



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

DIOGO FERNANDO TEIXEIRA BARBOSA

***CRIOPRESERVAÇÃO DE ESPERMATOZOIDES EM
DOENTES ONCOLÓGICOS***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE REPRODUÇÃO HUMANA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA ANA TERESA ALMEIDA SANTOS
DRA. ANA PAULA SOUSA**

MARÇO/2015

CRIOPRESERVAÇÃO DE ESPERMATOZOIDES EM DOENTES ONCOLÓGICOS

REVISÃO CASUÍSTICA DE 10 ANOS

Diogo Fernando Teixeira Barbosa¹

Professora Doutora Ana Teresa Almeida Santos^{1,2}

Doutora Ana Paula Sousa^{2,3}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; diogo_cdup2@hotmail.com

² Serviço de Medicina da Reprodução, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³ Grupo de Biologia da Reprodução e Células Estaminais, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra

ÍNDICE

Resumo.....	4
Abstract	6
Introdução.....	8
Materiais e Métodos	11
Resultados	14
Discussão.....	22
Conclusão	29
Agradecimentos.....	30
Referências	31
Anexo 1	36

RESUMO

Introdução: A criopreservação de espermatozoides é uma etapa recomendada e necessária na abordagem inicial de doentes oncológicos que irão ser sujeitos a tratamentos potencialmente gonadotóxicos.

Materiais e Métodos: Este estudo propôs-se a aferir a qualidade espermática de 230 doentes do sexo masculino referenciados para criopreservação por indicação neoplásica entre Janeiro de 2005 e Setembro de 2014. Foi conduzida uma análise estatística descritiva que avaliou os principais parâmetros dos espermogramas (volume do ejaculado, concentração, mobilidade e morfologia dos espermatozoides). As categorias de diagnóstico, a origem e índices de referência, a realização de tratamentos prévios e as taxas de criopreservação foram também considerados.

Resultados: A idade média registada foi de $28,7 \pm 6,8$ anos (15-45 anos). As neoplasias mais representadas foram as testiculares (49,6%) e as hematológicas (33,5%), com preponderância de neoplasias testiculares de subtipo histológico não especificado (26,09%) e linfomas de Hodgkin (21,74%). As médias obtidas em cada grupo diagnóstico para cada parâmetro do espermograma apresentaram valores normais, segundo os critérios da OMS (2010). Azoospermia foi encontrada em 7,4% dos casos, oligozoospermia em 26%, astenozoospermia em 27% e teratozoospermia em 20%. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros analisados entre as diferentes categorias diagnósticas, com a exceção da morfologia que exibiu uma diferença significativa entre ‘Linfoma de Hodgkin’ e ‘Neoplasia não especificada’ ($P = 0,013$). Apesar disso, algumas observações relativamente a alguns grupos diagnósticos foram consideradas. O grupo ‘Linfoma de Hodgkin’ apresenta a maior taxa de doentes detentores de uma normal qualidade espermática (62% desse grupo) mas é o que mais contribuiu para os casos de astenozoospermia (31%). Na categoria

‘Neoplasia testicular não seminomatosa’ apenas 38% dos seus doentes detêm uma qualidade espermática dentro dos valores normais.

Discussão: O nosso estudo mostrou haver uma pior qualidade espermática em neoplasias de origem testicular. Como já tem sido proposto na literatura, os tumores testiculares não-seminomatosos apresentaram um impacto mais negativo na qualidade espermática quando comparados com os seminomas, nomeadamente na mobilidade e morfologia dos espermatozoides e em situações de azoospermia. As taxas de criopreservação em cada grupo diagnóstico foram altas, tendo a referenciação dos doentes sido feita em tempo útil. Contudo, a consciencialização dos médicos deve ser fomentada em todas as áreas clínicas e não somente nas que mais contacto têm com esta prática.

Palavras-chave: neoplasia, criopreservação, espermatozoides, qualidade espermática, infertilidade.

ABSTRACT

Introduction: Sperm cryopreservation is a recommended and necessary step in the approach of cancer patients undergoing potentially gonadotoxic treatments.

Materials and Methods: This study was designed to assess sperm quality in 230 male patients referred to cryopreservation for malignant diseases between January of 2005 and September of 2014. We conducted a descriptive statistical analysis that evaluated the main semen parameters (semen volume, sperm concentration, motility and morphology). The diagnostic categories, the origin and referral rates, the use of prior treatments and cryopreservation rates were also considered.

Results: The reported average age was 28.7 ± 6.8 years (15-45 years). The most represented cancers were testicular (49.6%) and hematological (33.5%), with a preponderance of testicular cancers of unspecified histological type (26.09%) and Hodgkin's lymphomas (21.74%). The mean values obtained for each semen parameter in each diagnostic group were normal, according to WHO criteria (2010). Azoospermia was found in 7.4% of cases, oligozoospermia in 26%, asthenozoospermia in 27% and teratozoospermia in 20%. There was no statistically significant difference between the distinct diagnostic categories regarding the analyzed parameters, with the exception of morphology that showed significant difference between 'Hodgkin's lymphoma' and 'Unspecified cancer' ($P = 0.013$). Nevertheless, some observations on diagnostic groups were considered. The group 'Hodgkin's lymphoma' had the highest rate of patients with a normal sperm quality (62% of this group) but it was the largest contributor to asthenozoospermia (31%). In the category 'Non-seminomatous testicular cancers' only 38% of the patients had a sperm quality within the normal range.

