

Projeto de Pesquisa:

Uso de espermatozoide do ejaculado versus testicular para desfechos de reprodução assistida em pacientes com oligozoospermia

Informações Preliminares**Responsável Principal**

CPF/Documento: 348.507.018-17	Nome: JOAO ROBERTO PALADINO JUNIOR
Telefone: 11999153675	E-mail: urologiapaladino@gmail.com

Instituição Proponente

CNPJ: 46.374.500/0122-81	Nome da Instituição: Centro de Referência da Saúde da Mulher
--------------------------	--

É um estudo internacional? Não

Assistentes

CPF/Documento	Nome
518.595.308-00	Mario Cavagna Neto

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
518.595.308-00	Mario Cavagna Neto
095.457.838-42	HAMILTO AKIHISA YAMAMOTO

Área de Estudo**Área Temática Especial**

Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):

(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;)

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Clínico

Título Público da Pesquisa: TRATAMENTO DE INFERTILIDADE CONJUGAL RELACIONADO A DIMINUIÇÃO DA QUANTIDADE E QUALIDADE DOS ESPERMATOZÓIDES

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
348.507.018-17	JOAO ROBERTO PALADINO JUNIOR	11999153675	urologiapaladino@gmail.com

Contato Científico: JOAO ROBERTO PALADINO JUNIOR

Desenho de Estudo / Apoio Financeiro

Desenho do Estudo: Intervenção/Experimental

Condições de saúde ou problemas**Condição de saúde ou Problema**

infertilidade conjugal - fator masculino

Descritores Gerais para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
N46	Infertilidade masculina

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C12.294.365.700	infertilidade

Descritores Específicos para as Condições de Saúde

CID1-10:Classificação Internacional de Doenças

Código CID	Descrição CID
N46	Infertilidade masculina

DeCS:Descritores em Ciência da Saúde

Código DECS	Descrição DECS
C12.294.365.700	infertilidade

Tipo de Intervenção: Comparador

Natureza da Intervenção

- Procedimento/operatória/cirurgia

Descritores da Intervenção

Descritores da Intervenção

Intervenções

comparação do uso de espermatozóide testicular versus espermatozóide ejaculado

Lista de CID

Código CID	Descrição CID
N46	Infertilidade masculina

Lista de DECS

Código DECS	Descrição DECS
C12.294.365.700	infertilidade

Fase

- Fase 2

Desenho:

Trabalho prospectivo, randomizado, unicentrico com uso de espermatozoides testiculares e de ejaculado em homens com oligozoospermia (determinante infertilidade conjugal) abordando a taxa de nascido vivos. Este será um ensaio clínico randomizado fase II desenvolvido de acordo com as orientações do Consolidated Standards of Reporting Trials - CONSORT(Schulz et al., 2010).

Apoio Financeiro

CNPJ	Nome	E-mail	Telefone	Tipo
				Financiamento Próprio

Palavra Chave**Palavra-chave**

infertilidade

oligozoospermia

Detalhamento do Estudo**Resumo:**

Antes do desenvolvimento de técnicas de reprodução assistida (ARTs) o esperma do doador era a única opção disponível para a concepção entre casais com oligospermia grave ou azoospermia, com o desenvolvimento da injeção intracitoplasmática apenas um espermatozoide é necessário para atingir uma gravidez, contudo a taxa de nascidos vivos através de ART ainda é baixa 30%(trinta por cento), apesar de todos avanço ocorrido desde seu advento. Nos últimos anos o foco sobre qual seria o melhor espermatozoide e pesquisa sobre fragmentação de DNA espermático tem direcionado o uso de espermatozoide testicular no tratamento de infertilidade conjugal, sem contudo concluir se o uso deste material é superior ao uso de espermatozoides de ejaculado.

Introdução:

