

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Fatores preditivos de sucesso na colheita cirúrgica de espermatozoides na azoospermia não-obstrutiva

Hélder Duarte

M

2018



Fatores preditivos de sucesso na colheita cirúrgica de espermatozoides na azoospermia não-obstrutiva

Dissertação de candidatura a grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Artigo de investigação original elaborado segundo as regras da revista *Revista Internacional de Andrología – Elsevier*

Autor

Hélder Diogo Sousa Duarte

Aluno do 6º ano do mestrado integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Correio eletrónico: duarte.h92@gmail.com

Orientador

Dr. Nuno Rossano Monteiro Louro

Assistente convidado da unidade curricular de Urologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente hospitalar do serviço de Urologia do Centro Hospitalar do Porto

Maio de 2018

Agradecimentos

Ao Dr. Nuno Louro, que prontamente aceitou orientar a minha dissertação de Mestrado. Obrigado pela confiança, por se ter mostrado sempre disponível, interessado e pela persistência e entusiasmo que demonstra na busca e transmissão de novos conhecimentos.

Ao Professor Doutor Pedro Pinto de Oliveira, professor associado com agregação do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, por toda a ajuda e disponibilidade que demonstrou na elaboração da parte estatística desta dissertação de mestrado.

Resumo

Introdução e Objetivos: A taxa de sucesso da colheita cirúrgica de espermatozoides em doentes com azoospermia não-obstrutiva é cerca de 50%, podendo esta cirurgia ter algumas complicações e acarretar *stress* emocional/financeiro para os doentes. Seria por isso importante conhecer fatores preditivos de sucesso na colheita cirúrgica de espermatozoides, sendo o principal objetivo deste estudo a identificação desses fatores.

Materiais e Métodos: Foi conduzido um estudo retrospectivo a 117 doentes com azoospermia não-obstrutiva que realizaram colheita cirúrgica de espermatozoides. Foi avaliada a concentração sérica de hormona folículo-estimulante (FSH), de hormona luteinizante (LH), de testosterona total e de estradiol. Foi calculado o volume testicular médio, o índice de sensibilidade aos androgénios e o rácio testosterona total/estradiol. Foi analisada a existência de microdeleções no cromossoma Y, da síndrome de Klinefelter, a história de criptorquidia e a presença de varicocele.

Resultados: A idade dos doentes foi em média (desvio padrão) de 33,61 (4,89) anos. A taxa de sucesso da colheita cirúrgica de espermatozoides foi de 41,88%. Foi encontrada uma associação significativa ($P < 0,05$) entre o sucesso da colheita e as seguintes variáveis: doentes mais velhos, com valor de corte (sensibilidade –especificidade) de 33,50 (0,71 – 0,57) anos; FSH baixa com valor de corte de 24,97 (0,80 – 0,45) mUI/mL; LH baixa com valor de corte de 9,50 (0,79 – 0,57) mUI/mL e índice de sensibilidade aos androgénios baixo com valor de corte de 43,42 (0,92 – 0,36) mUIxng/mL². A síndrome de Klinefelter foi associada a insucesso na colheita.

Conclusão: De acordo com os resultados, a idade do doente, a concentração sérica de FSH, de LH e o índice de sensibilidade aos androgénios são possíveis fatores preditivos de sucesso na colheita cirurgia de espermatozoides na azoospermia não-obstrutiva.

Palavras-Chave: infertilidade, masculina; azoospermia; colheita cirúrgica de espermatozoides; gonadotrofinas, pituitária; idade; valor preditivo de testes

Abstract

Introduction and Objectives: The success rate of surgical sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia is about 50%, and this surgery may have some complications and lead to emotional/financial burden for the patients. So, it would be important to know predictive factors of success in the surgical sperm retrieval. The main objective of this study is the identification of those factors.

Materials and Methods: This is a retrospective study of 117 patients with nonobstructive azoospermia who underwent surgical collection of spermatozoa. The serum concentration of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total testosterone and oestradiol were evaluated. The testicular volume, the androgen sensitivity index and the total testosterone/oestradiol ratio were calculated. The occurrence of microdeletions on the Y chromosome, Klinefelter syndrome, the history of cryptorchidism and the presence of varicocele were also investigated.

Results: The mean (standard deviation) age of the patients was 33.61 (4.89) years. The success rate of surgical sperm retrieval was 41.88%. A significant association with success in surgical sperm retrieval was found ($P < 0.05$) for the following variables: higher age, with cut-off value (sensitivity-specificity) of 33.50 (0.71 – 0.57) years; lower FSH with cut-off value of 24.97 (0.80 – 0.45) mIU/mL; lower LH with cut-off value of 9.50 (0.79 – 0.57) mIU/mL and lower androgen sensitivity index with cut-off value of 43.42 (0.92 – 0.36) mIUxng/mL². Klinefelter syndrome was associated with unsuccessful surgical sperm retrieval.

Conclusion: According to the results, the patient's age, serum FSH, serum LH and androgen sensitivity index are possible predictor factors of success in surgical sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia.

Keywords: infertility, male; azoospermia; sperm retrieval; gonadotropins, pituitary; age; predictive value of tests

Lista de Abreviaturas

ANO – Azoospermia não-obstrutiva
AO – Azoospermia obstrutiva
AUC – *Area under the curve*
AZF – *Azoospermia factor*
CHP – Centro Hospitalar do Porto
E2 – Estradiol;
FSH – Hormona folículo-estimulante
GI – Grupo I
GII – Grupo II
IC – Intervalo de confiança
INB – Inibina B
ISA – Índice de sensibilidade aos androgénios
LH – Hormona luteinizante
OR – *Odds Ratio*
ROC – *Receiver operating characteristic*
T/E – Testosterona total/Estradiol
TESE – *Testicular sperm extraction*
TT – Testosterona total

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice de Tabelas	vi
Índice de Figuras	vi
Introdução	1
Materiais e Métodos	3
Seleção e avaliação de doentes	3
Estudo Hormonal	4
Estudo Genético	4
Extração testicular de espermatozoides	5
Análise Estatística	5
Aprovação Ética	5
Resultados	6
Correlação e Regressão Logística	7
Discussão	7
Conclusão	9
Bibliografia	10
Anexos	13