Discussion: Our study showed a poorer quality sperm in testicular cancers. As has already been proposed in the literature, non-seminomatous testicular tumors had a greater negative

impact on sperm quality when compared with seminomas, particularly in motility and morphology of spermatozoa and when it comes to azoospermia. Cryopreservation rates in each diagnostic group were high and the referral of patients was timely. However, the awareness of physicians should be conducted in all clinical areas and not only in those with the most experience with this procedure.

Keywords: cancer, cryopreservation, spermatozoa, sperm quality, infertility.

INTRODUÇÃO

O número de indivíduos do sexo masculino em idade reprodutiva que desenvolvem distúrbios neoplásicos tem aumentado dramaticamente nos últimos anos.¹ Dados epidemiológicos demonstram que um em cada 250 jovens adultos será sobrevivente de neoplasia na sua infância.² De facto, os progressos no diagnóstico e tratamento das doenças oncológicas têm demonstrado uma evidente melhoria na sobrevida destes doentes.^{1,3} As neoplasias que mais homens afetam neste período etário são as neoplasias testiculares, linfomas e leucemias.¹ Porém, a utilização de terapêuticas, como quimio ou radioterapia, tem estado associada a alterações no processo de espermatogénese, podendo constituir uma causa de infertilidade nestes doentes.⁴ Os regimes de quimioterapia são tratamentos de 1ª linha tanto nas neoplasias testiculares como hematológicas. A recuperação da função espermática após a terapia é imprevisível e está dependente do tipo de neoplasia e da terapêutica instituída.^{5,6} Tem sido observado que as neoplasias testiculares e o uso de radioterapia ou quimioterapia com agentes alquilantes estão associados a uma influência mais negativa sobre a qualidade espermática.⁶ A cisplatina, principal agente quimioterapêutico utilizado nos tumores testiculares, causa azoospermia nos doentes, podendo ser revertida em 2 anos em 50% dos casos e em 5 anos em 80% dos casos.⁷ Também em doentes com linfomas o uso de ciclofosfamida e procarbazina provoca oligozoospermia ou azoospermia dada a grande sensibilidade das espermatogónias a esses agentes.⁸ A radioterapia parece ter uma relação dose-dependente com os seus efeitos na espermatogénese, estando doses superiores a 200-300 cGy associadas a azoospermia permanente.⁹ A abordagem cirúrgica também é passível de constituir causa de infertilidade, nomeadamente nos tumores testiculares em que a orquidectomia radical associada a linfadenectomia retroperitoneal provoca baixas taxas de fertilidade.⁸ Está relatado que a linfadenectomia retroperitoneal pode causar infertilidade por disfunção ejaculatória resultante de lesão do plexo pélvico.¹⁰

Tendo em conta as altas taxas de sobrevida em doentes com neoplasias testiculares e linfomas de Hodgkin¹¹, o objetivo do clínico não passa apenas pela sobrevivência, mas também deve focar-se em providenciar a melhor qualidade de vida possível. Os extraordinários avanços nas técnicas de procriação medicamente assistida encorajaram a prática da criopreservação espermática e os resultados descritos na literatura têm demonstrado que, mesmo em pacientes com qualidade espermática abaixo do normal, a realização da ICSI (injeção intra-citoplasmática de espermatozoides) permite a obtenção de boas taxas de fertilização.¹² Tem sido verificado que as taxas de sucesso destas técnicas são semelhantes quando se comparam amostras de esperma fresco e criopreservado.¹² Já foram descritos casos de nascimento resultantes de inseminação intra-uterina de esperma criopreservado até 28 anos¹³, pelo que um maior esforço deve ser conduzido em virtude de assegurar a possibilidade de fertilidade futura.^{12,14} As recomendações nacionais e internacionais para criopreservação espermática têm sido submetidas a revisões e a Organização Mundial de Saúde desenvolveu novos critérios de qualidade espermática.¹⁵ Os avanços tecnológicos e os resultados consistentes descritos em inúmeras publicações médicas levaram a uma diminuição dos limites inferiores dos valores normais relativamente aos parâmetros sob análise num espermograma.¹⁵ Assim sendo, os critérios de qualidade espermática para criopreservação tornaram-se menos restritivos permitindo a prática cada vez mais difundida da congelação de esperma e do seu uso em técnicas de reprodução assistida.¹⁶ Atualmente, o foco primordial prende-se, não com os aspetos tecnológicos dado o seu comprovado sucesso, mas sim com o *timing* de referenciação, sendo imperativo proceder à criopreservação do esperma previamente ao início dos tratamentos gonadotóxicos.

Este estudo pretende fazer uma análise retrospectiva da criopreservação espermática em doentes oncológicos que recorreram ao Serviço de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e é o primeiro estudo com esta finalidade. Os

profissionais clínicos necessitam de constante atualização para melhor exercerem a sua função. A análise dos parâmetros dos espermogramas e de variáveis, como a origem e os índices de referenciação, irá fornecer-nos informação de forma a conhecer a nossa própria realidade para que possamos reconhecer erros e implementar estratégias corretivas. Para conhecer a nossa posição na conjuntura mundial relativamente a esta temática, é igualmente útil compreender como os dados portugueses se correlacionam com os restantes estudos internacionais, os quais servem de base para este estudo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizámos um estudo descritivo, transversal e retrospectivo cujo desenho engloba a recolha e análise de parâmetros dos espermogramas de doentes oncológicos referenciados para criopreservação de espermatozoides. Este estudo foi desenvolvido pela recolha de dados do Serviço de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, tendo sido preservado o anonimato e os dados pessoais dos doentes seleccionados.