Antes do desenvolvimento de técnicas de reprodução assistida (ARTs) o esperma do doador era a única opção disponível para a concepção entre casais com oligospermia grave ou azoospermia. (Referência 1) O fator masculino é responsável por quase 50% de todos os casos de infertilidade e geralmente está associado a características anormais do sêmen. No entanto, até 40% dos homens com dificuldade de conceber apresentam parâmetros do sêmen dentro da normalidade, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS). (referência 2) Apesar de uma grande variação na qualidade do sêmen, a maioria dos homens inférteis tem espermatozoides suficientes no ejaculado para serem utilizados na fertilização in vitro (FIV), em particular na injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). No entanto, as taxas de nascidos vivos (LBRs) com ICSI como método de inseminação para superar a infertilidade masculina não excedem 30% por ciclo de tratamento em geral. (referência 3) A invenção e o desenvolvimento da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) permitem que pacientes com criptozoospermia se tornem pais biológicos usando muito poucos espermatozoides recuperados de seu tecido testicular ou ejaculados para realizar ICSI. No entanto, existe controvérsia em estudos anteriores sobre os resultados de ICSI usando esperma ejaculado versus testicular. (Referência 4) Nas últimas duas décadas, várias técnicas cirúrgicas foram pioneiras e validadas na tentativa de recuperar espermatozoides para reprodução assistida. Estes incluem aspiração percutânea de esperma epididimária (PESA), aspiração microcirúrgica de esperma epididimária (MESA), aspiração testicular de espermatozoides (TESA), extração de espermatozoides testiculares (TESE) e, mais recentemente, micro-TESE. O PESA é minimamente invasivo e pode ser realizado sob anestesia local. Se esse método falhar, o MESA poderá ser considerado. O TESA também pode ser realizado como uma alternativa às técnicas de aspiração epididimária, pois é também minimamente invasivo. O TESE é mais invasivo e pode ser realizado inicialmente ou após falha de ARTs minimamente invasivas. Na reprodução assistida, a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) é rotineiramente usada em pacientes oligozoospermicos / azoospermicos. Um único espermatozoide é injetado centralmente no citoplasma de um ócito. (referência 1) No entanto, há controvérsia em estudos anteriores sobre os resultados do ICSI usando preferencialmente espermatozoide obtidos através da ejaculação em pacientes oligozoospermicos. (referência 4) Desde que a técnica ICSI foi desenvolvida em 1992, ela tem sido usada para tratar pacientes com infertilidade masculina, especialmente aqueles com criptozoospermia. Evidências de inúmeros estudos mostraram que o ICSI com esperma ejaculado ou TESA / ICSI e TESE / ICSI pode fertilizar ócitos maduros, produzindo embriões de alta qualidade para a gravidez. O desenvolvimento desta tecnologia permite que milhares de pacientes se tornem pais biológicos. No entanto, permanece o debate na escolha da fonte de esperma para o ICSI. Alguns pesquisadores acreditam que os resultados do ICSI usando espermatozoides ejaculados são melhores do que os espermatozoides testiculares em pacientes com criptozoospermia porque a taxa de fertilização está intimamente relacionada à maturidade dos espermatozoides. Normalmente, os espermatozoides testiculares precisam permanecer no epidídimo por algum tempo após a geração, a fim de atingir a capacidade de movimento e fertilização após uma série de alterações complexas, incluindo permeabilidade da membrana plasmática do esperma, maturação do núcleo espermático e distribuição do antígeno na membrana do acrossoma. Nos espermatozoides testiculares obtidos por TESE ou TESA, a proporção de espermatozoides maduros é baixa, o que pode resultar em má fertilização. Por outro lado, outros pesquisadores demonstraram que o uso de espermatozoides testiculares pode obter melhores resultados de ICSI do que o uso de espermatozoides ejaculados. Provavelmente os poucos espermatozoides remanescentes no ejaculado de pacientes com criptozoospermia podem ser contaminados e destruídos pelos danos causados pelos radicais livres de oxigênio ao passar pelo trato urogenital; enquanto os espermatozoides testiculares não serão afetados por esses fatores. (referência 4) Nos últimos anos, crescentes evidências indicam que anormalidades espermáticas, incluindo danos ao DNA, podem explicar parte das falhas do ICSI. O comprometimento da integridade do DNA do esperma é multifatorial e inclui fatores ambientais e de estilo de vida, varicocele, infecções das glândulas acessórias masculina, idade paterna avançada e doenças sistêmicas. Embora o esperma ejaculado seja geralmente considerado como tendo melhor potencial de fertilização do que o esperma testicular, pois eles concluíram seu trânsito pelo trato reprodutivo masculino, estudos recentes desafiaram esse conceito, mostrando que a implantação, a gravidez e os taxa de nascidos vivos podem ser maiores com o uso de esperma testicular do que esperma ejaculado para ICSI em grupos selecionados de homens inférteis não-azoospermicos, uma menor taxa de fragmentação nuclear do DNA espermático no testículo do que no esperma ejaculado é considerada a principal razão pela qual o uso de esperma colhido nos testículos pode ser mais vantajoso para o ICSI do que os do sêmen, apesar da presença de espermatozoides morfolologicamente maduros no ejaculado. Espermatozoides com fragmentação de DNA aumentado têm potencial de fertilização semelhante ao de homólogos sem fragmentação do DNA (fDNA); no entanto, a injeção de espermatozoides com cromatina danificada pode resultar em diminuição do implante de embriões e perda precoce da gravidez. (referência 3) Em 2005, Greco et al. foram os primeiros a demonstrar que a taxa de Fragmentação de DNA era menor nos espermatozoides testiculares do que nos ejaculados de pacientes com falha recorrente ao tratamento de ART com ICSI. Em seu estudo, as taxas de gravidez por ICSI com esperma testicular foram significativamente maiores do que com esperma ejaculado. Posteriormente, outros estudos confirmaram que o uso de espermatozoides testiculares sobre o esperma ejaculado pelo ICSI pode ser vantajoso para homens não azoospermicos com alta taxa fDNA no sêmen. (referência 5) Em 2016, abhyankar e colegas realizaram uma revisão sistemática, seguida de metanálise, de estudos comparando os resultados de ICSI usando esperma ejaculado ou esperma testicular em homens com oligozoospermia grave ou criptozoospermia. Os autores identificaram cinco estudos retrospectivos com tamanhos de coorte variando de 2 a 192 casais. Esses autores concluíram que o esperma testicular não deve ser recomendado preferencialmente ao esperma ejaculado em homens com oligozoospermia grave ou criptozoospermia. No entanto, nenhum dos pacientes incluídos foi testado para fDNA. Além disso, a metanálise mencionada acima foi baseada em estudos retrospectivos de tamanho limitado de amostra, que não relataram taxas de nascidos vivos. Portanto, permanece ambíguo se esses pacientes com fDNA alto no sêmen podem se beneficiar do Testi-ICSI. (referência 6) Na mesma linha, são necessários mais estudos com desenho e tamanho da amostra adequados para fornecer uma resposta conclusiva à questão de saber se o esperma testicular pode ou não ter um papel na população geral de homens oligozoospermicos / criptozoospermicos. Após a liberação do testículo, os espermatozoides com DNA íntegro podem sofrer oxidação durante o trânsito do epidídimo que pode causar fDNA. Reduzir o tempo de abstinência, a ejaculação recorrente e o armazenamento autólogo de espermatozoides são algumas das estratégias para reduzir a fDNA induzido por oxidação. Além disso, técnicas de seleção de espermatozoides, incluindo centrifugação em gradiente, swim-up, triagem de células magnéticas (MACS), injeção intracitoplasmática de espermatozoides selecionados morfolologicamente (IMSI) e ICSI fisiológico com ligação de ácido hialurônico, como por exemplo (PICSI), foram utilizados para diminuir a proporção de espermatozoides com danos ao DNA. Esses métodos fornecem reduções percentuais variáveis no dano ao DNA do esperma. No entanto, nenhum deles é capaz de eliminar completamente os