Índice de Tabelas

Tabela A1 – Caracterização das variáveis em estudo como fatores preditivos de sucesso na TESE.....	13
Tabela A2 – Análise de variáveis em estudo como fatores preditivos de sucesso na TESE.....	14
Tabela A3 – Regressão logística múltipla.....	15

Índice de Figuras

Figura A1 – Curvas ROC das variáveis idade, FSH, LH e ISA para o sucesso na TESE.....	16
--	----

Introdução

Infertilidade é uma doença que se caracteriza pela incapacidade de gerar uma gravidez após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas devido a um comprometimento da capacidade reprodutiva individual ou do casal, sendo classificada como primária quando não há história de gravidez anterior ou secundária quando esta existe.¹ Este intervalo de tempo foi escolhido com base na constatação de que aproximadamente 85% dos casais consegue conceber uma gravidez num período de um ano.² Dados epidemiológicos demonstram que a nível mundial 1,9% dos casais com o elemento feminino entre os 20 – 44 anos de idade não conseguem engravidar pela primeira vez e que 10,5% não conseguem engravidar mais de uma vez.³ Em Portugal, estima-se que a prevalência da infertilidade em casais com o elemento feminino entre os 25 – 44 anos de idade seja de 7,9% (o que corresponde a 117 000 casais).⁴ Um estudo multicêntrico demonstra que em 39% dos casais inférteis são encontradas causas para a infertilidade nos dois elementos do casal, em 33% dos casos há apenas contribuição do elemento feminino, em 20% apenas contribuição do elemento masculino e em 8% dos casais não se encontra causa para a infertilidade.⁵

Azoospermia é definida como a ausência completa de espermatozoides no ejaculado,¹ sendo a sua prevalência de 9% em homens com infertilidade,⁵ embora alguns estudos refiram percentagens até 20%.⁶ A azoospermia pode ser consequência de uma obstrução no sistema ductal que impeça a progressão dos espermatozoides – azoospermia obstrutiva (AO) – ou devido a uma diminuição da produção dos mesmos – azoospermia não-obstrutiva (ANO)¹ – sendo esta responsável por cerca de 60% dos casos de azoospermia.⁶ A azoospermia não-obstrutiva pode ser devido a uma falência testicular primária ou ter uma etiologia hipofisária/hipotalâmica, tendo esta última uma abordagem de tratamento diferente⁷ que não se engloba no âmbito deste estudo.

A extração testicular de espermatozoides (TESE – do inglês *Testicular sperm extraction*) é uma técnica cirúrgica de extração de espermatozoides a nível testicular que inicialmente foi descrita para tratamento de AO.⁸ Todavia, devido à existência de focos isolados de espermatogénese ativa a nível testicular em doentes com ANO,⁹ a TESE foi experimentada também nestes doentes. Num estudo inicial foi demonstrada uma taxa de extração de espermatozoides superior a 80%;¹⁰ contudo, revisões posteriores demonstraram que em apenas cerca de metade dos doentes com ANO submetidos a TESE foi possível colher espermatozoides.^{11,12} Para além disto, estão descritas algumas complicações desta colheita cirúrgica, como diminuição da testosterona sanguínea durante o primeiro ano após a mesma,¹³ sinais ecográficos de hematoma e/ou inflamação na polpa testicular nos 6 meses seguintes à cirurgia e, segundo o mesmo autor, múltiplas incisões na túnica albugínea durante a TESE tendem a provocar um comprometimento do fluxo sanguíneo testicular ou hemorragia intratesticular, situações que podem originar fibrose testicular.¹⁴ Por estas razões, e também porque os casais que se submetem

a tratamentos de infertilidade mencionam que os tratamentos de infertilidade os colocam em elevado *stress* financeiro e emocional, alterando dramaticamente os seus estilos de vida,¹⁵ seria importante para a prática clínica o conhecimento de fatores preditivos de sucesso na TESE em doentes com ANO. A análise histológica do testículo foi dos primeiros fatores preditivos a ser descrito, tendo sido aconselhada biópsia testicular antes da TESE.¹⁶ Sendo talvez o fator preditor com maior acuidade,¹⁷ a sua utilidade é duvidosa, pois obriga o doente a ser submetido a duas cirurgias testiculares, o que aumenta os custos e o risco de complicações cirúrgicas.¹⁸ Para além disso, uma biópsia testicular é apenas representativa de uma parte do testículo, podendo um determinado padrão histológico de mau prognóstico não estar presente em todo o testículo e coexistir com uma espermatogénese normal noutras áreas do testículo.¹⁷

O controlo neuro-endócrino da espermatogénese é efetuado através da atividade do eixo hipotálamo – hipófise – testículo, através da produção de duas gonadotrofinas na hipófise que atuam a nível testicular. Uma delas é a FSH que atua através das células testiculares de Sertoli facilitando a proliferação das espermatogónias e a sua transição para espermátócitos,¹⁹ sendo a inibina-B (INB) uma hormona produzida exclusivamente a nível testicular pelas mesmas células de Sertoli em resposta à sua estimulação pela FSH.²⁰ Embora estas duas hormonas tenham sido apontadas como fatores preditivos com alguma acuidade,^{21,22} um estudo²³ referente à FSH e uma meta-análise²⁴ relativa à INB vêm contradizer o fator preditivo dessas hormonas, pelo menos se forem consideradas isoladamente. A outra gonadotrofina é a LH que atua nas células intersticiais de Leydig, induzindo a produção de testosterona. Contudo, os recetores da LH também estão presentes nas células de Sertoli e por isso esta hormona também intervém na espermatogénese.¹⁹ A síndrome de insensibilidade aos androgénios – síndrome genético causado por mutações nos recetores da LH – caracteriza-se por ter um largo espectro de manifestações clínicas, desde alterações fenotípicas de virilização feminina até algumas formas mais frustes, como infertilidade e aumento do Índice de Sensibilidade aos Androgénios (ISA) , calculado pela fórmula: $LH \times Testosterona\ total$.²⁵

O estradiol (E2), tipo de estrogénio mais comum, também desempenha um papel importante na espermatogénese, tanto a nível do eixo hipotálamo – hipófise – testículo, como também nas células testiculares, tendo sido estudado o rácio Testosterona total/Estradiol (T/E) como fator clínico modificável em doentes com ANO.²⁶