Foram analisados espermogramas de doentes oncológicos realizados entre Janeiro de 2005 a Setembro de 2014, totalizando um período de cerca de 10 anos. O único critério de inclusão utilizado consistiu na referenciação para criopreservação de espermatozoides por doença neoplásica. As origens de referenciação, o tipo de neoplasia e o recurso a tratamento antineoplásico prévio foram estudados.

Os diagnósticos foram agrupados em 8 categorias:

- i. Seminoma
- ii. Neoplasia testicular não-seminomatosa
- iii. Neoplasia testicular não especificada
- iv. Linfoma de Hodgkin
- v. Linfoma não-Hodgkin
- vi. Outras neoplasias hematológicas
- vii. Outras neoplasias (de origem não testicular ou hematológica)
- viii. Neoplasia não especificada.

A especificação mais exaustiva nos grupos de neoplasias testiculares e hematológicas deve-se ao facto de estes representarem as principais indicações de criopreservação espermática e como tentativa de avaliação de uma eventual associação entre determinados tipos de neoplasia e a qualidade espermática da amostra do doente em questão. Este último

ponto assume importância dado ter sido demonstrado que a concentração espermática é menor nas neoplasias de origem testicular quando comparada aos linfomas.¹⁷

De entre os parâmetros do espermograma, foram sujeitos a avaliação os seguintes: volume do ejaculado (ml), concentração de espermatozoides ($\times 10^6/\text{ml}$), morfologia (representada pela percentagem de formas normais encontradas na amostra) e mobilidade dos espermatozoides (%) – tendo sido avaliados as mobilidades tipo A, B, C e D, bem como a combinação das mobilidades tipo A e B que consiste na mobilidade progressiva total, servindo para a aferição de uma boa mobilidade dos espermatozoides. A interpretação dos parâmetros obedeceu às referências propostas pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2010).¹⁵

A concentração espermática reflete a quantidade de espermatozoides presentes num ml de sémen. Segundo a OMS (2010), a concentração deve ser igual ou superior a $15 \times 10^6/\text{ml}$. Caso isto não se verifique, a amostra de esperma é considerada oligozoospermica. Azoospermia é definida pela ausência de espermatozoides na amostra. A mobilidade define-se em percentagem de espermatozoides presentes numa amostra de esperma e considera quatro tipos: mobilidade progressiva rápida (Grau A), mobilidade progressiva lenta (Grau B), mobilidade *in situ* (Grau C) e imobilidade (Grau D). A normalidade de uma amostra de esperma relativamente a este parâmetro pode ser inferida pela mobilidade progressiva total, a qual consiste na soma das percentagens das mobilidades tipo A e B. Segundo os critérios da OMS (2010), a amostra é normal quando apresenta uma mobilidade progressiva total igual ou superior a 32%. Se isto não se verificar, a amostra é considerada astenozoospermica. A morfologia é definida pela percentagem de espermatozoides de morfologia normal encontrados na amostra, que deverá ser igual ou superior a 4%, segundo o que foi proposto pela OMS (2010). Caso tal não se verifique, estamos perante uma teratozoospermia.

As amostras foram analisadas com recurso a estatística descritiva. Variáveis como idade, volume, concentração, mobilidade e morfologia foram expressas através da média \pm desvio-padrão, mínimo e máximo. Variáveis não quantificáveis, como a região de residência, origem de referenciação e o tipo de neoplasia diagnosticada foram caracterizadas usando a sua representação percentual. Efetuaram-se testes estatísticos para observar de que forma os resultados da análise do espermograma se correlacionavam com o diagnóstico de cada paciente. Em primeira instância, foi feito o *One-Sample Kolmogorov-Smirnov test* para testar a distribuição das variáveis, tendo sido preconizada a realização de testes não paramétricos (*Kruskal-Wallis test*) para determinadas variáveis (volume, concentração, mobilidades tipo A, C e D) e o *One-way ANOVA test* para mobilidade tipo B, mobilidade progressiva total e morfologia. Os testes permitiram fazer um estudo descritivo e testar a homogeneidade. Para avaliar a relação entre grupos de doentes sujeitos a quimioterapia prévia à recolha da amostra de esperma e progressão para criopreservação foram aplicados os *Chi-Square test* e *Fisher's test*. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi efetuada usando o *software* SPSS 20 (Statistical Package for the Social Sciences).

RESULTADOS

Foram analisados 230 espermogramas de 230 homens com diagnóstico de doença oncológica entre Janeiro de 2005 e Setembro de 2014, de modo a perfazer 10 anos de estudo. A idade média registada foi de $28,7 \pm 6,8$ anos (15-45 anos). A média do número de espermogramas efetuados por ano para esta indicação, durante o período de 10 anos avaliado no estudo, foi de 27, sendo que o ano de 2006 foi o ano que registou menor número (14) e o de 2011 o valor mais elevado (37). A ilustração 1 representa a evolução da contagem dos espermogramas realizados ao longo dos 10 anos em estudo.

