a baixa média de idade dos pacientes que foi aproximadamente 31 anos (comparado com a média da literatura de 50 anos).

O fato dos pacientes ter melhorado sua qualidade de vida após o transplante renal tem aumentado significativamente na última década com a melhora

da sobrevida do enxerto. Entretanto uma área em que uma melhora significativa não tem sido notada é a qualidade de pacientes em exercer relações sexuais com suas parceiras. A disfunção erétil persiste como um problema para muitos pacientes pós-transplante (BARROU *et al.*, 2003).

A disfunção erétil em pacientes renais crônicos é aliviada em um número de indivíduos após o transplante, mas em outros casos a função erétil pode ser desfavoravelmente afetada. Uma avaliação da função erétil em transplantados renais encontrou que de 65 pacientes, 32 (49,2%) não apresentaram nenhuma alteração da função sexual após o transplante renal, 12 pacientes (18,4%) incrementaram novamente a função erétil e 21 pacientes (32,3%) com função erétil normal antes do transplante relataram disfunção erétil após o transplante (PESKIRCIOGLU *et al.*, 1998). Outro estudo encontrou que de 212 pacientes transplantados sexualmente ativos, cerca de 55% apresentavam disfunção erétil (MALAUAUD *et al.*, 2000).

Nosso grupo de pacientes transplantados apresentou uma prevalência de disfunção erétil de 36,29%, baixa quando comparado à literatura, porém não mostrou diferença significativa estatisticamente quando comparado com os pacientes renais crônicos. Mais uma vez acredito que por motivos culturais estes níveis de prevalência se mostram mais baixos que os da literatura. Os motivos pelos quais não houve melhora da função erétil quando comparamos os grupos renais crônicos e transplantados são vários dentre eles o mau funcionamento do enxerto, efeitos colaterais de drogas (imunossupressores, anti-hipertensivos, diuréticos), que comumente são utilizados por eles, por suas doenças de base que poderiam ter sido

causas da disfunção renal, doenças que também funcionam como fatores de risco presentes antes do transplante (hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo, etc.).

Existe uma série de fatores de risco associados à disfunção erétil. Em nosso estudo apenas os fatores idade, dosagem sérica de colesterol total e HDL mostraram diferença significativa estatisticamente quando comparamos o grupo de pacientes em hemodiálise e os transplantados. A faixa etária mais elevada, e os níveis séricos mais elevados de colesterol total e LDH no grupo de transplantados podem ser fatores que justificam, em parte, uma maior prevalência de disfunção erétil neste grupo, embora não significativa. O avançar da idade é sem dúvida um dos principais fatores de risco para a disfunção erétil. Todas as mudanças endócrinas e microvasculares que surgem com a idade são agravadas pela insuficiência renal (SRIVASTAVA *et al.*, 2003). A prevalência de diabetes, hipertensão arterial sistêmica e tabagismo foi semelhante nos dois grupos estudados, não podendo ser responsabilizados pela prevalência discretamente maior de disfunção erétil no grupo de transplantados.

A revascularização arterial do transplante renal é tipicamente realizada término-terminal à artéria ilíaca interna ou término-lateral à artéria ilíaca externa. O risco de impotência vasculogênica após anastomose do enxerto renal término-terminal à artéria ilíaca interna é de 10%, mas após um segundo transplante à outra artéria ilíaca interna, a incidência aumenta entre 25 e 65%, devido a redução do fluxo sanguíneo peniano (ABDEL-HAMID, 2004). Existe então um consenso entre os cirurgiões transplantadores que a segunda artéria ilíaca interna não deve ser

utilizada para revascularizar um rim transplantado quando a primeira já foi utilizada. Teoricamente o suprimento arterial unilateral ao pênis é suficiente para promover uma ereção. Entretanto, se a artéria já tem sido lesada por insuficiência renal crônica prolongada, hipóxia ou aterosclerose antes do transplante renal, o suprimento de um lado via artéria hipogástrica pode resultar em insuficiência arterial. Todos os nossos pacientes foram transplantados apenas uma vez, e todas as anastomoses arteriais foram realizadas término-lateral com a artéria ilíaca externa. Portanto o tipo de anastomose arterial no nosso estudo não contribuiu como fator de risco no grupo de pacientes transplantados.

Um dos mecanismos vasculogênicos causais de disfunção erétil após o transplante renal é o mau funcionamento do enxerto (episódios de rejeição crônica). Após o transplante renal, rejeição crônica pode se desenvolver gradualmente com o passar de meses a anos e estar associado a um declínio gradual na função do enxerto. Este estado pode mimetizar uma situação semelhante à uremia prévia. No momento em que foi realizado este estudo, os níveis de uréia e creatinina do grupo de pacientes transplantados foram muito inferiores aos do grupo em hemodiálise ($P < 0,05$). Portanto o comprometimento do enxerto não foi considerado fator de risco neste estudo.

Um tema bastante controverso é a relação entre testosterona e disfunção erétil (DE). As desordens do sistema endócrino são uma das maiores causas de disfunção erétil, porém são raras. Em relação a esta categoria etiológica, a causa mais comum de disfunção erétil é o hipogonadismo hipergonadotrófico. Enquanto a lógica dita que tratando a endocrinopatia de base há reversão da disfunção erétil,

não há evidência clínica que forneça suporte a esta expectativa; isto é, nem todos os pacientes com DE e baixos níveis de testosterona têm melhora da função erétil quando tratados com androgênio exógenos. Por outro lado, alguns pacientes com níveis de testosterona normal e disfunção erétil aos quais é dado empiricamente androgênio exógeno relatam melhora na função erétil (RAJFER *et al.*, 2000).

Os androgênios têm sempre assumido um papel importante na função erétil masculina porque existe evidência de diminuição dos níveis de testosterona com a idade, e um período de tempo quando a prevalência de DE aumenta. Outra evidência do papel da testosterona é que a castração causa um declínio na função sexual e que o tratamento com andrógenos exógenos, de pacientes castrados, leva a normalização da função sexual (RAJFER *et al.*, 2000).

As proposições iniciais sobre o papel da testosterona na função erétil eram de que a ação deste hormônio se dava particularmente na libido, sendo a ereção em resposta ao estímulo erótico um processo relativamente independente dos andrógenos. Sugeriu-se, anteriormente, que as funções sexuais no homem requerem níveis de testosterona no limite inferior da normalidade, indicando que a testosterona poderia ser pouco importante no tratamento de homens com disfunção erétil, especialmente após o advento dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5). Entretanto, aproximadamente 50% dos pacientes tratados com inibidores da PDE-5 descontinuam o tratamento. Estudos recentes têm mostrado que grande parte dos pacientes que não respondem ao tratamento com inibidores da PDE-5 pode ter deficiência de testosterona. Um dos aspectos apontados é que, ao contrário dos jovens, homens mais velhos podem necessitar de níveis mais altos de

testosterona para funcionamento sexual normal. Estudos mostram que, quando os inibidores da PDE-5 são ineficazes em restabelecer a função erétil no homem, a testosterona pode melhorar a resposta terapêutica a estes agentes, consideravelmente (GOOREN *et al.*, 2006).

Em nosso estudo foi criado um diagrama de dispersão do componente função erétil em função da concentração de testosterona para avaliar o grau de correlação entre as duas variáveis. O grau de correlação linear foi mensurado e evidenciou uma fraca correlação linear negativa não significativa em ambos os grupos estudados. Isto pode ser explicado por uma variação individual da sensibilidade da função sexual à diminuição dos níveis de testosterona, ou pelo fato de ambos os grupos de pacientes não apresentarem diminuição dos níveis séricos deste hormônio.