Existem também fatores genéticos que influenciam a espermatogénese, como as microdeleções do cromossoma Y e a síndrome de Klinefelter. As microdeleções do cromossoma Y são uma das causas genéticas mais comuns de infertilidade masculina, sendo a sua prevalência global de 7% nos homens inférteis, embora no continente Europeu afete apenas 3% dos indivíduos inférteis.²⁷ Existem 3 formas de microdeleções no cromossoma Y (AZFa, AZFb, AZFc – do inglês *Azoospermia factor*), apresentando

a AZFc um melhor prognóstico que as outras duas microdeleções.²⁸ Na abordagem a um doente com suspeita de ANO é recomendada a análise genética de microdeleções no cromossoma Y.⁷

Cerca de 10 a 12% dos doentes azoospermicos são diagnosticados com síndrome de Klinefelter. Esta síndrome caracteriza-se por um hipogonadismo hipergonadotrófico, manifestando-se geralmente com azoospermia e testículos pequenos. Na forma clássica desta síndrome, os doentes apresentam um cariótipo 47,XXY, associado a azoospermia. No entanto, existem formas de mosaicismo que podem não se manifestar por azoospermia. De uma forma geral, doentes sem evidência de mosaicismo eram considerados inférteis.²⁹ Contudo, atualmente estão descritos casos de sucesso na TESE em doentes com síndrome de Klinefelter sem evidência de mosaicismo.³⁰

Em relação à idade, é relativamente consensual que à medida que a idade aumenta, o volume de esperma diminui, diminuindo também o número total de espermatozoides no ejaculado. Contudo, o mesmo consenso não existe relativamente à diminuição da concentração e da mobilidade dos espermatozoides, nem quanto à percentagem de formas aberrantes.³¹ Existindo já descrito na literatura uma taxa de extração de espermatozoides superior em doentes mais velhos,³² será também importante analisar neste estudo a relação entre a idade e o resultado da TESE.

Associação entre o volume testicular e o resultado da TESE também tem sido descrita,^{33,34} bem como outros fatores anatómicos como a criptorquidia³⁵ e o varicocele³⁶ que também interferem com a espermatogénese e por isso podem estar igualmente associados ao resultado da TESE.^{37,38}

O objetivo principal deste estudo é então identificar que parâmetros (hormonais, clínicos, genéticos) podem funcionar como fatores preditivos de sucesso da TESE em doentes com ANO.

Materiais e Métodos

Seleção e avaliação de doentes

Foi realizado um estudo retrospectivo a todos os doentes com ANO que realizaram TESE como parte do seu tratamento de infertilidade no Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Hospitalar do Porto (CHP) entre janeiro de 2010 e dezembro de 2017. ANO foi definida com pelo menos dois espermogramas⁷ do doente sem evidência/suspeita clínica e ecográfica de obstrução do sistema ductal ejaculatório; doentes cujo resultado da TESE foi descrito como “numerosos espermatozoides” foram também excluídos do estudo. Os espermogramas foram realizados de acordo com as indicações da Organização Mundial de Saúde (OMS).³⁹ Para determinar a etiologia da azoospermia foi realizada a todos os doentes uma avaliação urológica completa antes da TESE, que incluiu: história clínica, exame físico, ecografia escrotal, FSH sérica, LH sérica, Testosterona total (TT) sérica, E2 sérico, estudo do cariótipo e de microdeleções no cromossoma Y. Pela história clínica

avaliou-se a existência de criptorquidia no passado do doente e pelo exame físico avaliou-se a presença de varicocele.

Volume testicular

O volume testicular foi calculado a partir das medições ecográficas de cada testículo utilizando a fórmula com maior acuidade para este cálculo, a equação de Lambert.⁴⁰ Para a definição do volume testicular em cada doente, foi utilizada a média aritmética do volume de cada testículo (volume testicular médio). Volumes testiculares médios $\geq 15 \text{ cm}^3$ foram classificados como “normal”; volume testicular médios $< 15 \text{ cm}^3$ foram classificados como “diminuído”.⁴¹

Estudo Hormonal

As amostras sanguíneas foram colhidas de manhã, em jejum numa veia da fossa cubital. As hormonas foram quantificadas por imunoensaio através de *kits* comercialmente disponíveis num analisador de eletroquimioluminescência (*Cobas E601, Roche Diagnostics® – Germany*). A concentração de E2 sérico foi quantificada por ensaio competitivo padronizado contra CRM (do inglês *Certified region material*) 6004a, sendo a sensibilidade desde ensaio de 5 pg/mL e o coeficiente de variação inter-ensaio de 11,9%. A concentração sérica de FSH foi quantificada por ensaio em sanduíche padronizado contra IRP (do inglês *International reference preparation*) 78/549, sendo a sensibilidade deste ensaio de 0,1 mUI/mL e o coeficiente de variação inter-ensaio de 4,5%. A concentração sérica de LH foi quantificada por ensaio em sanduíche padronizado contra NIBSC (do inglês *National Institute for Biological Standards and Control*) 80/552, sendo a sensibilidade deste ensaio de 0,1 mUI/mL e o coeficiente de variação inter-ensaio de 2,2%. A concentração sérica de TT foi quantificada por ensaio competitivo padronizado contra ID-GC/MS (do inglês *Isotope dilution – gas chromatography/mass spectrometry*), sendo a sensibilidade deste ensaio de 0,025 ng/mL e o coeficiente de variação inter-ensaio de 18,1%.

Estudo Genético

O estudo do cariótipo foi realizado com amostra de sangue periférico por método de cultura celular em tubo, coloração bandas GTL (bandas G – tripsina – Leishman) e análise microscópica.

O estudo de microdeleções do Y até dezembro de 2016 foi realizado por amplificação por PCR (do inglês *Polymerase chain reaction*) simples ou *multiplex* de ADN (Ácido desoxirribonucleico) extraído do material enviado, com *primers* específicos para múltiplas regiões específicas do cromossoma Y. A partir de janeiro de 2017 o estudo começou a ser realizado por amplificação *multiplex* de sondas dependentes da ligação (MLPA – do inglês *Multiplex Ligation-dependent probe amplification*),⁴² utilizando um painel comercial de sondas (*SALSA® MLPA® painel probemix P360-B1, Y-chromosome microdeletions, MRC – Holland, The Netherlands*) para o gene SRY (do inglês *sex-determining region Y*), localizado em Yp11.31, e para vários genes nas regiões AZFa, AZFb e AZFc do cromossoma Y, localizados em Yp11.2.