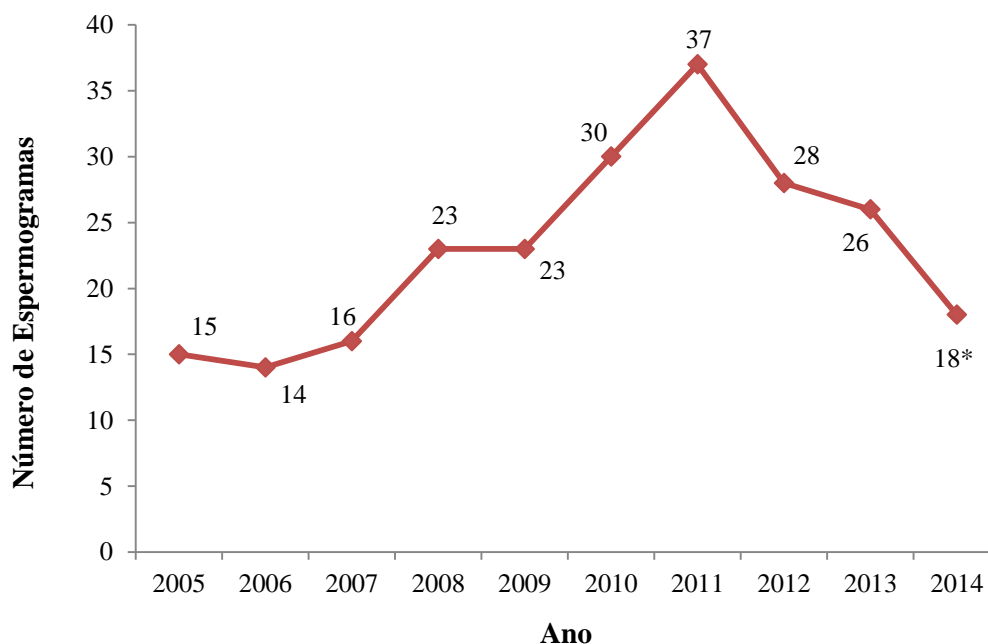


Ilustração 1 - Número de espermogramas efetuados em cada ano.

*Este valor corresponde ao número de espermogramas analisados até Setembro de 2014 e não à totalidade desse ano.

Foram recolhidos dados relativamente ao local de residência dos pacientes, concluindo-se que a grande maioria pertence à região do Centro (201 casos – 87,39%). A região Norte registou 13 casos (5,68%), a de Lisboa e Vale do Tejo 8 casos (3,48%), a do

Alentejo 4 (1,79%) e a Região Autónoma dos Açores 2 casos (0,87%). O Algarve e a Região Autónoma da Madeira apresentaram apenas 1 caso cada um (0,43%).

Quanto à origem de referência para criopreservação espermática, verifica-se que os serviços hospitalares do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC) são os mais representados, com o serviço de Urologia a encaminhar 94 homens ao longo dos 10 anos estudados. De seguida, temos o serviço de Hematologia com 51 referências, seguido do Instituto Português de Oncologia (IPO) de Coimbra com 27. Serviços de Hematologia/Oncologia fora do CHUC representam 19 referências e 10 dos casos não apresentavam uma referência especificada. O Hospital Pediátrico de Coimbra referenciou 7 casos e outros 6 advieram de instituições privadas.

A distribuição dos diagnósticos oncológicos está representada na ilustração 2 e inclui as categorias definidas em 'Materiais e Métodos'. É de ressaltar que dentro das neoplasias testiculares não-seminomatosas se incluem, não só os tumores germinativos exclusivamente não-seminomatosos, como também os tumores mistos.