De todos os cinco domínios estudados do questionário de função sexual apenas o componente função “*desejo sexual*” mostrou diferença estatisticamente significativa. O grupo de pacientes em hemodiálise mostrou uma prevalência maior de diminuição do desejo sexual que o grupo controle. A diminuição da libido pode ter causa orgânica ou psicogênica. A principal causa orgânica da queda do desejo sexual é o hipogonadismo em suas diversas variantes. Outra causa importante é a hiperprolactinemia que tem causa orgânica, em princípio, porém pode ser decorrente de estresse psíquico (GLINA *et al.*, 2002). Nenhum dos nossos pacientes estudados apresentou diminuição dos níveis de testosterona, porém todos os pacientes em hemodiálise apresentaram concentrações de prolactina acima dos níveis normais. A hiperprolactinemia, devido a um aumento da secreção pituitária de prolactina, mais

do que a uma diminuição do clearance, é comum na uremia. A regulação da prolactina deteriora com o aumento da concentração de creatinina. Esta alteração não é corrigida pela diálise, mas pode ser corrigida com transplante renal bem sucedido (HANDELSMAN *et al.*, 1993). Nossos resultados mostraram retorno a níveis normais de prolactina após transplante em 50% dos casos.

A perda da libido é frequentemente considerada como o principal sintoma da diminuição dos níveis de testosterona em homens, sendo que o restabelecimento dos níveis séricos normais de testosterona através da reposição exógena é um tratamento efetivo para o quadro clínico de deficiência androgênica, incluindo a libido reduzida. Entretanto, não está claro ainda até que ponto a queixa de baixa libido pelo paciente é um real indicativo de baixos níveis circulantes de testosterona. Estudo baseado em uma coorte de avaliação da saúde do homem no processo de envelhecimento avaliou a força e a significância da associação entre a libido e seus níveis séricos de testosterona e concluiu que não houve uma associação significativa (TRAVISON *et al.*, 2006). Em nosso estudo criamos um diagrama de dispersão do componente “*desejo sexual*” em função da concentração sérica de testosterona para avaliar o grau de correlação entre as duas variáveis. O grau de correlação linear foi mensurado e evidenciou uma fraca correlação linear negativa não significativa no grupo de pacientes em hemodiálise, e não evidenciou correlação linear entre as variáveis no grupo de pacientes transplantados.

O período de insuficiência renal crônica, precedendo o transplante renal, tem conseqüências deletérias ao eixo hipotálamo-hipófise-gônada. Nos homens urêmicos existe uma alteração na função das células germinativas e de Leydig,

pulsatilidade anormal do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), valores elevados de hormônio luteinizante (LH), elevações variadas dos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH), baixos níveis de testosterona e espermatogênese reduzida, além de níveis de prolactina elevados (LIM & FANG, 1975; PALMER, 1999). Estas anormalidades são bem estabelecidas no renal crônico, porém, dados discordantes são observados nos pacientes transplantados. Disfunções do eixo podem ser revertidas (AKBARI *et al.*, 2003), melhoradas (PREM *et al.*, 1996), ou se manter persistentemente alterada após o transplante renal (DE BESI *et al.*, 1988). O eixo hipotálamo-hipófise-gônada, após o transplante renal, parece ser mais influenciado pela qualidade da função do enxerto, o uso de imunossupressores e as condições gerais de saúde (TAUCHMANOVA *et al.*, 2004).

Nosso grupo de pacientes em hemodiálise apresentou concentrações de testosterona normais. Dezoito por cento dos pacientes apresentaram concentrações elevadas de FSH, 45% dos pacientes, concentrações elevadas de LH e todos os pacientes com concentrações elevadas de prolactina. Estes dados sugerem pouco dano ao eixo hipotálamo-hipófise-gônada, exceto pelos níveis elevados de prolactina, talvez justificado por um baixo período de tempo em hemodiálise (5 anos em média).

O grupo de pacientes transplantados apresentou concentrações séricas normais de testosterona, nenhum paciente com concentrações alteradas de FSH, e apenas um paciente com concentrações elevadas de LH. Por outro lado, 50% destes pacientes persistem com níveis elevados de prolactina no pós-transplante. Isto pode ser explicado por outros fatores envolvidos nesta situação nova que é o

pós-transplante. O tratamento imunossupressor provavelmente tem um importante papel neste grupo de pacientes.

Em nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados com relação às concentrações de LH e FSH. Os testes estatísticos dão uma estimativa da probabilidade de que a diferença observada entre os grupos seja devido ao acaso. A significância dos resultados depende de sua relevância para a clínica. Um resultado que é relevante do ponto de vista clínico pode ser relegado para um segundo plano porque o tamanho da amostra é relativamente pequeno para alcançar significância estatística, o que significa que o estudo é pequeno para que se possam tirar conclusões seguras. A nosso ver, nenhum paciente apresentar concentrações elevadas de FSH no grupo de transplantados e apenas um paciente apresentar concentrações elevadas de LH, tem significado clínico.

A maioria dos estudos que correlacionam procedimentos terapêuticos em casos de insuficiência renal crônica (diálise peritoneal, transplante renal, e terapia imunossupressiva) com biologia reprodutiva tem sido feitos em mulheres. Estes estudos têm se focado principalmente na existência e frequência de ovulação, a possibilidade de gravidez, o número de gravidezes completas, e as características das crianças nascidas. Existem poucos estudos conduzidos para investigar os efeitos destes procedimentos na fertilidade masculina.

A insuficiência renal crônica causa uma deterioração da função testicular, incluindo esteroidogênese e espermatogênese. A metade dos homens em

hemodiálise apresenta anormalidades espermatogênicas. Muitos deles exibem histologia testicular anormal. Hipoespermatogênese, destruição dos túbulos seminíferos, parada de maturação, e aplasia de células germinativas são comuns neste grupo de pacientes (ZEYNELOGLU *et al.*, 2005). Estes danos à espermatogênese são possivelmente resultado de deficiência hormonal, e um dano grave às células germinativas pode ser irreversível (PREM *et al.*, 1996).

Algumas das anormalidades espermatogênicas causadas por elevado grau de insuficiência de células germinativas podem melhorar com o transplante renal (HOLDSWORTH *et al.*, 1978). Embora este último procedimento possa reverter a maior parte das funções espermáticas em pacientes com insuficiência renal crônica, ele pode não restaurar a morfologia ou concentração espermáticas (AKBARI *et al.*, 2003). Estudo utilizando microscopia eletrônica para investigar mudanças morfológicas e ultra-estruturais em espermatozóides de pacientes antes e após transplante renal mostrou que a configuração do espermatozóide retornou ao normal de forma distinta após o transplante. Estes achados mostram que após o transplante algumas anormalidades persistem em poucos espermatozóides (XU *et al.*, 2005). Um grupo de pesquisadores utilizou análise computadorizada para avaliar as características da motilidade espermática. Eles encontraram que a concentração espermática e a velocidade espermática linear foram inversamente correlacionados com as concentrações sanguíneas de ciclosporina, e que a duração da hemodiálise foi inversamente correlacionado com o percentual de espermatozóides móveis e amplitude do deslocamento lateral da cabeça espermática, uma outra característica da motilidade espermática na análise computadorizada (ABDEL-HAMID *et al.*, 1996).

Como vimos acima o transplante renal não é a solução mágica para resolver todos os problemas de fertilidade do renal crônico. Em nosso estudo observamos uma prevalência de 30% de azoospermia nos transplantados renais, sem falar na baixa qualidade espermática dos demais pacientes. Os motivos destas alterações podem ter sido o uso de drogas imunossupressoras, tempo prolongado de hemodiálise, anemia ou outras condições não relacionadas ao transplante, como a presença de varicocele.