Extração testicular de espermatozoides

A técnica da TESE utilizada é uma adaptação da inicialmente descrita por Silber *et al.*,⁴³ seguindo as recomendações atuais.⁴⁴ Após a estabilização do testículo mais acessível, foi realizada uma pequena incisão na zona média do testículo, dissecando a pele do escroto e a túnica vaginal com um bisturi elétrico. De seguida foi efetuada uma pequena incisão num plano avascular da túnica albugínea, com um suave aperto do testículo para a extrusão de alguns túbulos seminíferos. Uma porção substancial de polpa testicular foi cortada em pequenos pedaços, lavada de forma a remover vestígios de sangue e colocada em caixas de Petri que continham 0,5 mL de SPM (do inglês – *Sperm preparation media*), tendo sido triturada usando placas de vidro estéreis. De seguida cada amostra foi imediatamente examinada, colocando-se uma pequena gotícula da suspensão de tecido numa lâmina sob um microscópio de fase usando uma ampliação de 200× para a deteção de espermatozoides. O procedimento pode ser realizado em múltiplos locais e repetido bilateralmente. Se houver uma discrepância no tamanho dos testículos, é escolhido o maior ou aquele sem varicocele, pela maior probabilidade de conter espermatozoides.

Análise Estatística

Os dados são apresentados como média (desvio padrão) ou mediana (percentil 25 – percentil 75). A comparação dos grupos foi realizada pelo teste *t-Student* quando a distribuição era aproximadamente normal ou pelo equivalente não paramétrico, o teste de Mann-Whitney, no caso em que as distribuições não seguiam uma distribuição normal. As variáveis categóricas foram estudadas recorrendo ao teste de Qui-quadrado. As correlações foram avaliadas pelo teste não paramétrico de Spearman. A discriminação no sucesso da TESE foi avaliada pela curva ROC (do inglês *Receiver Operating Characteristic*), tendo sido o valor de corte calculado pelo índice de Youden. A relação entre o sucesso da TESE e as variáveis idade, FSH, LH e ISA (dicotomizadas de acordo com os resultados das curvas ROC) foi avaliada pelo modelo de regressão logística múltipla, usando um método de eliminação *Backward*, com o critério de Wald. As análises estatísticas foram realizadas recorrendo ao *IBM® SPSS® Statistics* (versão 25). A significância foi definida para um valor de $P < 0,05$.

Aprovação Ética

Este estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável por unanimidade, tendo, por isso, sido autorizado a realização do mesmo nos serviços de Ginecologia e de Urologia do CHP.

Resultados

Um total de 117 doentes com ANO foram englobados neste estudo. A média de idade (desvio padrão) dos doentes foi 33,61 (4,89) anos. 49 doentes tiveram sucesso na TESE (grupo I – GI) e 68 não tiveram sucesso na TESE (grupo II – GII), o que corresponde a uma taxa de sucesso de 41,88%. A média de idade (desvio padrão) no GI foi de 35,00 (4,74) anos, sendo que no GII foi de 32,60 (4,79) anos, existindo uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Relativamente ao perfil endócrino, a concentração sérica mediana (desvio interquartílico) de FSH foi de 16,20 (4,93 – 24,43) mUI/mL no GI e de 20,80 (11,40 – 30,90) mUI/mL no GII, existindo uma diferença estatisticamente significativa ($P = 0,006$) para a concentração sérica de FSH entre estes grupos.

Em relação à concentração sérica de LH, a mediana (desvio interquartílico) foi de 6,20 (4,73 – 9,26) mUI/mL no GI e de 10,70 (5,20 – 16,60) mUI/mL no GII, existindo similarmente uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a este parâmetro ($P = 0,001$).

O ISA foi, em mediana (desvio interquartílico), de 25,86 (14,76 – 33,95) mUIxng/mL² no GI e de 29,54 (16,68 – 50,48) mUIxng/mL² no GII, existindo também uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a este índice ($P = 0,049$).

Ainda em relação ao perfil endócrino, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação à concentração sérica de TT, de E2 e em relação ao rácio T/E (Tabela A1).

Da análise das variáveis clínicas (varicocele, criptorquidia, volume testicular médio) não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre os grupos, nem para a presença de microdeleções no cromossoma Y. (Tabela A1) Ainda relativamente a este parâmetro, foram encontrados 3 doentes com microdeleções no cromossoma Y, sendo duas do tipo AZFc e uma parcial de AZFb, tendo sido a TESE bem-sucedida num dos doentes com AZFc. Por outro lado, o outro fator genético em estudo, a síndrome de Klinefelter, demonstra ser um fator preditivo de insucesso na TESE, tendo sido encontrados espermatozoides testicular em 2 dos 17 doentes com essa síndrome (Tabela A1).

Foi também realizada uma análise através da curva ROC aos fatores quantitativos que apresentaram uma diferença estatisticamente significativa entre GI e GII: idade, FSH, LH e ISA (Figura A1). Para estas mesmas variáveis foi calculado o melhor valor de corte para a discriminação entre o sucesso e o insucesso da TESE, bem como a área abaixo da curva (AUC – do inglês *Area Under the Curve*), a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e o *odds ratio* (OR). Os resultados encontram-se detalhados na Tabela A2.

Correlação e Regressão Logística

A análise da correlação entre as variáveis idade, FSH, LH e ISA demonstrou que existe uma correlação forte entre a FSH e LH (0,77; $P < 0,001$) e entre a LH e o ISA (0,69; $P < 0,001$), sendo que entre a FSH e o ISA existe uma correlação moderada (0,497; $P < 0,001$).

Através da regressão logística foi realizada uma análise dos fatores preditivos independentes para o sucesso ou insucesso da TESE, incluindo nesta análise as mesmas variáveis (idade, FSH, LH e o ISA). Os resultados dessa análise conjunta encontram-se descritos na Tabela A3.

Eliminando da análise conjunta as variáveis cujo *odds ratio* não é significativo, a variável idade aumenta o seu OR (Intervalo de Confiança [IC] de 95%) para 3,28 (1,41 – 7,63) e a LH aumenta para 5,10 (2,11 – 12,30).