CRIOPRESERVAÇÃO DE ESPERMATOZOIDES EM DOENTES ONCOLÓGICOS

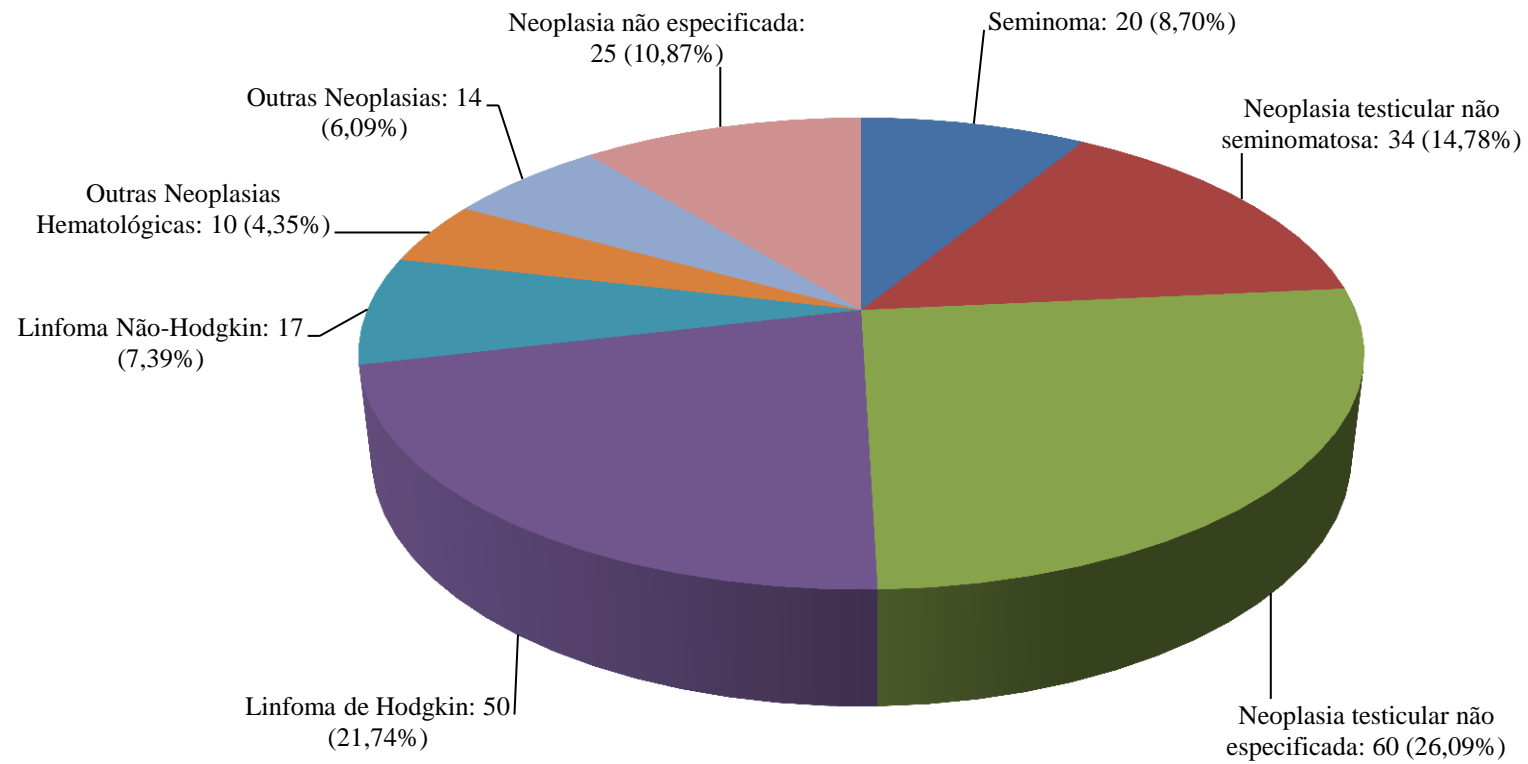


Ilustração 2 - Neoplasias diagnosticadas nos pacientes que realizaram criopreservação de espermatozoides. O número de casos e a percentagem de cada diagnóstico oncológico encontram-se representados.

Dentro das outras neoplasias hematológicas incluem-se Síndrome Mielodisplásico, Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T, Leucemia de Células Vilosas, Leucemia Mielóide Aguda e tipos não especificados de síndromes linfoproliferativos e leucemia aguda.

O grupo 'Outras neoplasias' inclui Adenocarcinoma Colo-Retal, Adenocarcinoma da Próstata, Osteossarcoma, Carcinoma Brônquico, Carcinoma Gástrico, Tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), Carcinoma Papilar da Tiróide, Tumor do Pénis e Sarcoma Desmoplásico. As neoplasias não especificadas correspondem a casos em que a referência para criopreservação foi feita por indicação neoplásica porém a neoplasia não foi especificada no seguimento da referência.

Relativamente aos parâmetros analisados no espermograma, foi feito um estudo descritivo de cada um. Demonstrou-se um volume médio de $3,3 \pm 1,7$ ml com um mínimo de 0 ml e máximo de 8,9 ml. A concentração ($\times 10^6/\text{ml}$) apresentou uma média de $45,3 \pm 47,4 \times 10^6/\text{ml}$ ($0 - 210 \times 10^6/\text{ml}$), a qual se situa acima do valor mínimo normal segundo os critérios da OMS (2010). Setenta e sete casos foram identificados como tendo uma concentração inferior ao limite inferior da normalidade ($< 15 \times 10^6/\text{mL}$), o que corresponde a 33% da amostra. Desses casos, 60 são classificados como oligozoospermia (26,1%) e 17 como azoospermia (7,4%). A mobilidade foi analisada não através do estudo dos seus elementos individuais, mas sim pela interpretação da mobilidade progressiva total. Assim sendo, dos 216 casos apreciáveis, obteve-se uma mobilidade progressiva total média de $46,9 \pm 24,4\%$, com valores mínimo e máximo de 0% e 88%, respetivamente. A média situa-se dentro dos valores preconizados pela OMS como normais ($\geq 32\%$), contudo 58 desses casos apresentaram astenozoospermia, correspondendo a 27% dos mesmos. A morfologia apenas foi avaliada em 161 casos, estando os restantes sem informação por concentração de amostra insuficiente. Registou-se uma média de $10,8 \pm 7,6\%$ de espermatozoides morfologicamente normais, a qual se situa acima do limite inferior da normalidade como proposto pela OMS ($\geq 4\%$). Os valores

mínimo e máximo foram de 0% e 36%, respetivamente. Entre os casos apreciáveis relativamente à morfologia, 32 eram teratozoospermicos, correspondendo a 20% dos mesmos.

A tabela 1 permite observar a qualidade espermática em cada categoria diagnóstica, identificando-se os casos normais e os com azoospermia, oligozoospermia, astenozoospermia e teratozoospermia. Embora as associações sejam frequentes (por exemplo, uma situação de oligoastenoteratozoospermia), a caracterização dos casos foi efetuada assumindo essas entidades isoladamente de modo a observar a forma como cada grupo neoplásico se relacionava com cada parâmetro.