espermatozoides com o DNA danificado. Além disso, as técnicas existentes de seleção de espermatozoides são incapazes de selecionar os espermatozoides individuais desprovidos de danos ao DNA por ICSI. (referência 4) Esteves (referência 7) fez um estudo prospectivo, avaliando o uso de espermatozoides testiculares e ejaculados de homens inférteis oligozoospermicos com alto índice de SDF nos resultados da ICSI. Este estudo dependeu principalmente da recuperação de esperma testicular, que produziu espermatozoides móveis para injeções em todos os casos. Eles adotaram o critério estrito de não incluir pacientes com oligozoospermia grave (<5 milhões / mL), porque o número presumivelmente baixo de espermatozoides recuperados pode comprometer a avaliação do SDF no esperma testicular. Schelegel et al demonstraram que o uso de esperma testicular para ICSI foi associado a uma taxa de gravidez e nascimento de 50% para casais que haviam falhado anteriormente em um ou mais ciclos de fertilização in vitro - ICSI com esperma ejaculado. (referência 8) Estudos randomizados prospectivos são necessários para confirmar a utilidade clínica do esperma testicular em homens não azoospermicos submetidos à ART. Além disso, são necessários estudos que abordem a relação custo-benefício do esperma testicular em comparação com métodos laboratoriais para seleção de amostras. Riscos associados ao uso de esperma testicular de homens não azoospermicos para ICSI - Complicações cirúrgicas A remoção de tecidos no contexto de indivíduos não azoospermicos é mínima, pois esses pacientes têm espermatogênese ativa. Portanto, é improvável que ocorram efeitos adversos graves, incluindo redução da produção de testosterona e atrofia potencial dos testículos, que podem ocorrer com grande excisão do parênquima testicular. Por outro lado, complicações menores após a recuperação de esperma são relatadas com uma incidência geral de cerca de 5% ou menos e incluem dor, inchaço, infecção e hematoma. (referência 4) Frente estes achados o atendimento aos casais inférteis é realizado no Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM) – Hospital Pérola Byington via sistema único de saúde (SUS), logo sem custo aos usuários. Fato este que a melhor alocação de recursos financeiros e otimização dos tratamentos possibilita aumento dos usuários assistidos/ maior número de ciclos de ART. Em nosso serviço o número de tentativas de tratamento/ ciclo são limitados a duas por casal devido motivos de custeio do tratamento pelo serviço público de saúde. Visto os dados expostos acima os pacientes oligozoospermicos tem maior fragmentação de DNA fato que repercute no sucesso da ART, que consiste na taxa de nascido vivos. Venho solicitar autorização para trial randomizado para uso de espermatozoides de ejaculado versus recuperado cirurgicamente do testículo para avaliar a melhor primeira opção de tratamento em terapia de reprodução humana assistida com a intenção de maximizar o número de usuários do serviço e aumentar a taxa de nascidos vivos. Os pacientes que não conseguirem a gravidez no primeiro ciclo de tratamento será disponibilizado a segunda chance para o paciente e este será alocado no outro braço da pesquisa (ejaculado ou material testicular), fato que já ocorre habitualmente em nosso serviço porém de maneira aleatória e não randomizada, visto serem as duas únicas formas opções de obter espermatozoides (testículo ou oriundo do ejaculado).