Discussão

Este é o primeiro estudo realizado em Portugal, tanto quanto é do nosso conhecimento, que avalia possíveis fatores preditivos de sucesso da TESE em pacientes com ANO, sendo que, até à data, ainda não é possível prever o sucesso da TESE através de parâmetros não-invasivos.⁴⁵

Neste estudo, 41,88% dos doentes com ANO tiveram sucesso na TESE, sendo esta taxa um pouco inferior à descrita (49,5%).¹² A idade média (desvio padrão) dos doentes submetidos a TESE foi de 33,61 (4,89) anos, tendo havido uma associação entre idades mais altas e sucesso na TESE, com valor de corte de 33,50 anos (sensibilidade = 0,71; especificidade = 0,57). Numa possível explicação para este resultado, Ramasamy *et al.*³² afirma que doentes mais velhos têm uma maior frequência de hipoespermatogénese em relação a doentes mais novos, isto é, a azoospermia em doentes mais idosos pode ser resultado apenas de uma diminuição da espermatogénese, tendo existido espermatozoides no ejaculado numa idade mais jovem, havendo por isso uma maior taxa de sucesso da TESE em doentes mais velhos. Contudo, vários outros estudos demonstraram não haver relação entre a variável idade e o resultado da TESE.^{33,34,46}

Em relação ao perfil endócrino, há uma associação entre níveis séricos mais baixos de FSH e sucesso na TESE, com valor de corte de 24,97 mUI/mL (sensibilidade = 0,79; especificidade = 0,45), havendo discrepância na literatura relativamente ao valor de corte, variando, segundo uma meta-análise,¹⁷ de 15 mUI/mL a 45 mUI/mL.¹⁷ No entanto, a mesma meta-análise conclui que a FSH tem um baixo valor preditivo para o sucesso na TESE, afirmando que os níveis desta hormona refletem a atividade global da espermatogénese e não a atividade em áreas isoladas do testículo, o que pode resultar em sucesso na colheita de espermatozoides em doentes com FSH elevada, como descrito por Ramasamy *et al.*²³ Relativamente à LH, também existe uma associação entre níveis séricos mais baixos de LH e sucesso na TESE, com valor de corte de 9,50 mUI/mL (sensibilidade = 0,79; especificidade = 0,57), sendo esta

a variável que neste estudo apresenta uma AUC mais elevada (0,68). A LH não se encontra tão descrita na literatura como a FSH, embora haja estudos que demonstram haver relação entre os níveis séricos de LH e o resultado da TESE^{34,46} e outros evidenciem o contrário.^{21,33}

O ISA também apresenta uma associação entre valores mais baixos e sucesso na TESE, com valor de corte de 43,42 mUIxng/mL² (sensibilidade = 0,92; especificidade 0,36), sendo que na literatura este índice apenas se encontra estudado – embora sem resultados significativos – como possível fator preditor de sucesso em doentes com síndrome de Klinefelter.²⁹ Tanto quanto é do nosso conhecimento, esta é a primeira vez que é relatada uma associação entre o ISA e o resultado da TESE. Relativamente à concentração sérica de TT, não foi encontrada uma associação estatisticamente significativa com o resultado da TESE, sendo que na literatura também se encontram resultados contraditórios.^{33,46,47} Em relação ao E2 e ao rácio T/E também não se verificou associação com o resultado da TESE, mas para a análise destes parâmetros a amostra foi reduzida em 56 doentes, o que dificulta o estudo de uma possível associação.

Apesar de ser uma das causas genéticas mais comuns de ANO, apenas três dos doentes incluídos neste estudo apresentavam microdeleções no cromossoma Y, uma vez que, no caso das microdeleções de AZFa e AZFb não existe indicação para biópsia testicular dada a quase nula probabilidade de encontrar espermatozoides.²⁷ Apenas um doente com uma deleção parcial de AZFb foi submetido a TESE por vontade expressa do mesmo, não tendo sido encontrados espermatozoides.

Em relação a doentes com síndrome de Klinefelter, foi demonstrada uma associação entre a presença da síndrome e o insucesso do procedimento, tendo havido sucesso da TESE em apenas 2 dos 17 doentes, o que corresponde uma taxa de sucesso de 11,76%, inferior à descrita na literatura em casos de não-mosaicismo (38,5%)³⁰ e em casos de síndrome de Klinefelter em geral (53%).⁴⁸

No que diz respeito às variáveis clínicas, não foi demonstrada a associação entre a presença de varicocele e o resultado da TESE. Embora este resultado seja corroborado na literatura,⁴⁶ um estudo de revisão demonstra que a correção cirúrgica de varicoceles clínicos em doentes com ANO pode levar a que um terço desses doentes voltem a ter espermatozoides no espermograma e evitar a TESE em 10% dos casos.³⁶ Entre a história de criptorquidia e o resultado da TESE também não foi encontrada uma associação significativa, resultado esse que também pode ser testemunhado na literatura,³⁴ apesar de ser reconhecida a influência da criptorquidia na espermatogénese e até estar recomendada a orquidopexia entre os 6 e os 12 meses de idade.³⁵ Curiosamente, um estudo⁴⁹ demonstra uma taxa de sucesso na TESE mais elevada em doentes com história de criptorquidia que nos restantes pacientes com ANO, afirmando mesmo que a história de criptorquidia é um fator de bom prognóstico em doentes com azoospermia.

Em termos de volume testicular, também não foi encontrada uma associação relevante entre o volume testicular médio dos doentes e o resultado da TESE. Na literatura, vários autores demonstram uma relação entre estas duas variáveis e com diferentes valor de corte,^{33,34,46} embora existam estudos a demonstrar que o volume testicular tem um valor preditivo limitado¹⁷ ou mesmo nulo⁵⁰ para o sucesso da TESE.

A análise de regressão logística entre o sucesso da TESE e cada uma das variáveis (idade, FSH, LH e ISA) individualmente, demonstrou uma associação significativa com OR (IC de 95%) superiores a um (Tabela A2), indicando uma maior chance de sucesso da TESE. Contudo, quando estudadas em conjunto, só duas das variáveis (idade e LH) apresentam resultados significativos (Tabela A3), corroborando as correlações anteriormente descritas.