A possibilidade de que drogas imunossupressoras seriam responsáveis pelas alterações espermáticas encontradas deve ser considerada. Infelizmente, o efeito de imunossupressores utilizados mais recentemente como terapia de manutenção, como micofenolato mofetil e tacrolimus, ainda não são bem claros, pois carecem de publicações. Estudo experimental, em ratos, mostrou que o uso de tacrolimus na dose de 1mg/kg/dia não afeta a espermatogênese, mas na dose de 3mg/kg/dia causa diminuição da concentração e motilidade dos espermatozoides (HISATOMI *et al.*, 1996). Com relação ao uso de micofenolato mofetil, estudo em ratos não mostrou qualquer efeito sobre a fertilidade na dose de 20 mg/kg/dia, dose esta que representa 0,1 vez a dose recomendada para pacientes transplantados renais (TAUCHMANOVA *et al.*, 2004). Porém, existe evidência na literatura que prednisolona, azatioprina e ciclosporina, em doses terapêuticas de manutenção, não teriam qualquer efeito sobre a função testicular (HANDELSMAN *et al.*, 1984). Por outro lado efeitos colaterais da ciclosporina A devem ser considerados. Em estudo animal não houve qualquer dano testicular com o uso de ciclosporina na dose de 10 mg/kg, mas quando aumentou-se a dose para mais de 20 mg/kg, houve diminuição do volume testicular, da atividade e quantidade de espermatozoides, além de

necrose de células de Leydig e Sertoli (SRINIVAS *et al.*, 1998). Estudo em humano relatou que de 9 pacientes transplantados tratados com ciclosporina A na dose de 3 mg/kg/dia, a análise espermática foi normal em 8 pacientes (HABERMAN *et al.*, 1991). Então existe uma correlação entre a melhora dos parâmetros espermáticos após o transplante e a dosagem de ciclosporina. Foi demonstrado que uma concentração sanguínea de ciclosporina maior que 600 µg/L foi a concentração potencialmente tóxica. Portanto sugere-se que uma baixa dose de ciclosporina seja administrada e uma monitorização das dosagens de ciclosporina sérica sejam estratégias essenciais para restauração da função espermática após o transplante renal (XU *et al.*, 2005).

A varicocele tem sido há muito tempo reconhecida como a principal causa de infertilidade masculina entre os adultos, sendo responsável pelo acometimento de cerca de 40% dos homens que se encontram em tratamento nas clínicas de infertilidade. Na população geral sua prevalência gira em torno 15% em homens saudáveis, podendo variar de 21 a 70% dependendo da sensibilidade do método diagnóstico empregado (GORENISH *et al.*, 2004). Em nosso estudo dos 6 pacientes em hemodiálise que realizaram ultra-sonografia de bolsa escrotal com doppler 3 (50%) apresentavam varicocele. Dos 9 pacientes transplantados 4 (44,4%) apresentavam varicocele, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Esta elevada prevalência de varicocele em ambos os grupos pode estar contribuindo para as alterações encontradas.

Houve uma mudança recente de paradigma no que diz respeito a fisiopatologia desta doença. Tem-se valorizado a pressão hidrostática no plexo

pampiniforme como principal fator gerador de lesão testicular. A destruição das válvulas destas veias produzem uma coluna sanguínea com altura de 40cm no lado esquerdo e 35cm no lado direito. Quando a pressão no sistema venoso excede a pressão arteriolar no sistema microcirculatório testicular efeito hipóxico similar no tecido testicular ocorre em ambos os lados. Estes estudos recentes têm afirmado que varicocele é uma doença vascular bilateral e que a pressão hidrostática não depende do diâmetro da veia mais da altura da coluna sanguínea, sugerindo que mesmo veias de pequeno calibre, sub-clínicas, podem ter efeito danoso ao testículo (GAT *et al.*, 2005). Isto reforça a necessidade de realização de ultra-sonografia de bolsa escrotal com Doppler para todos os homens em investigação para infertilidade.

A motilidade é uma das características espermáticas principais para estabelecer gravidez *in vivo*, infelizmente, a astenozoospermia é a alteração mais comum encontrada na análise seminal. A diminuição da motilidade pode indicar alterações estruturais ou metabólicas nos espermatozoides; entretanto, fatores extrínsecos como infecção do trato genital também possuem um papel importante na alteração da motilidade espermática. Em nosso estudo tivemos, tanto no grupo em hemodiálise como no grupo transplantado, um pequeno número de espermatozoides com motilidade progressiva rápida e um grande número de espermatozoides imóveis. Uma provável causa destas alterações no grupo em hemodiálise é a permanência prolongada de espermatozoides no plasma seminal. Estes pacientes apresentaram uma prevalência maior de diminuição da libido quando comparado ao grupo controle, portanto tiveram mais tempo sem manter relações sexuais. Já no grupo transplantado, submetido a tratamento imunossupressor de manutenção, a baixa imunidade pode predispor a infecções genitais pouco sintomáticas, que podem

afetar a qualidade do sêmen, sobretudo a motilidade.

O espermograma é a maneira mais comum, fácil e barata, de se avaliar a fertilidade masculina. Porém, a análise seminal padrão parece ser um pobre preditor do potencial fértil masculino (TARTAGNI *et al.*, 2004). Distintas provas da função espermática são utilizadas como complemento do espermograma para obter uma maior informação sobre a capacidade de fecundação *in vitro* dos pacientes andrológicos. Não encontramos na revisão da literatura artigos que analisassem testes de função espermática para avaliar a fertilidade de pacientes em hemodiálise e transplantados.

Embora a maioria das investigações sobre o teste hipo-osmótico mostre boa força preditiva, algumas aumentam sua preocupação a respeito de sua validade. Na verdade não existe nenhum teste isoladamente que possa prever com segurança a capacidade fértil do sêmen humano. Similarmente a outros testes de função espermática, o teste hipo-osmótico não fornece informação inequívoca em relação à capacidade fértil do espermatozóide. Revisão recente relacionado a pesquisa sobre o teste hipo-osmótico mostra que muito da confusão é devido a interpretação dos dados, mais do que à acurácia dos resultados (HOSSANT *et al.*, 1998).

Avaliação do dano ao DNA espermático tem um excelente valor preditivo para o resultado de gravidez natural e inseminação intra-uterina. Os resultados das técnicas de reprodução assistida (Fertilização *in vitro* - FIV e Injeção intra-citoplasmática de espermatozoides - ICSI) em relação ao dano ao DNA espermático são mais controversos (EVERSSON *et al.*, 1999; BUNGUM *et al.*, 2004;

PALERMO *et al.*, 1992). É possível ainda que a avaliação do dano ao DNA espermático possa ser um bom preditor de possíveis abortamentos e infertilidade na descendência, que são dependentes do fator masculino (VIRRO *et al.*, 2004). O teste utilizado por este estudo (teste da estabilização da cromatina nuclear espermática) representa bem essa avaliação (SANTANA & MEDEIROS, 2003).

Em nosso estudo tanto no grupo de pacientes em hemodiálise quanto nos transplantados observamos baixos índices de alterações nos testes de função espermática indicando que apesar das alterações encontradas na análise seminal padrão, estes pacientes tendem a apresentar bons índices de fertilidade, considerando estes exames bons preditores para tal fim.

Entre os métodos de capacitação do sêmen o *swim-up* parece ser o mais comum e barato método utilizado na seleção de espermatozóides viáveis para técnicas de reprodução assistida. Este método melhora a velocidade e o número de espermatozóides morfolologicamente normais de amostras de normozoospermicos. Quando a qualidade do sêmen não é adequada a incidência de fertilização é fortemente reduzida. Em casos de moderada ou grave oligoastenozoospermia o número de espermatozóides móveis obtidos após este método de capacitação é fator limitante para aplicação de métodos como inseminação intra-uterina, fertilização *in-vitro* ou injeção intra-citoplasmática de espermatozóides (SHITTU *et al.*, 2006). Em nosso estudo o método *swim-up* conseguiu uma concentração de espermatozóides adequada para produzir bons resultados com inseminação intra-uterina, porém a qualidade dos espermatozóides recuperados (motilidade) não foi adequada.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Conclui-se que o transplante renal não melhora a função sexual dos pacientes renais crônicos em hemodiálise. Houve pouca alteração do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, em ambos os grupos estudados, porém houve melhora dos níveis de prolactina sérica no grupo transplantado. Não há melhora dos parâmetros do espermograma padrão com o transplante renal, porém houve pouca alteração nas provas de função espermática, em ambos os grupos, o que sugere boa previsão de fertilidade neste grupo de pacientes estudados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-HAMID I. A. Mechanisms of vasculogenic erectile dysfunction after kidney transplantation. **BJU International.**, v. 94, p. 497-500, 2004.