Hipótese:

O uso de espermatozoides testiculares em pacientes não azoospermicos (oligozoospermicos) como primeira opção de tratamento versus o uso de espermatozoides oriundos do ejaculado tem maior taxa de nascidos vivos com menor número de tentativas sendo mais efetivo em hospital público referencia para tratamento de infertilidade.

Objetivo Primário:

Comparar a taxa de nascidos vivos oriundos de terapia de reprodução assistida utilizando espermatozoides de ejaculado versus espermatozoides extraídos do testículo (TESE). A taxa de nascidos vivos foi definida como a razão entre o número de partos resultando em pelo menos um nascimento e o número de embriões transferidos.

Objetivo Secundário:

São avaliados a taxa de sucesso do TESE, definida pela recuperação de espermatozoides viáveis, o número de ciclos de ICSI realizados, as taxas de gravidez clínica e as taxas de aborto por ciclo de ICSI

Metodologia Proposta:

Material e Métodos

Um único urologista realiza todos os casos usando uma técnica cirúrgica aberta padrão no testículo maior ou nos dois testículos. Todos os pacientes são submetidos a história / exame clínico específico para infertilidade e inicialmente investigados com exames de perfil hormonal masculino (incluindo LH sérico, FSH, estradiol, hormônio tireoestimulante e tiroxina livre testosterona matinal) e análise de sêmen. Somente o primeiro ciclo ICSI de cada paciente que utiliza espermatozoides frescos para injeções são incluído nesta análise. Apenas pacientes que deram o seu consentimento informado ao procedimento cirúrgico e à utilização anônima de seus dados clínicos são incluídos no estudo.

Procedimento cirúrgico e processamento de amostras:

Grupo ejaculação

A coleta seminal será através de masturbação no dia da aspiração folicular da parceira, com utilização do sêmen a fresco.

GRUPO TESE

Um único urologista realizará todos os casos, usando técnica cirúrgica aberta padrão no testículo maior, na ausência de material testicular suficiente para fertilização dos óvulos o procedimento será realizado no outro testículo

O TESE será realizado sob anestesia, removendo um fragmento de tecido testicular de aproximadamente de 8 × 4 × 3 mm através de uma incisão transversal da albugínea, coletada através da setorização do testículo em nove quadrantes (3 superiores (números 1,2,3 – de lateral para medial), 3 médios (números 4,5,6 – de lateral para medial) e três inferiores (números 7,8,9) – de lateral para medial, iniciando de cranial para caudal na sequência numérica. Os fragmentos serão lavados em meio de cultura para remover o sangue e entregues ao biólogo para exame microscópico acondicionado em placa de Petri. A hemostasia será então realizada pressionando suavemente o tecido testicular por 2 minutos usando gaze, seguida por microcoagulação bipolar. A abertura da túnica vaginal será reparada por um vicryl 4.0 contínuo; a síntese do musculo cremastérico será através de vicryl 3.0 e a pele do escroto terá síntese com monocryl 3.0.