Este estudo vem corroborar a possibilidade de alguns parâmetros não-invasivos já descritos na literatura, nomeadamente hormonais, poderem funcionar como fatores preditivos de sucesso na TESE. Contudo, não parece viável que um destes parâmetros de forma isolada conseguia prever o resultado da TESE e por isso vários estudos tentam desenvolver modelos de previsão de sucesso na TESE, correlacionando, entre outros, vários dos parâmetros aqui estudados.^{33,51} Um dos fatores que tem sido mais estudado e englobado nos modelos de previsão é a INB, sendo uma limitação deste estudo a impossibilidade, devido à sua natureza retrospectiva, da análise da concentração sérica de INB nos doentes submetidos a TESE, sendo a amostragem relativamente reduzida outra limitação que pode ter dificultado o estabelecimento de associações significativas entre algumas variáveis e o resultado da TESE.

Conclusão

Segundo este estudo retrospectivo, o resultado da TESE em doentes com ANO poderá ser influenciado pela idade do doente, por fatores hormonais e genéticos. Doentes com idade superior a 33,50 anos e com FSH, LH e ISA abaixo dos respetivos valores de corte terão maior probabilidade de sucesso na TESE, sendo que doentes com síndrome de Klinefelter apresentam uma menor probabilidade de sucesso. Na regressão logística múltipla realizada para as variáveis idade, FSH, LH e ISA em conjunto, apenas as variáveis idade e LH apresentam resultados significativos como fatores preditivos de sucesso na TESE. Neste estudo não foi estabelecida uma associação entre o resultado da TESE e alguns parâmetros hormonais como a TT, E2 e o rácio T/E nem como variáveis clínicas, como o volume testicular médio, a história de criptorquidia e presença de varicocele. Também não foi feita encontrada nenhuma relação entre as microdeleções no cromossoma Y e o resultado na TESE, muito provavelmente devido ao número reduzido de casos. Dada a natureza retrospectiva deste estudo e o tamanho da amostra, são necessários mais estudos para a confirmação destes resultados.

Bibliografia

- 1 Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017;**108** 3:393-406.
- 2 Rowe PJ, Comhaire FH, Organization WH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Male. United Kingdom Cambridge University Press; 2000.
- 3 Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012;**9** 12:e1001356.
- 4 Carvalho JLS, Santos A, Tabuas I. Afrodite study: characterization of infertility in Portugal - how prevalent is this situation? [Meeting Abstract]. *Hum Reprod* 2010;**25**:i157-i18.
- 5 Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Feri ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;**6** 6:811-6.
- 6 Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol* 1989;**142** 1:62-5.
- 7 Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU Male Infertility Guidelines. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2018.
- 8 Schoysman R, Vanderzwalmen P, Nijs M, Segal L, Segal-Bertin G, Geerts L, et al. Pregnancy after fertilisation with human testicular spermatozoa. *Lancet* (London, England) 1993;**342** 8881:1237.
- 9 Zukerman Z, Rodriguez-Rigau LJ, Weiss DB, Chowdhury AK, Smith KD, Steinberger E. Quantitative analysis of the seminiferous epithelium in human testicular biopsies, and the relation of spermatogenesis to sperm density. *Fertil Steril* 1978;**30** 4:448-55.
- 10 Tournaye H, Camus M, Goossens A, Liu J, Nagy P, Silber S, et al. Recent concepts in the management of infertility because of non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;**10** Suppl 1:115-9.
- 11 Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, Giacchetta D, Colpi EM, Piatti E. Sperm retrieval for intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol* 2005;**57** 2:99-107.
- 12 Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;**13** 6:539-49.
- 13 Manning M, Jüemann K-P, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet* 1998;**352** 9121:37.
- 14 Schlegel PN, Su LM. Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1997;**12** 8:1688-92.
- 15 Braverman AM. When is enough, enough? Abandoning medical treatment for infertility. In: Leiblum SR, editor. *Infertility: Psychological issues and counseling strategies*. Oxford, England: John Wiley & Sons; 1997, p. 209-29.
- 16 Silber SJ, Nagy Z, Devroey P, Tournaye H, Van Steirteghem AC. Distribution of spermatogenesis in the testicles of azoospermic men: the presence or absence of spermatids in the testes of men with germinal failure. *Hum Reprod* 1997;**12** 11:2422-8.
- 17 Li H, Chen L-P, Yang J, Li M-C, Chen R-B, Lan R-Z, et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian J Androl* 2018;**20** 1:30-6.
- 18 Abdel Raheem A, Garaffa G, Rushwan N, De Luca F, Zacharakis E, Abdel Raheem T, et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int* 2013;**111** 3:492-9.
- 19 Ramaswamy S, Weinbauer GF. Endocrine control of spermatogenesis: role of FSH and LH/ testosterone. *Spermatogenesis* 2014;**4** 2:e996025.

- 20 Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, Groome NP, Illingworth PJ, McNeilly AS, et al. Serum inhibin B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81** 9:3341-5.
- 21 Ziaee SA, Ezzatnegad M, Nowroozi M, Jamshidian H, Abdi H, Hosseini Moghaddam SM. Prediction of successful sperm retrieval in patients with nonobstructive azoospermia. *J Urol* 2006;**3** 2:92-6.
- 22 Chen S-C, Hsieh J-T, Yu H-J, Chang H-C. Appropriate cut-off value for follicle-stimulating hormone in azoospermia to predict spermatogenesis. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;**8**:108-.
- 23 Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, Palermo GD, Schlegel PN. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2009;**92** 2:590-3.
- 24 Toulis KA, Iliadou PK, Venetis CA, Tsametis C, Tarlatzis BC, Papadimas I, et al. Inhibin B and anti-Mullerian hormone as markers of persistent spermatogenesis in men with non-obstructive azoospermia: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Hum Reprod Update* 2010;**16** 6:713-24.
- 25 Aiman J, Griffin, J. Gazak, J.M., Parker, C.R., Wilson, J. D. and MacDonald, P. The frequency of androgen insensitivity in infertile but otherwise normal men. Read at annual meeting of the Society for Gynecologic Investigation, abstract 2, March 21-24, 1979
- 26 Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl* 2016;**18** 3:435-40.
- 27 Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2018;**16** 1:14.
- 28 Silber SJ, Alagappan R, Brown LG, Page DC. Y chromosome deletions in azoospermic and severely oligozoospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum Reprod* 1998;**13** 12:3332-7.
- 29 Vernaev V, Staessen C, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H. Can biological or clinical parameters predict testicular sperm recovery in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients? *Hum Reprod* 2004;**19** 5:1135-9.
- 30 Madureira C, Cunha M, Sousa M, Neto AP, Pinho MJ, Viana P, et al. Treatment by testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection of 65 azoospermic patients with non-mosaic Klinefelter syndrome with birth of 17 healthy children. *Andrology* 2014;**2** 4:623-31.
- 31 Dain L, Auslander R, Dirnfeld M. The effect of paternal age on assisted reproduction outcome. *Fertil Steril* 2011;**95** 1:1-8.
- 32 Ramasamy R, Trivedi NN, Reifsnnyder JE, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Age does not adversely affect sperm retrieval in men undergoing microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril* 2014;**101** 3:653-5.
- 33 Boitrelle F, Robin G, Marcelli F, Albert M, Leroy-Martin B, Dewailly D, et al. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Hum Reprod* 2011;**26** 12:3215-21.
- 34 Karamazak S, Kizilay F, Bahceci T, Semerci B. Do body mass index, hormone profile and testicular volume effect sperm retrieval rates of microsurgical sperm extraction in the patients with nonobstructive azoospermia? *Turk J Urol* 2018;**44** 3:202-7.
- 35 Cobellis G, Noviello C, Nino F, Romano M, Mariscoli F, Martino A, et al. Spermatogenesis and Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;**5**
- 36 Schlegel PN, Goldstein M. Alternate indications for varicocele repair: non-obstructive azoospermia, pain, androgen deficiency and progressive testicular dysfunction. *Fertil Steril* 2011;**96** 6:1288-93.
- 37 Raman JD, Schlegel PN. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol* 2003;**170** 4 Pt 1:1287-90.