ABDO, C. H. N.; OLIVEIRA, J. R.; W. M.; SCANAVINO, M. T.; MARTINS, F.G. Disfunção erétil – Resultados do estudo da vida sexual do brasileiro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.56, n. 6, p. 424-429, 2006.

AITKEN, R. J.; BEST, F.S.M.; WARNER, P. A prospective study of the relationship between semen quality and fertility in cases of unexplained infertility. **Journal Androl.**, v. 5, p. 297-300, 1984.

AKBARI, F.; ALAVI, M.; ESTEGHAMATI, A. *et al*: Effect of renal transplantation on sperm quality and sex hormone levels. **BJU International.**, v. 92 p. 281, 2003.

ARCE, B.; PADRÓN, R. S.; PERÉZ, M. Sterility caused by functional absence of ejaculatory ducts. **Reproducción.**, Madrid, n. 5, p.105-11, 1981.

ARSLAN, D.; AÍSLAN, G.; SIFIL, A.; ÇAVDAR, C.; SELEBI, I.; GAMSARI, T.; ESEN, A. A. Sexual dysfunction in male patients on hemodiálisis: assessment with the Internacional Index of Erectile Function (IIEF). **Internacional Journal of Impotente Research.**, v. 14, n. 6, p. 539-542, 2002.

AULAKH, B. S.; SINGH, S.L.; KHANNA, S.; KAURA, K.; GOYAL,S. Impact of renal transplantation on gonadal function in male uremic patients – our experience. **Transplant Proc.**, v.35, n.1, p.316, 2003.

AUSTIN, C. R. The capacitation of the mammalian sperm. **Nature.**, v.170: p.326, 1952.

BAGEIVAN, I, KILIEARSLAN, H. SARAE, B. *et al.* The evaluation of the effects of renal failure on erectile dysfunction in a rabbit model of chronic renal failure. **BJU Internacional.**, v.91: p. 697-701, 2003.

BAUMGARTEN, S. R.; LINDSAY, G. K.; WISE, G. J. Fertility problems in the renal transplant patient. **Journal of Urology.**, v. 118, p. 991-993, 1977.

BARROU, B.; CUZIN, B.; MALAUDAUD, B.; PETIT, J.; PARIENT, J. L.; COSTA, P. Early experience with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in renal transplant recipients. **Nephrology Dialysis Transplantation.**, v. 18, p.411-417, 2003.

BENITO, P.; MARTÍN-MALO, A.; CASTILLO, D.; ALJAMA, P. Pituitary-gonadal function after renal transplantation. **Nephron.**, v. 56, p. 343-344, 1990.

BERNARD, C. N. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. **S Afr Med J.**, v .41, p.1271-4, 1967.

BERTERO, E.; HALLAK, J.; ARAP, S. *et al.* Assessment of sexual function in patients undergoing vasectomy using the International Index of Erectile Dysfunction. **Int Braz J Urol.**, v. 31, p. 452-8, 2005.

BUCKETT, W. M. Predictive value of hypo-osmotic swelling test to identify viable non-motile sperm. **Asian J Androl.**, v.5, p. 209-212, 2003.

BUNGUM, M.; HUMAIDAN, P.; SPANO, M.; JEPSON, K.; BUNGUM, L.; GIWERCMAN, A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of IUI, FIV and ICSI. **Hum Reprod.**, v.19, p.1401-1408, 2004.

CAMPANA, A.; AGOSTINI, A.; BISCHOF, P.; TAWFIK, E.; MASTORILLI, A. Evaluation of infertility. **Hum Reprod Update.**, Oxford v. 1, n. 1, p. 586-606, 1996.

CARREL, A.; GUTTRIE, C. C. The transplantation of veins and organs. **Am Med.**, v. 10, p. 1011, 1905.

CARREL, D. T.; LIU, L.; PETERSON, C. M.; JONES, K. K. P.; ERICKSON, L. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. **Arch Androl.**, v.49, p. 49-55, 2003.

CASTRO, R. M.; CURADO, F. J. TAPIA, M. J. *et al* : Treatment with sildenafil citrate in renal transplant patients with erectile dysfunction. **BJU International.**, v. 88. p. 241-243, 2001.

CHANG, M. C. Fertilizim capacity of spermatozoa deposited into falopian tubes. **Nature.**, v. 168: p.697-698, 1951.

COELHO, J. C.; MATIAS, J. E, JORGE, F. M, *et al*. Função sexual de homens submetidos a transplante hepático. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 49, n.4, p.413-7, 2003.

DAVIES, Andrew.; BLAKELEY, Asa G. H.; KIDD, Cecil. **Fisiologia Humana**. Porto Alegre: **Artmed.**, v.10, p. 875-903, 2002.

DE BESI L, SERAFINI, E. GASPAROTO, M. L.; MASTROGIACOMO, I. Testicular fuction and prolactin responsiveness to TRH and cimetine after renal transplantation. **Andrologia.**, v. 20, n.1, p.114-120, 1988.

DE CELIS, R. AND PEDRÓN-NUEVO, N. Male fertility of kidney transplant patients with one to tem years of evolution using a conventional immunosupressive regimen. **Archives of Andrology.**, v.42, p.9-20, 1999.

DE SANTANA, A. C. **Avaliação da maturidade nuclear espermática através de um novo método de análise da integridade da cromatina nuclear utilizando microscopia ótica comum**. Monografia (trabalho de conclusão de curso de ciências farmacêuticas da UNIFOR, orientadora: Profa. Dra. Maria Angelina Medeiros). Fortaleza –CE, 2003.

DURAN, E. H.; MORSHEDI, M.; TAYLOR, S.; OEHNINGER, S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. **Human Reprod.**, v.17, p. 3122-3128, 2002.

EID, M. M.; ABDEL-HAMID, M. M. E.; SOBH, M. A; EL-SAIED, M. A. Assessment of sperm motion characteristics in infertile renal transplant recipients using computerized analysis. **International Journal of Andrology.**, v.19: p. 338-344, 1996.

ELSTEIN, M.; SMITH, E. K. M.; CURTIS, J. S. Reproductive potential of patients treated by maintenance haemodialysis. **Br Med J.**, v.2, p.734-6, 1969.

Erenpreiss, J.; Spano, M.; Erenpreisa, J.; Bungum, M.; Giwereman, A. Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. **Asian J Androl.**, v.8, n. 1, p. 11-29, 2006.

ESPINOZA, R.; GRACIDA, C.; CANCINO, J. and IBARRA, A. Prevalence of erectile dysfunction in kidney transplant recipients. **Transplantation Proceedings** v. 38, p. 916-91, 2006.

EVENSON, D. P.; JOST, L. K.; MARSHALL, D.; PURVIS, K. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. **Human Reprod.**, v.14, p. 1039-1049, 1999.

FELDMAN, H. A, GOLDSTEIN, I.; HATZICHRISTOU, D. G.; KRANE, R. J. and MCKINLEY, J. B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. **J. Urol.**, v.151, p. 54, 1994.

FERRAZ, M. B.; CICONELLI, M. J. R. Translation and cultural adjustment of the international index of erectile function to Portuguese. **Rev Bras Med.**, 1998; (special edition) [in Portuguese].