Recuperação de oócitos

A estimulação ovariana será realizada usando o protocolo de rotina longo de supressão lútea usando um agonista do hormônio liberador de gonadotrofina. A recuperação dos oócitos será sob orientação de ultra-som vaginal. Após o procedimento ICSI, os maiores embriões serão selecionados e a transferência de embriões foi realizada no dia 3 após a recuperação dos oócitos.

Critério de Inclusão:

Os seguintes critérios de inclusão estabelecidos: [1] duração da infertilidade > 1 ano; [2] mulheres com idade entre 39 anos ou menos, submetidos à fertilização in vitro-ICSI; [3] oligozoospermia idiopática (<15 milhões / mL), de acordo com as diretrizes da OMS, a análise do sêmen em pacientes inteiros foi realizada 2 ou mais vezes. (referência 2), sem anormalidades óbvias observadas na história médica, exame físico e perfil endócrino; [4] nenhuma evidência de infecções genitais subclínicas e / ou leucospermia (maior que 1 MILHÃO DE LEUCÓCITOS/ML no exame de espermograma, segundo Health Organization. WHO laboratory manual for the examination

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão foram para homens: azoospermia obstrutiva, anormalidades citogenéticas conhecidas, microdeleções do cromossomo Y e nível de testosterona menor que 300 ng / dl.

Para mulheres, os critérios de exclusão serão: ser "poor responder" (POR) de acordo com os critérios de Bologna(Ferraretti et al., 2011), idade igual ou superior que 40 anos, e presença de fatores de risco como :

Pelo menos dois dos três recursos a seguir devem estar presentes:

- (i) idade materna avançada (40 anos) ou qualquer outro fator de risco para POR;
- (ii) um POR anterior (3 óocitos com um protocolo de estimulação convencional);
- (iii) Um teste de reserva ovariana anormal (ou seja, AFC, 5-7 folículos ou AMH, 0,5-1,1 ng / ml).

Dois episódios de POR após estimulação máxima são suficientes para definir um paciente como fraco respondedor na ausência de idade materna avançada ou estímulo ovariano controlado anormal.

Por definição, o termo POR refere-se à resposta ovariana e, portanto, um ciclo estimulado é considerado essencial para o diagnóstico de POR. No entanto, pacientes com mais de 40 anos de idade com um estímulo ovariano controlado anormal podem ser classificados como pessoas que respondem mal, pois a idade avançada e um estímulo ovariano controlado anormal podem indicar uma reserva ovariana reduzida e atuar como substituto do ciclo de estimulação ovariana. Nesse caso, os pacientes devem ser mais adequadamente definidos como PORs esperados.

Riscos:

Riscos associados ao uso de espermatozoides de homens não azoospermicos para ICSI - Complicações cirúrgicas

A remoção de tecidos no contexto de indivíduos não azoospermicos é mínima, pois esses pacientes têm espermatogênese ativa. Portanto, é improvável que ocorram efeitos adversos graves, incluindo redução da produção de testosterona e atrofia potencial dos testículos, que podem ocorrer com grande excisão do parênquima testicular. Por outro lado, complicações menores após a recuperação de espermatozoides são relatadas com uma incidência geral de cerca de 5% ou menos e incluem dor, inchaço, infecção e hematoma.

Benefícios:

Não existe na literatura qual a melhor primeira opção para tratamento de casais inférteis que o marido seja oligozoospermico, um trabalho randomizado comparando as duas opções disponíveis, espermatozóide de ejaculado versus testicular, pode permitir um maior acesso de casais a um tratamento caro, disponibilizado via SUS em hospital de referência e diminuir a necessidade de um segundo ciclo de tratamento para os casais inférteis, com isso possibilitando melhor alocação de recursos financeiros no setor de reprodução humana do hospital aumentado o número de casais com acesso ao tratamento.

Metodologia de Análise de Dados:

Uma análise descritiva das variáveis será realizada para conhecer o perfil da população estudada. Para as variáveis quantitativas será avaliada a aderência a distribuição normal pelo teste de Shapiro-Wilk. Quando apresentarem distribuição normal, as variáveis quantitativas serão analisadas pelo teste t de student para amostras pareadas. Quando não apresentarem, serão analisadas pelo teste de Mann-Whitney. Para as variáveis qualitativas, a comparação entre os grupos será realizada pelo teste de Qui-quadrado.