- 38 Zampieri N, Bosaro L, Costantini C, Zaffagnini S, Zampieri G. Relationship between testicular sperm extraction and varicocelelectomy in patients with varicocele and nonobstructive azoospermia. *Urology* 2013;**82** 1:74-7.
- 39 World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
- 40 Paltiel HJ, Diamond DA, Di Canzio J, Zurakowski D, Borer JG, Atala A. Testicular volume: comparison of orchidometer and US measurements in dogs. *Radiology* 2002;**222** 1:114-9.
- 41 Kavoussi PK. Surgical, Radiographic, and Endoscopic Anatomy of the Male Reproductive System. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology*. Philadelphia, USA: Elsevier Health Sciences; 2015.
- 42 Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwiijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;**30** 12:e57-e.
- 43 Silber SJ, van Steirteghem A, Nagy Z, Liu J, Tournaye H, Devroey P. Normal pregnancies resulting from testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for azoospermia due to maturation arrest. *Fertil Steril* 1996;**66** 1:110-7.
- 44 Khurana KK, Sabanegh ES, Jr. Office-based sperm retrieval for treatment of infertility. *Urol Clin North Am* 2013;**40** 4:569-79.
- 45 Carpi A, Sabanegh E, Mechanick J. Controversies in the management of nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2009;**91** 4:963-70.
- 46 Cetinkaya M, Onem K, Zorba OU, Ozkara H, Alici B. Evaluation of Microdissection Testicular Sperm Extraction Results in Patients with Non-Obstructive Azoospermia: Independent Predictive Factors and Best Cutoff Values for Sperm Retrieval. *J Urol* 2015;**12** 6:2436-43.
- 47 Althakafi SA, Mustafa OM, Seyam RM, Al-Hathal N, Kattan S. Serum testosterone levels and other determinants of sperm retrieval in microdissection testicular sperm extraction. *Transl Androl Urol* 2017;**6** 2:282-7.
- 48 Davila Garza SA, Patrizio P. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;**25** 3:229-46.
- 49 Marcelli F, Robin G, Lefebvre-Khalil V, Marchetti C, Lemaitre L, Mitchell V, et al. Résultats des extractions chirurgicales testiculaires de spermatozoïdes (TESE) dans une population de patients azoospermiques avec antécédent de cryptorchidie : à propos d'une expérience sur dix ans auprès de 142 patients. *Prog Urol* 2008;**18** 10:657-62.
- 50 Bryson CF, Ramasamy R, Sheehan M, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. *J Urol* 2014;**191** 1:175-8.
- 51 Cissen M, Meijerink AM, D'Hauwers KW, Meissner A, van der Weide N, Mochtar MH, et al. Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2016;**31** 9:1934-41.

Anexos

Tabela A1. Caracterização das variáveis em estudo como fatores preditivos de sucesso na TESE

Variáveis	TESE			Valor P	
	Doentes (Total = 117)	Grupo I (n = 49)	Grupo II (n = 68)		
Idade (anos)	33,61 (4,89)	35 (4,74)	32,60 (4,79)	0	0,008
Perfil Endócrino					
FSH (mUI/mL)	17,80 (10,30 – 28,70)	16,20 (4,93 – 24,43)	20,80 (11,40 – 30,90)	2 (1;1)	0,006
LH (mUI/mL)	9,30 (5,10 – 14,05)	6,20 (4,73 – 9,26)	10,70 (5,20 – 16,60)	2 (1;1)	0,001
TT (ng/mL)	3,67 (2,65 – 4,33)	4,20 (3,31 – 4,42)	3,28 (2,10 – 4,11)	2 (1;1)	0,875
E2 (pg/mL)	21,60 (13,35 – 30,20)	24,15 (17,10 – 31,05)	19,10 (10,75 – 26,45)	56 (25;31)	0,341
ISA (mUIxng/mL ²)	28,98 (16,43 – 41,91)	25,86 (14,76 – 33,95)	29,54 (16,68 – 50,48)	2 (1;1)	0,049
Rácio T/E (ng/pg)	0,16 (0,12 – 0,26)	0,15 (0,13 – 0,26)	0,17 (0,10 – 0,27)	56 (25;31)	0,692
Microdeleções no Y				20 (4;16)	0,645
Sim		1 (33,33%)	2 (66,66%)		
Não		44 (46,81%)	50 (53,19%)		
Presença de Varicocele				0	0,931
Sim		2 (40%)	3 (60%)		
Não		47 (41,96%)	65 (55,36%)		
História de Criptorquidia				0	0,217
Sim		8 (57,14%)	6 (42,86%)		
Não		41 (39,81%)	62 (60,19%)		
Síndrome de Klinefelter				7 (0;7)	0,003
Sim		2 (11,76%)	15 (88,24%)		
Não		47 (50,54%)	46 (49,46%)		
Volume Testicular Médio				0	0,235
<15 cm ³		31 (38,27%)	50 (61,73%)		
≥15 cm ³		18 (50%)	18 (50%)		