Tabela 1 - Qualidade espermática dentro de cada grupo diagnóstico

	Seminoma (N = 20)	Neoplasia testicular não seminomatosa (N = 34)	Neoplasia testicular não especificada (N = 60)	Linfoma de Hodgkin (N = 50)	Linfoma não- Hodgkin (N = 17)	Outras neoplasias hematológicas (N = 10)	Outras neoplasias (N = 14)	Neoplasia não especificada (N = 25)	TOTAL (N = 230)
<u>NORMAL</u> * ¹	10 (50%)	13 (38%)	34 (57%)	31 (62%)	8 (47%)	5 (50%)	8 (57%)	11 (44%)	120 (52%)
<u>AZOOSPERMIA</u>	2 (10%)	7 (21%)	5 (8%)	0 (0%)	2 (12%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	17 (7,4%)
<u>OLIGOZOOSPERMIA</u>	5 (25%)	8 (24%)	14 (23%)	14 (28%)	4 (24%)	3 (30%)	5 (36%)	7 (28%)	60 (26%)
<u>ASTENOZOOSPERMIA</u>	5 (25%)	8 (24%)	6 (10%)	18 (36%)	4 (24%)	3 (30%)	5 (36%)	9 (36%)	58 (27%)* ²
<u>TERATOZOOSPERMIA</u>	4 (20%)	9 (26%)	6 (10%)	1 (2%)	3 (18%)	1 (10%)	2 (14%)	6 (24%)	32 (20%)* ³

Nota 1 - Os conceitos apresentados encontram-se definidos em 'Materiais e Métodos'.

*¹ Qualidade espermática normal definida como concentração de espermatozoides $\geq 15 \times 10^6/\text{ml}$, mobilidade progressiva total $\geq 32\%$ e formas normais $\geq 4\%$.

*² O número total de amostras analisadas para mobilidade foi de 216, tendo sido esse o valor utilizado para o cálculo da percentagem apresentada.

*³ O número total de amostras analisadas para morfologia foi de 161, tendo sido esse o valor utilizado para o cálculo da percentagem apresentada.

Verificou-se que não havia significância estatística de qualquer um dos parâmetros relativamente aos diagnósticos oncológicos, com a exceção da morfologia. O anexo 1 mostra a comparação dos parâmetros do espermograma entre os diagnósticos oncológicos. Embora não estatisticamente significativo, o grupo ‘Seminoma’ apresentou a média mais baixa de concentração ($31,7 \pm 29 \times 10^6/\text{ml}$), bem como da mobilidade de grau D com $35,7 \pm 20,8\%$. Contudo, o mesmo registou a mais alta percentagem de mobilidade de grau C ($9,1 \pm 9,2\%$). Relativamente à categoria ‘Neoplasia testicular não seminomatosa’ é de destacar que evidenciou a média mais alta de volume ($3,99 \pm 2,4 \text{ ml}$). O grupo ‘Neoplasia testicular não especificada’ apresenta a média mais elevada de mobilidade de grau B ($44,7 \pm 20,3\%$), facto que se traduz também na obtenção da média mais alta na mobilidade progressiva total ($55,9 \pm 17,1\%$). O grupo ‘Linfoma de Hodgkin’ apresenta a percentagem média mais elevada relativamente à morfologia ($13,6 \pm 6\%$) mas também a mais baixa dentro da mobilidade progressiva total, com $42,5 \pm 27,6\%$. Os doentes com linfoma não-Hodgkin possuem a média mais diminuta de mobilidade de grau B ($31,5 \pm 26,2\%$) enquanto que os possuidores de outra neoplasia hematológica têm a concentração média mais elevada ($71,2 \pm 73,9 \times 10^6/\text{ml}$). O grupo ‘Outras neoplasias’ apresenta, por um lado, a média mais baixa de mobilidade de grau C ($5,9 \pm 3,7\%$), porém, por outro, a média mais elevada de mobilidade de grau D ($51,5 \pm 29,1\%$). Dentro das neoplasias não especificadas, estes doentes possuem as mais baixas médias de volume ($2,9 \pm 1,8 \text{ ml}$) e de morfologia ($6,1 \pm 5,3\%$) e a mais alta de mobilidade de grau A ($12,5 \pm 21 \%$).

Como se pode ver pelo valor de P resultante da análise estatística para cada variável, apenas a morfologia revelou significância estatística ($P=0,028$). Desta forma, tentou-se averiguar a relação de cada código diagnóstico com os restantes em função da variável dependente (morfologia). As associações foram estatisticamente não significativas, com a exceção da comparação entre os grupos ‘Neoplasia não especificada’ e ‘Linfoma Hodgkin’

($P=0,013$). Os valores nos doentes com linfoma de Hodgkin são os mais elevados de todos os grupos ($13,6 \pm 6\%$) enquanto que, nas neoplasias não especificadas, apresentam-se como os mais baixos ($6,1 \pm 5,3\%$).

Durante a recolha de dados, foi também privilegiada a informação relativamente às amostras que foram criopreservadas e não apenas analisadas. Desta forma foi feito um cruzamento estatístico entre os grupos diagnósticos e número de casos submetidos a criopreservação em cada um desses grupos. O cruzamento desses dados foi sujeito ao *Chi-Square test* tendo-se obtido um resultado não significativo ($P=0,264$). O único grupo a ter todas as amostras sujeitas a criopreservação foi o ‘Outras neoplasias hematológicas’. De seguida, encontramos os grupos ‘Outras neoplasias’ e ‘Neoplasia não especificada’ com 92,9% e 92,0%, respetivamente. As categorias ‘Seminoma’, ‘Neoplasia testicular não especificada’ e ‘Linfoma de Hodgkin’ apresentaram uma taxa de congelação de 90%. Uma taxa mais baixa, de 76,5%, foi verificada nos doentes com neoplasias testiculares não seminomatosas e com linfomas não-Hodgkin.

Apenas 6 dos 230 doentes incluídos no estudo (2,6%) foram alvo de quimioterapia previamente à recolha da amostra de esperma. Desses 6, apenas 1 não prosseguiu para congelação da amostra por “mobilidade residual e migração nula”. A relação entre grupos de doentes sujeitos a quimioterapia prévia e dos que reuniram condições para criopreservação foi estatisticamente não significativa (P de 0,733 e 0,545).