Desfecho Primário:

maior taxa de nascidos vivos no grupo de uso de espermatozóide testicular

Desfecho Secundário:

Os desfechos secundários são:

- a taxa de recuperação de espermatozoides no grupo de uso de material testicular;
- taxa de fecundação;
- taxa de transferência;
- taxa de gravidez bioquímica;
- taxa de aborto em ambos os grupos.

Tamanho da Amostra no Brasil: 44

Países de Recrutamento

País de Origem do Estudo	País	Nº de participantes da pesquisa
Sim	BRASIL	44

Outras Informações

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc)?

Sim

Detalhamento:

idade, peso e altura

Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa:

44

Grupos em que serão divididos os participantes da pesquisa neste centro

ID Grupo	Nº de Indivíduos	Intervenções a serem realizadas
ejaculado	22	tratamento de infertilidade conjugal com uso de espermatozoides de ejaculado
Biópsia testicular	22	tratamento de infertilidade conjugal com uso de espermatozoides extraídos do testículo

O Estudo é Multicêntrico no Brasil?

Não

Propõe dispensa do TCLE?

Não

Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?

Não

Cronograma de Execução

Identificação da Etapa	Início (DD/MM/AAAA)	Término (DD/MM/AAAA)
análise estatística	01/11/2022	30/12/2022
seleção de pacientes	01/10/2020	31/10/2022

Orçamento Financeiro

Identificação de Orçamento	Tipo	Valor em Reais (R\$)
material de escritorio	Custeio	R\$ 500,00
Total em R\$		R\$ 500,00

Outras informações, justificativas ou considerações a critério do pesquisador:

O trabalho é de caráter assistencial, todos os procedimentos a serem realizados já ocorrem de rotina na instituição. Os dados oriundos destes procedimentos serão compilados a fim de interesse científico. Não haverá introdução de procedimento com fim exclusivo de pesquisa.

Bibliografia:

1- Testicular Sperm Extraction and Intracytoplasmic Sperm Injection: Outcomes in a Specialist Fertility Centre. J A Thornhill, D M Fanning, N F Davis, F Ward, O Shamoun, P Brinsden- Med J. 2015 Oct;108(9):263-5. 2- Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization;2010. 3-Testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in non-azoospermic men: a paradigm shift - Leonardo S. LOPeS, Sandro c. eSTeVeS - Panminerva medica 2019 June;61(2):178-86 4- Comparison of the Clinical Outcomes of Intracytoplasmic Sperm Injection Between Spermatozoa Retrieved From Testicular Biopsy and From Ejaculate in Cryptozoospermia Patients - Xianfeng Cui, Pan Ding, Ge Gao, Yunshan Zhang - Urology. 2017 Apr;102:106-110. doi: 10.1016/j.urology.2016.08.071. 5- Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. Greco e, Scarselli F, iacobelli m, rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, et al. Hum reprod 2005;20:226–30. 6- Use of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with cryptozoospermia: a meta-analysis. abhyankar n, Kathrins m, niederberger c. Fertil Steril 2016;105:1469–1475.e1 7 - Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm. Esteves SC, Sánchez-Martín F, Sánchez-Martín P, Schneider DT, Gosálvez J. Fertil Steril. 2015 Dec;104(6):1398-405. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.028. Epub 2015 Oct 1. 8- Higher pregnancy rates using testicular sperm in men with severe oligospermia. Mehta A, Bolyakov A, Schlegel PN, Paduch DA. Fertil Steril. 2015 Dec;104(6):1382-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.008. Epub 2015 Sep 9.

Upload de Documentos

Arquivo Anexos:

Tipo	Arquivo
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf
Comprovante de Recepção	PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_1568239.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento.doc

Data de Submissão do Projeto: 27/08/2020

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1568239.pdf

Versão do Projeto: 2

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1568239.pdf
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1568239.pdf
Brochura Pesquisa	Doutorado_projeto_portugues6.docx
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento.doc
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doutorado_projeto_portugues5.docx
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento.doc
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento.doc
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_consentimento.doc
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doutorado_projeto_portugues5.docx
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doutorado_projeto_portugues5.docx
Brochura Pesquisa	Doutorado_projeto_portugues5.docx
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doutorado_projeto_portugues6.docx

Finalizar

Manter sigilo da integra do projeto de pesquisa: Sim

Prazo: Até a publicação dos resultados