Abreviaturas: E2 – Estradiol; FSH – Hormona foliculo-estimulante; GI – Grupo I; GII – Grupo II; ISA – Índice de sensibilidade aos androgénios; LH – Hormona luteinizante; T/E – Testosterona total/Estradiol; TESE – *Testicular sperm extraction*; TT – Testosterona total

Tabela A2. Análise de variáveis em estudo como fatores preditivos de sucesso na TESE

Variáveis	AUC (IC 95%)		Melhor Valor de Corte	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	OR (IC 95%)
Idade (anos)	0,65		33,50	0,71	0,57	0,55	0,74	3,36 (1,54 – 7,37)
FSH (mUI/mL)	0,65		24,97	0,79	0,45	0,51	0,75	3,08 (1,32 – 7,19)
LH (mUI/mL)	0,68		9,50	0,79	0,57	0,57	0,79	4,98 (2,13 – 11,62)
ISA (mUIxng/mL ²)	0,61	0,608	43,42	43.420,92	0,36	0,51	0,86	6,14 (1,97 – 19,18)

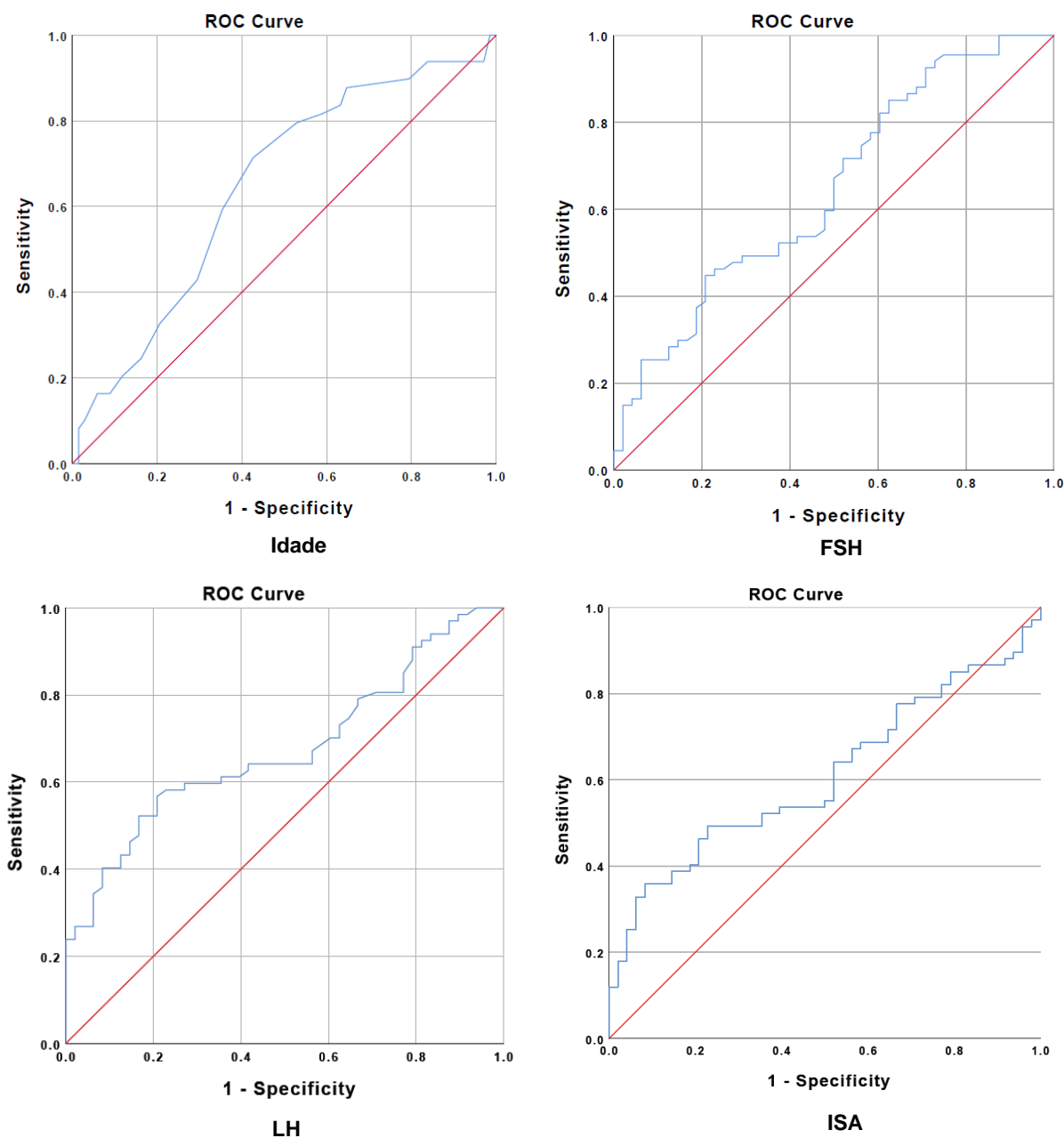
Abreviaturas: AUC – *Area under the curve*; FSH – Hormona folículo-estimulante; IC – Intervalo de confiança; ISA – Índice de sensibilidade aos androgénios; LH – Hormona luteinizante; OR – *Odds ratio*; VPN – Valor preditivo negativo; VPP – Valor preditivo positivo

Tabela A3. Regressão logística múltipla

Variáveis	OR (IC 95%)
Idade (anos)	3,10 (1,31 – 7,30)
FSH (mUI/mL)	0,90 (0,26 – 3,13)
LH (mUI/mL)	3,77 (1,14 – 12,51)
ISA (mUIxng/mL ²)	2,69 (0,71 – 10,14)0.608

Abreviaturas: FSH – Hormona folículo-estimulante; IC – Intervalo de confiança; ISA – Índice de sensibilidade aos androgénios; LH – Hormona luteinizante; OR – *Odds ratio*

Figura A1. Curvas ROC das variáveis idade, FSH, LH e ISA para o sucesso na TESE



Abreviaturas: FSH – Hormona folículo-estimulante; ISA – Índice de sensibilidade aos androgénios; LH – Hormona luteinizante