FRANCO, J. R.; J. G.; BARUFFI, R. L. R.; MAURI, A. L.; PETERSEN, C. G. Capacitação espermática. **Reprodução Assistida.**, v. 4, p. 41-47, 1997.

GAT, Y.; ZUKERMAN, Z. *et al.* Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system. **Human Reproduction.**, v. 20, p. 2614-19, 2005.

GIWERCMAN, A.; RICHTHOFF, J.; BONDE, J. P.; FROHM, B. Correlation between sperm motility and sperm chromatin structure assay parameters. **Fertil Steril.**, v.80, p.1404-1412, 2003.

GLINA, S.; PUECH-LEÃO, P.; REIS, J. M. S. M.; PAGANI, E. Tratamento psicoterápico da inibição do desejo sexual. **Disfunção Sexual Masculina.**, v. 3, p. 329-334, 2002.

GOLDSTEIN, I. and KRANE, R. J. Diagnosis and therapy of erectile dysfunction. **Campbells Urology, sixth edition**, v. 3, p. 3033-3066, 1999.

GOOREN, L. J. G.; SAAD, F. Recent insights into androgen action on the anatomical and physiological substrate of penile erection. **Asian J Androl.**, v.8, p. 3-9, 2006.

HIDL, L. G. New aspects of the aetiology of fertility disorders. **Archives of Gynecology and Obstet.**, n. 255, p. 301-308, 1994.

HABERMAN, J.; KARVA, G.; GREENSTEIN, S. M.; SOBERMAN, R.; TELLIS, V. Male fertility in cyclosporine-treated renal transplant patients. **Journal of Urology.**, v.145, p. 294-296, 1991.

HANDELSMAN, D. J. and DONG, Q. Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.**, v.22, p. 145-161, 1993.

HANDELSMAN, D. J.; McDowell, I. F. W.; CATERSON, I. D., TILLER, D.J.; HALL, B. M. and TURTLE, J. R. Testicular function after renal transplantation: comparison of Cyclosporin A with azathioprine and prednisone combination regimes. **Clinical Nephrology.**, v. 22, p. 144-148, 1984.

HANSEN, M.; KURINCZUK, J. J.; BOWER, C.; WEBB, S. The risk of major birth defects after ICSI and FIV. **N England J Med.**, v. 346, p. 725-730, 2002.

HARDY, J. D.; WEBB, W. R.; DALTON, J. R.; M. L.; WALKER, R. Lung homotransplantation in man: report of initial case. **JAMA.**, v. 186, p. 1065-74, 1963.

HENDRY, W. F.; STEDROSKA, J.; PRSLOW, J.; HUGHES, L. The results of intermittent high dose steroid therapy for male infertility due to antisperm antibodies. **Fertility Sterility.**, v. 36, p. 351-355, 1981.

HISATOMI, A.; FUJIHIRA, S.; FUJIMOTO, Y.; FUJII, T.; MINE, Y.; OHARA, K. Effect of Prograf (FK506) on spermatogenesis in rats. **Toxicology.**, v. 17, n.109, p. 75-83, 1996.

HOLDSWORTH, S. R, KRETZER, D. M. and ATKINS, R. C. A comparison of haemodialysis and transplantation in reversing the uremic disturbance of male reproductive function. **Clinical Nephrology.**, v. 4, p. 146-150, 1978.

Home page da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Disponível em <<http://www.sbn.org.br/previna/pressrelease.htm>>. Acesso em 03/08/2006.

Home page do jornal diário do nordeste-Suplemento viva. Disponível em <<http://diariodonordeste.globo.com/materia.asp?codigo=410792>>. Acesso em 04.03.2007.

Home page do Hospital Walter Cantídio. Disponível em <<http://www.huwc.ufc.br/noticias.php?acao=exibir&id=167>>. Acesso em 11.01.2007.

HOSSAN, A. M.; RITZ, B.; BARIK, S.; HUFF, C. and THORNEYCROFT, I. H. Time course of hypo-osmotic swellings of human spermatozoa: evidence of ordered transition between swelling subtypes. **Human Reproduction.**, v. 13, n. 6, p. 1578-1583, 1998.

INCI, K.; DUZOVA, A.; BAKKALOGLU, A. *et al*: Sêmen Variables and Hormone Profiles After Kidney Transplantation During Adolescence. **Transp Proc.**, v. 38, p. 541-542, 2006.

JEULIN, C.; FENEUX, D.; SERRES, C.; JOUANNET, P.; GUILLET-ROSSO, F.; BELAISCH-ALLART, J.; FRYDMAN, R.; TESTAR, J. Sperm factors related to failure of human *in vitro* fertilization. **Journal of Reproduction and Fertility.**, n. 76, p. 735-44, 1986.

JEYENDRAN, R. S.; VAN DER VEN, H. H.; PEREZ-PELAEZ, M.; CRABOB, G.; ZANEVELD, L. J. Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. **Journal of Reproduction and Fertility.**, v.70, p.219-228, 1984.

KAUFMAN, J. M.; HATZICHRISTOU, D. G.; MULHALL, J. P., FITCH, W. P. GOLDSTEIN, I. Impotence and chronic renal failure: a study of the haemodynamic pathophysiology. **Journal of Urology.**, v. 151, p. 612-8, 1994.

KIRBY, R.; GARSON, C.; GOLDSTEIN, I. Erectile Dysfunction. **A Clinical Guide Epidemiology.**, Oxford, UK, 1999.

KIRSZTAJN, G. M.; REQUIÃO, M. L. R.; MOSCOSO, G.T.; FRANCO, M. F., OZAKI, K.S.; PACHECO, S. A.; CAMARA, N. O. Prognostic factors associated with poor graft outcomes in renal recipients with post-transplant glomerulonephritis. **Clinical transplantation.**, v. 21, n.3, p. 363-370, 2007.

KRUGER, T. F.; ACOSTA, A. A.; SIMMONS, K. F.; SWANSON, R. J.; MATTA, J. F.; OEHNINGER, S. Predictive value of abnormal sperm morphology in *in vitro* fertilization. **Fertility and Sterility.**, v. 49, p. 112-117, 1988.

LANGE, D.; HENNING, H.; SCHIRREN, C. Andrologisc Untersuchungen bei der immunsuppressivtherapie der chornischagressiven hepatitis. **Andrologia.**, v.10, p. 373-379, 1978.

LASAPONARA, F.; PARDISO, M.; MILAN, M. G. L.; MORABITO, F.; SEDIGH, O.; GRAZIANO, M. E.; ABBONA, A.; PICCOLI, G. B.; ROSSETI, M.; MEZZA, E. and FERRANDO, U. Erectile dysfunction after kidney transplantation: Our 22 years of experience. **Transplantation Proceedings.**, v. 36, p. 502-504, 2004.

LEE, S.; COCO, M.; GEENSTEIN, S. M.; SCHECHNER, R. S.; TELLIS, V. and GLICKLICH, D. The effect of sirolimus on sex hormone levels of male renal transplant recipients. **Clinical Transplantation.**, v. 19, p. 162-167, 2005.

LIM, V. S. and FANG, V. S. Gonadal dysfunction in uremic men. A study of the hipotalamo-pituitary-testicular axis before and after renal transplantation. **Am J Med.**, v. 58, p. 655-662, 1975.

LOWER, R. R.; SHUMWAY, N. E. Studies on orthotopic homotransplantations of the canine heart. **Surg Forum.**, v. 11, p. 18-19, 1960.

MAZUMDAR, S.; LEVINE, A. S. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Fertility and Sterility.**, v. 70, p. 799-810, 1998.