DISCUSSÃO

Embora raros, os tumores do testículo constituem a neoplasia mais comum em homens entre os 15 e 35 anos. O estudo revela isso mesmo, com quase 50% dos homens incluídos a apresentarem uma neoplasia testicular (114 casos, correspondendo a 49,6% da amostra). Dentro deste grupo, as neoplasias testiculares não especificadas representam mais de 50% dos casos. Esta percentagem tão elevada parece indicar que a maior parte destes casos poderão ser tumores germinativos mistos, visto que estes se identificam como os mais comuns do ponto de vista histológico.

As neoplasias hematológicas afiguram-se como o segundo grupo mais representado entre os doentes referenciados para criopreservação (33,5%). Dentro destas, o linfoma de Hodgkin apresenta-se claramente como o diagnóstico dominante, com cerca de 65% dos casos desse tipo de neoplasias. É importante ter em conta que a esterilidade poderá não ser apenas uma consequência do tratamento anti-neoplásico mas também surgir como uma complicação da doença. De facto, o linfoma de Hodgkin pode cursar com hipogonadismo e azoospermia.^{18,20} Porém, resultados de Taleb e colaboradores demonstraram que 15 dos 24 doentes com azoospermia recuperaram ao nível da concentração espermática, após tratamentos de quimio e/ou radioterapia.¹⁸ Estes resultados, apesar de animadores, não devem ser interpretados como indicativos da não necessidade de criopreservar o esperma nestes doentes. Aliás, esse esforço deve ser reforçado em todas áreas oncológicas, não só devido aos efeitos da própria neoplasia no processo da espermatogénese, mas também pelos efeitos tóxicos que os tratamentos quimio ou radioterapêuticos apresentam.

Em 25 dos 230 casos (10,87%) não foi possível averiguar o diagnóstico oncológico que motivou a criopreservação. É uma percentagem considerável e possivelmente limitativa do estudo.

Como foi possível constatar, os serviços de Urologia e de Hematologia do CHUC representam a grande maioria das referências, com um total de 145 casos. Este valor é atribuível ao facto de as neoplasias testiculares e hematológicas serem os diagnósticos que mais referências motivam para a criopreservação e à formação dos profissionais clínicos desses serviços que corretamente encaminham os seus doentes. A forte representação de serviços de Hematologia/Oncologia fora do CHUC reforça também esse facto. A merecer a nossa atenção é o caso do Hospital Pediátrico de Coimbra que encaminhou somente 7 doentes oncológicos. Tendo em conta que as neoplasias do foro hematológico são as mais prevalentes na população pediátrica (aproximadamente 41,8%)²¹, seria de esperar um número de referências mais elevado. Esta suposição é ainda reforçada pelo facto de que este tipo de neoplasias é mais frequente na adolescência, ou seja, esse grupo pediátrico deve ser alvo das mesmas recomendações para criopreservação que as de um jovem adulto. Outro ponto fundamental é o facto de as taxas de sobrevivência aos 5 anos terem aumentado muito devido aos avanços terapêuticos. Aliás, tem sido reportado que essas taxas possam exceder os 80% em todos os grupos etários abaixo dos 20 anos.²² A partir deste dado, facilmente se infere que um número maior de doentes pediátricos oncológicos chegue à vida adulta e, como tal, a perspectiva da fertilidade afigura-se da maior importância neste grupo também. Para além disso, apesar de alguns estudos comprovarem que a azoospermia resultante de ciclos de tratamentos oncológicos possa ser reversível¹⁸, ainda existem resultados substanciais que demonstram que até cerca de 24% de sobreviventes pediátricos de cancro podem apresentar azoospermia ou oligozoospermia severa persistentes²³. Foi também demonstrado que há uma menor probabilidade de fertilidade em doentes submetidos a doses de radioterapia superiores a 7,5 Gy, a altas doses de agentes alquilantes ou a tratamento com ciclofosfamida/procarbazina.²⁴ A corroborar esses dados clínicos e estatísticos temos a perspectiva dos próprios doentes pediátricos e das respetivas famílias. Um estudo americano

que se debruçou sobre as preocupações e a experiência de sobreviventes adultos de neoplasias diagnosticadas na infância concluiu que os doentes e os seus pais revelaram arrependimento pelo facto de a questão da fertilidade não ter sido abordada e apontaram o médico como detentor da responsabilidade primária na iniciação dessa discussão.²⁵ O estudo refere também que é notória uma falta de consideração pela problemática por parte da comunidade médica, bem como uma adoção incompleta das recomendações instituídas. Assim sendo, é fundamental que os profissionais clínicos mantenham o seu foco no tratamento do seu doente mas que reforcem o cuidado relativamente à qualidade de vida do mesmo, a qual também depende da possibilidade de procriação.

Outro dado curioso tem sido o aparente decréscimo do número de espermogramas efetuados por ano com referenciação oncológica. De facto, desde 2011 (ano que registou um pico máximo, com 37 casos) que se tem verificado uma diminuição progressiva a esse nível com uma descida de 24% entre 2011 e 2012. Em 2013 houve apenas um decréscimo de 7% comparativamente ao ano anterior porém o mais importante de ressaltar será mesmo a diminuição de cerca de 27% entre 2011 e 2014. É de referir que o valor para 2014 foi extrapolado para estes cálculos comparativos uma vez que a recolha de dados apenas se efetuou até Setembro de 2014. Apesar dessas tendências recentes, é fundamental reforçar que de 2005 a 2011 houve um aumento muito considerável (15 em 2005 para 37 em 2011), algo que é certamente atribuível, não propriamente a um aumento da incidência de neoplasias durante este período, mas sim a uma maior sensibilidade por parte dos médicos para a necessidade de referenciar os seus doentes.