MAGDY, S. E.; EL-ASSMY, A.; DAWOOD, A.; ABOBIEH, E.; DEIN, B. A.; EL-DIN A. B. S.; EL-HAMADY, S. E. Effect of the use of internal iliac artery for renal transplantation on penile vascularity and erectile function: a prospective study. **Journal of urology.**, v. 172, p. 2335-2339, 2004.

MALAVAUD, B.; ROSTAING, L.; RISCHMANN, P.; SARRAMON, J. P. and DURAND, D. High prevalence of erectile dysfunction after renal transplantation. **Transplantation.**, v. 69, p. 2121, 2000.

MANCINI, R. F.; LAVIERI, J. C.; MULLER, F.; ANDRADA, J. A.; SARACENI, D. J. Effect of prdnisolone upon normal and pathologic human spermatogenesis. **Fertility and Sterility.**, v.17, p.500-513, 1966.

MARMAR, J. L. The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. **Human Reproduction.**, v. 7, p. 461-472, 2001.

MEDAWAR, P. B. Behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. **J Anat.**, v. 78, p. 176-99, 1944.

MENKEVELD, R & KRUGER, T. F. Laboratory procedures: review and background. In: ACOSTA, A. A.; SWANSON, R. J.; ACKERMAN, S. B.; KRUGER, T. F.; VAN Z. Y. L. A. J.; MENKEVELD, R. (Ed.). **Human spermatozoa in assisted reproduction.**, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 01-23, 1990.

MEDEIROS, M. A. S.; PEIXOTO, M. M. L.; OLIVEIRA, F. C.; MEDEIROS, F. C. A simple method using the light microscope to visualize spermatozoon tail swelling in the hypo-osmotic test. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.**, v.27, p. 21-24, 1994.

NIH Consensus Development Panel on Impotence. Impotence. **JAMA.** v. 270, p. 83-90. 1993.

NOVICK, A. C. in WALSH, P. C.; RETIC, A. B.; STAMEY, T. A.; VAUHHAN, E. D. **Campbells Urology. RENAL TRANSPLANTATION Chapt. 66. 6th edn.** Philadelphia: WB Saunders, p. 2501, 2005.

OMS. **Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. 2 ed.** Buenos Aires: Editora Médica Panamericana, 1989.

OATS, R. D. Nonsurgical treatment of infertility: specific therapy. In: **Infertility in the Male, 2d ed. Lipshultz, L.I.; Howards, S. S. St. Louis: Mosby.**, p. 376-394, 1991.

PALERMO, G.; JORIS, H.; DEVROEY, P.; VAN STEIRTEGHEM, A. C. Pregnancies after ICSI of single spermatozoon into na oocyte. **Lancet.**, v.340, p.18-18, 1992.

PALMER, B. F. Sexual Dysfunction in Uremia. **J Am Soc Nephrology.**, v.10, p. 1381-1388, 1999.

PASQUALOTO, E. B.; PASQUALOTO, F. F. Espermograma e Testes de Função Espermática. **Femina.**, v.34, n. 2, p. 91-98, 2006.

PECES, R.; DE LA TORRE, M. URRÁ, J. M. Pituitary-testicular function in cyclosporine-treated renal transplant patients. **Nephrol Dial Transplant.**, v. 9, p. 1453-1455, 1994.

PEREIRA, W. A. **Manual de transplante de órgãos e tecidos / História dos transplantes. 3ª edição**, v. 1, p. 1-6, 2004.

PESKIRCIOGLU, L.; TEKIN, M.I.; DEMIRAG, A.; KARAKAYALI, H.; OZKARDS, H. Evaluation of erectile function in renal transplant recipients. **Transplantation Proceedings.**, v. 30, p. 747-749, 1998.

PREM, A. R.; PUNEKAR, S. V.; KALPANA, M.; KELKAR, A. R. and ACHARYA, V. N. Male reproductive function in uraemia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation. **British Journal of Urology.**, v. 78, p. 635-638, 1996.

PROCCI, W. R.; GOLDSTEIN, D. A.; ADELSTEIN, J.; MASSRY, S. G. Sexual dysfunction in the male patient with uremia: **A reappraisal. Kidney Int.**, v. 19, p. 317-323, 1981.

RAJFER, J. Relationship between testosterone and erectile dysfunction. **Rev Urol.**, v.2, n.2, p.122-128, 2000.

RAMIREZ, G.; NARVARTE, J.; BITTLE, P. A.; CASTAIN, C. A.; DEAN, S. E. Cyclosporine-Induced alterations in the Hypothalamic Hypophyseal mGonadal axis in transplant patients. **Nephron.**, v. 58, p. 27-32, 1991.

RODGER, R. S. C. Erectile impotence and infertility in men undergoing renal replacement therapy. **Male Infertility, 2d ed. London: Springer.**, p.233-247, 1994.

ROSAS, S. E.; JOFFE, M.; FRANKLIN, E.; STROM, B.L.; FELDMAN, H. I. Prevalence and determinants of erectile dysfunction in hemodialysis patients. **Kidney International.**, v. 59, p. 2259-2266, 2001.

ROSEN, R. C.; RILEY, A.; WAGNER, G.; OSTERLOH, I. H.; KIRKPATRICK, J.; MISHRA, A. The International Index of Erectile Function(IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. **Urology.**, v. 49, p. 822-30, 1997.

SAMOJLIK, E.; KRSCHNER, M. A.; RIBOT, S. and SZMAL, E. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men after cadaver kidney transplantation and cyclosporine therapy. **Journal of Andrology.**, v. 13, p. 332-336, 1992.

SHITTU, L. A. J.; BABALOLA, O. S.; ADESANYA, O. A.; JEMO, I.; OYEWOPPO, O.O. and ASHIRU, O.A. Pregnancy outcome following swim up preparation of both fresh and cryopreserved spermatozoa. **Scientific Research and Essay.**, v. 1, n.3, p. 103-107, 2006.

SIGMAN, M.; JAROW, J. P.; FISCH, H. Are the bells and whistles for infertility practical in an office setting? **Contemp Urol.**, v.4, n.11, p.26-36, 1992.

SKKAS, D.; TOMLINSON, M. Assessment of sperm competence. **Semin Reprod Med.**, v.18, p. 133-139, 2000.

Sociedade Brasileira de Urologia. **I Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil. Epidemiologia** – São Paulo, 1998.

SRINIVAS, M.; AGARRWALA. S.; GUPTA, S. D.; MISRO, M. M. and MITRA, D. K. Effect of cyclosporine on fertility in male rats. **Pediatr Surg Int.**, v.13, p. 388-391, 1998.

STARZL, T. E.; MARCHIORO, T. L.; VON KAULLA, K. N. *et al.* Homotransplantation in the liver of humans. **Sug Gynecol Obstet.**, v. 117, p. 659-76, 1963.

STEINBERGER, E. In of the semen analyses in the light of the couples fertility potential. In: **Proceedings of the American Society of Andrology Course: Basic and Clinical Aspects of Human Semen. Los Angeles** p. 57-74, 1984.

TALBOT, J. A.; RDGER, R. S. and ROBERTSON, W. R. Pulsatile Bioactive Luteinizing Hormone secretion in Men with Chronic renal Failure and and following renal transplantation. **Nephron.**, v. 56, p. 66-72, 1990.

TARTAGNI, M.; CICINELLI, E.; SCHONAUER, M.M.; CAUSIO, F.; LOVERRO, G. males with subnormal hypo-osmotic swelling test scores have lower pregnancy rates than those with normal scores when ovulation induction and timed intercourse is used as a treatment for mild problems with sperm count, motility, or morphology. **Journal of Andrology.**, v. 25, n. 5, p. 781-783, 2004.

TAUCHMANOVA, L.; CARRANO, R.; SABBATINI, M. et al: Hypothalamic-pituitary-gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women. **Hum Reprod.**, v. 19 , p. 867, 2004.

TELOKEN, C.; DA ROS, C. T. Fatores de risco para disfunção erétil. **Disfunção Sexual Masculina.**, v. 1, n. 10, p. 121-127, 2002.

TOORIANS, A. W.; JANSSEN, E.; LAAN, E.; GOOREN, L. J. G.; EVEREAD, W. Chronic renal failure and sexual functioning: Clinical status versus objectively assessed sexual response. **Nephrol Dial Transplant.**, v. 12, p. 2654-2663, 1997.

TRAVISSON, T. G.; MORLEY, J. E.; ARAUJO, A. B.; MCKLINLAY, J. B. The relationship between libido and testosterone levels in aging men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.**, v. 91, n. 7, p. 2509-2513, 2006.

TRIPATHI, D. M.; SRIVASTAVA, A.; KUMAR, A.; SHARMA, R. K.; BHANDARI, M. Erectile dysfunction after renal transplantation: a cross sectional study in northern India. **Indian Journal of Nephrology.**, v.13, p. 20-23, 2003.

TRUM, J. W.; GUBLER, F. M.; LAAN, R. and VEEN, F. The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. **Human Reproduction.**, v.11, p. 1232-35, 1996

VAZIRI, N. D.; NI, Z.; OVEISI, F.; LIANG, K.; PANDIAN, R. Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency. **Hypertension.**, v. 39, p.135-41, 2002.

VICENTI, F. Immunosuppression Minimization: Current and Future Trends in Transplant Immunosuppression. **Journal of American Society of Nephrology.**, v.14, p. 1940-1948, 2003.

VIRRO, M. R.; LARSON-COOK, K. L.; EVENSON, D. P. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in vitro fertilization and ICSI cycles. **Fertil Steril.**, v.81, p. 1289-1295, 2004.

XIAO, S.; WAGNER, L.; SCHMIDT, R. J.; BAYLIS, C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. **Kidney Int.**, v. 59, p.1466-1472, 2001.

XU, L.G.; SHI, S. F.; QI, X. P.; HUANG, X. F.; XU, H. M.; ZHANG, J. R. Morphological characteristics of spermatozoa before and after renal transplantation. **Asian J Androl.**, v.7, n.1, p. 81-85, 2005.

YANAGIMACHI, R. Zona-free hamster test-their use in assessing fertilizing-capacity and examining chromosomes of human spermatozoa. **Gamet Res.**, v.10, p. 187-232, 1984.

ZEYNELOGLU, H. B.; OKTERN, M.; DURAK, T. Male infertility after renal transplantation: Achievement of pregnancy after ICSI. **Transplantation Proceedings.**, v.37, p. 3081-3084, 2005.

WEISS, T.; WINDTHORST, C.; WEISS, C.; KREUZER, J. BOMMER, J.; KUBLER, W. Acute effects of haemodialysis on cutaneous microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease. **Nephrol Dial Transplant.**, v. 8, p. 80-93, 1998.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1

ANAMNESE MASCULINA | Caso nº _____ | Data: ____/____/____

Nome:						
Esposa:						
End. Residencial:						
Fone:				Cidade:		
End. Comercial:						
Fone:				Cidade:		
Indicado por:						
Endereço:						
Fone:				Cidade:		
	Idade	Raça	Religião	Educação	Ocupação atual	Ocupações anteriores
Marido						
Esposa						
Obs.:						

HISTÓRICO DA FAMÍLIA

	Vivo	Morto	Causa/Morte	Adotado	Idade	Filho único	Gêmeo
Pai				Doença na família, infertilidade e/ou consangüinidade?			
Mãe							
Irmãos							

HISTÓRICO MÉDICO

Varicela	Diabetes	Febre alta	Passado	Presente
Difteria	Bócio			
Sarampo	Gonorréia	Cirurgias		
Caxumba	Hipertensão	Tipo	Tempo	Autor
	Pleurisia			
Rubéola	Reumatismo			
Variola	Sífilis			
Coqueluche	Tuberculose			
Brucelose	Epilepsia			
Leptospirose	Ataques	Ferimento testicular		
Mononucleose	Def. auditiva	Direito		
Toxoplasmose	Def. na fala	Esquerdo		
Hepatite	Doença Tropic.	Psicoterapia		
Outros vírus		Hospitalização		
Observações:				

EXPOSIÇÃO

	Chumbo	Raio-X	Urânio	Drogas	Tóxicos

HISTÓRICO DO CASAMENTO ATUAL

Data ____/____/____		Anticoncepcional:					
Concepção		Datas			Duração		
	Viva	Aborto		Natimorto	Morto	Causa	Tempo
		Esp.	Ind.				
1							
2							
3							
4							
5							
6							
Obs.:							

HISTÓRICO DO CASAMENTO ANTERIOR

Data ____/____/____		Anticoncepcional:			Duração		
	Viva	Aborto		Natimorto	Morto	Causa	Tempo
		Esp.	Ind.				
1							
2							
3							
Obs.:							

SAÚDE E HÁBITOS

Apetite	Alergias	Doenças atuais
Dieta		
Intestinos	Drogas	
Excesso		
Álcool		Mora com:
Café/Chá	Medicações	
Fumo		
Peso		
Ganho		Problemas emocionais
Perda		
Obs.:		

HISTÓRICO UROLÓGICO

Descida testicular	Direito	Idade	Esq.	Idade	Inf. Urinária
Espontâneo					Cistite
Cirúrgico					Disúria
Hormonal					Hematúria
Criptorquídia					Descarga uretral
Epididimite					Ejaculação dolorida
Ferimento					DST
Orquite					
Hidrocele					
Varicocele					Circuncisão
					Idade
Tratamentos					
Hormonal					
Cateterização uretral					
Instrumentação uretral					
Outros:					

HISTÓRICO SEXUAL

Coito		Boa		Normal		
Masturbação		Má		Precoce		
Pré-marital		Nenhuma		Prematura		
	Ausente	Completa		Dolorida		
	Estimulado	Incompleta		Retardada		
	Espontâneo	Boa		Nenhuma		
		Má		Obs.:		
		Variável				
Dispareunia		Presente				
Passado		Ausente				
Presente		Intensidade				
	Adequada				Rotina	
	Inadequada				Ocasional	
	Nenhuma				Nunca	
	Frequente			Lubrificação		
	Ocasional			Coito anal		
	Nunca			Idade do primeiro coito		
				Coito extra/conjugal		
Ajustamento marital				Coito extra/conjugal		
Estado emocional				Personalidade		
Hobbies						

Data: ___/___/___

EXAME FÍSICO

Peso: _____ kg	Altura: _____ kg
Cabeça:	Pescoço:
Coração:	
Pulmões:	
Abdomem:	

Data: ___/___/___

EXAME FÍSICO

Corpo	Normal <input type="checkbox"/>	Baixo <input type="checkbox"/>	Alto <input type="checkbox"/>	Obeso <input type="checkbox"/>	Magro <input type="checkbox"/>	Caquético <input type="checkbox"/>	Outro <input type="checkbox"/>
Pilificação	Normal <input type="checkbox"/>	Escassa <input type="checkbox"/>	Excessiva <input type="checkbox"/>				
Ginecomastia	Nenhum <input type="checkbox"/>	Falsa <input type="checkbox"/>	Verdadeira <input type="checkbox"/>				
Distribuição de gordura							

EXAME GENITAL

	Micro		Canal uretral		
	Normal pequeno		Hérnia Inguinal		
	Normal		Hérnia Inguino-escrotal		
	Grande		Escroto		
	Macro				
Testículos		Direito	Esquerdo		
	Localização				
	Volume				
	Conscistência				
Hidrocele					
Varicocele					
Epidídimo					
Vaso deferente					
Vesículas seminais					
	Normal			Nenhuma	
	Grande			Normal	
	Pequena			Purulenta	
	Dura			Trichomonas	
	Macia			Com SPTZ	
	Regular				
	Irregular				
Congênito					

ANEXO 2

Questionário de avaliação da função sexual baseado no Índice Internacional de Função Erétil proposto por Rosen *et al*, 1997

1 Com que frequência você consegue ter uma ereção durante sua atividade sexual:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Sem atividade sexual	
	Quase nunca/nunca	
	Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	
	As vezes (cerca de metade das vezes)	
	A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	
	Quase sempre /sempre	

2 – Quando você tem/tinha uma ereção com estímulo sexual, com que frequência essas ereções são/eram suficientes para penetração:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Sem atividade sexual	
	Quase nunca/nunca	
	Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	
	As vezes (cerca de metade das vezes)	
	A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	
	Quase sempre /sempre	

3- Quando você tenta/tentava uma relação sexual, com que frequência você consegue/conseguia penetrar a sua parceira:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Sem atividade sexual	
	Quase nunca/nunca	
	Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	
	As vezes (cerca de metade das vezes)	
	A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	
	Quase sempre /sempre	

4- Durante a relação sexual, com que frequência você consegue/conseguia manter a ereção após penetrar a parceira:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Não tentei nenhuma relação	
	Quase nunca/nunca	
	Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	
	As vezes (cerca de metade das vezes)	
	A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	
	Quase sempre /sempre	

5- Durante a relação sexual, com que dificuldade você mantém/mantinha a ereção para completar a relação :

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Não tentei nenhuma relação	
	Extremamente difícil	
	Muito difícil	
	Difícil	
	Pouco difícil	
	Sem dificuldade	

6- Em quatro semanas, quantas vezes você tem/tinha relação sexual:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Nenhuma tentativa	
	Uma ou duas vezes	
	Três a quatro vezes	
	Cinco a seis vezes	
	Sete a dez vezes	
	Onze ou mais vezes	

7- Quando você tem/tinha relação sexual, com que frequência você se satisfaz/satisfazia:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Não tentei nenhuma relação	
	Quase nunca/nunca	
	Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	
	Às vezes (cerca de metade das vezes)	
	A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	
	Quase sempre /sempre	

8- Quanto prazer você tem/tinha nas relações sexuais :

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Sem relações sexuais	
	Nenhum prazer	
	Não muito prazer	
	Prazeroso	
	Grande prazer	
	Muito grande prazer	

9- Quando você tem/tinha uma estimulação ou relação sexual com que frequência você ejacula/ejaculava.

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Nenhum estímulo ou relação sexual	
	Quase nunca/nunca	
	Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	
	Às vezes (cerca de metade das vezes)	
	A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	
	Quase sempre /sempre	

10- Quando você tem/tinha uma estimulação ou relação sexual com que frequência você chega/chegava ao orgasmo:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Nenhum estímulo ou relação sexual	
	Quase nunca/nunca	
	Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	
	Às vezes (cerca de metade das vezes)	
	A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	
	Quase sempre /sempre	

11- Com que frequência você sente/sentia desejo sexual:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Nenhum estímulo ou relação sexual	
	Quase nunca/nunca	
	Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	
	As vezes (cerca de metade das vezes)	
	A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	
	Quase sempre /sempre	

12- Como você classifica seu nível de desejo sexual:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Muito baixo/ quase nenhum	
	Baixo	
	Moderado	
	Alto	
	Muito alto	

13- Qual é/era o seu grau de satisfação em relação a sua vida sexual como um todo:

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Muito insatisfeito	
	Moderadamente insatisfeito	
	Mais ou menos igualmente satisfeito e insatisfeito	
	Moderadamente satisfeito	
	Muito satisfeito	

14- Qual é/era o seu grau de satisfação a respeito do relacionamento sexual com a sua parceira :

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Muito insatisfeito	
	Moderadamente insatisfeito	
	Mais ou menos igualmente satisfeito e insatisfeito	
	Moderadamente satisfeito	
	Muito satisfeito	

15- Qual é/era seu nível de confiança em ter ou manter uma ereção :

Antes do transplante renal		Após o transplante renal
	Muito baixo/ quase nenhum	
	Baixo	
	Moderado	
	Alto	
	Muito alto	

ANEXO 3

Escores dos componentes da função sexual conforme perguntas do questionário

Domínio	Perguntas	Intervalo de pontuação	Escore mínimo	Escore Maximo
<i>Função erétil</i>	1, 2, 3, 4, 5 e 15	0 (ou 1) – 5	1	30
<i>Função orgástica</i>	9 e 10	0-5	0	10
<i>Função desejo sexual</i>	11 e 12	1-5	2	10
<i>Satisfação com a relação sexual</i>	6,7e 8	0-5	0	15
<i>Satisfação com a vida sexual</i>	13 e 14	1-5	2	10

ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SEXUAL E REPRODUTIVA DE HOMENS SUBMETIDOS A TRANSPLANTE RENAL NO HUWC

Eu, _____ (nome do paciente identificado abaixo), declaro ter sido claramente informado sobre os objetivos desta pesquisa que consta de diagnosticar (cl clinicamente e através de questionário-perguntas) as disfunções sexuais, alterações hormonais por coleta de sangue e problemas que resultem em dificuldade para gerar filhos através de exame de seu esperma. Fui informado pelo médico Dr. Leocácio Venicius de Sousa Barroso e/ou pelo doutorando Augusto César que ao concordar em entrar voluntariamente nesta pesquisa estou ciente que serei submetido a realização de exames de sangue para dosagem de hormônios, deverei colher esperma através de masturbação e responderei a questionário de 15 perguntas para avaliação da minha função sexual. Estou ciente que serei submetido a exame clínico urológico para detecção de patologias que possam causar dificuldades para gerar filhos ou outras de importância para minha saúde.

1. Fui informado que esta pesquisa é sigilosa e que em nenhuma hipótese minha identidade será revelada.
2. Estou ciente que esta pesquisa não prevê nenhum tipo de remuneração aos participantes, porém tenho a garantia por parte dos pesquisadores de que serei encaminhado para tratamento em centros especializados disponíveis nesta Universidade, caso necessário, e que posso solicitar o desligamento do estudo a qualquer momento sem que haja prejuízo de meu acompanhamento neste Hospital .

Para maiores informações o pesquisador responsável Dr. Leocácio Venicius de Sousa Barroso poderá ser contactado no telefone (85)99953548. O Comitê de Ética em Pesquisa também está disponível no telefone (85)33668569.

ANEXO 5

e [Barry D. Kahan, PhD, MD <bkahan@transplantation-proceedings.org>](mailto:bkahan@transplantation-proceedings.org)
 para profmedeirosufc2007@gmail.com
 data 7 de julho de 2008 16:30 7 jul (9 dias atrás)
 assunto Your Recent Submission to Transplantation Proceedings
 enviado por editorialmanager.com

Dear Dr. Medeiros:

Thank you for submitting your "New Clinical Submission" manuscript assigned number CLIN3295 entitled "Analysis of Sexual Function in Kidney Transplanted Men" for consideration for publication in Transplantation Proceedings.

Overall, the reviewers agree that it is a useful contribution and can be published in its present form.

Your article is scheduled to appear in the December 2008 issue of Transplantation Proceedings. Please note that four manuscript pages (including tables and figures) have been allowed at no charge. All excess manuscript pages will be billed to you by the publisher (Elsevier) at the rate of US\$99.95 per manuscript page.

A pdf of the page proofs will be sent to you as an email attachment by our publisher, Elsevier in the next few months. Please carefully review the page proofs and return them to Elsevier as they will instruct you. Your page proofs will be sent to you according to the production schedule set by our publisher.

Thanking you for your kind interest in Transplantation Proceedings, I beg to remain,

Sincerely,

Barry D. Kahan, PhD, MD
 Editor-in-Chief
 Transplantation Proceedings

ANEXO 6