É possível verificar que as médias de cada parâmetro analisado no espermograma, em cada grupo diagnóstico, estão acima do limite inferior normal, segundo os critérios da OMS (2010). Assim sendo, os doentes com qualquer tipo das neoplasias incluídas no estudo apresentam uma qualidade espermática razoável. Contudo, apoiarmo-nos apenas na média

não basta, principalmente numa amostra de doentes tão heterogénea dentro de cada grupo diagnóstico. Como se encontra descrito, os valores mínimo e máximo em cada parâmetro são extremamente díspares pelo que há que analisar os resultados na sua totalidade.

A tabela 1 demonstra que o grupo ‘Linfoma de Hodgkin’ apresenta a maior taxa de doentes detentores de uma normal qualidade espermática (62% desse grupo). Pelo contrário, na categoria ‘Neoplasia testicular não seminomatosa’ apenas 38% dos doentes detêm uma qualidade espermática dentro dos valores normais, sendo este o grupo com maior proporção de doentes com alterações significativas do espermograma. Aliás, este é o grupo dominante nas alterações da concentração e morfologia dos espermatozoides (7 casos de azoospermia e 9 de teratozoospermia).

Comparar médias entre grupos diagnósticos não parece ter muita relevância mas a concentração de espermatozoides merece a nossa especial atenção. De facto, os três grupos de neoplasias de origem testicular (Seminoma, Neoplasia testicular não-seminomatosa e Neoplasia testicular não especificada) são os que apresentam os valores médios de concentração mais baixos. Pode ser inferido, portanto, que as neoplasias testiculares são as neoplasias que mais influência têm no número de espermatozoides, estando comprovada a sua associação com uma diminuição na qualidade espermática global.^{26,27} Aliás os resultados apresentados parecem indicar exatamente isso. Setenta e sete dos 230 casos apresentavam concentração de espermatozoides $< 15 \times 10^6/\text{ml}$ (33,4%), percentagem indicativa que certas neoplasias podem, de facto, afetar de forma negativa a espermatogénese. À semelhança do que seria de esperar, 45% dos casos de oligozoospermia identificados pertencem a neoplasias testiculares, evidenciando um predomínio das neoplasias testiculares relativamente ao impacto negativo na concentração de espermatozoides. Contudo, é de referir que também o grupo ‘Linfoma de Hodgkin’ apresenta 14 casos de oligozoospermia. Os resultados relativamente à azoospermia reforçam a preponderância das neoplasias testiculares na

associação com alterações da concentração de espermatozoides. Dos 17 doentes rotulados como tendo azoospermia, 14 apresentam um diagnóstico de neoplasia testicular (82,4%).

Dentro dos subgrupos das neoplasias testiculares, não parece haver grandes diferenças quanto à concentração espermática. Este ponto deve ter em conta o facto de haver um subgrupo de neoplasias de origem testiculares que não têm uma classificação histológica definida, pelo que esse número de casos pode ter alguma interferência na interpretação dos resultados. De facto, as médias de concentração entre os seminomas e os tumores não-seminomatosos são muito aproximadas. O grupo 'Neoplasia testicular não especificada' evidencia uma concentração média de $41,1 \pm 43,8 \times 10^6/\text{ml}$, o que se encontra ligeiramente acima das médias dos outros subgrupos ($31,7 \pm 29 \times 10^6/\text{ml}$ nos seminomas e $31,9 \pm 36,2 \times 10^6/\text{ml}$ nos não-seminomatosos). Contudo, quando comparamos com as restantes categorias diagnósticas, essa diferença parece aproximar-se mais dos valores das neoplasias testiculares especificadas do que dos outros diagnósticos. Quanto à semelhança entre os subtipos seminomatosos e não-seminomatosos, isso parece estar de acordo com alguns estudos^{28,29}, uma vez que não foi comprovado se a histologia nestas neoplasias determina alterações distintas na qualidade espermática. Entre os seminomas e as neoplasias testiculares não-seminomatosas é possível encontrar uma diferença significativa relativamente à mobilidade progressiva total e à morfologia, as quais apresentam valores mais baixos no grupo dos tumores não-seminomatosos, algo que já vem sido demonstrado.²⁷⁻²⁹ Na situação de azoospermia, os tumores não-seminomatosos evidenciam também uma maior preponderância do que os seminomas (tabela 1). Apesar de algumas diferenças encontradas entre os diferentes subtipos histológicos, é evidente que as neoplasias testiculares parecem exercer uma maior interferência sobre a morfologia quando comparadas com neoplasias de outra origem.

Outro parâmetro fundamental a avaliar é o da mobilidade espermática progressiva que compreende as mobilidades progressivas rápida (mobilidade A) e lenta (mobilidade B). Como já foi referido, não foi identificada qualquer relação entre este parâmetro e algum dos diagnósticos. Entre os 216 casos estudados, 58 (27%) apresentavam astenozoospermia. Os valores médios da mobilidade progressiva total não diferem muito quando comparamos as neoplasias testiculares com as hematológicas. No entanto, o linfoma de Hodgkin destaca-se por representar 31% dos casos de astenozoospermia, sendo os que mais contribuem para este achado (18 dos 58 casos identificados). Esta evidência é ainda mais significativa quando comparamos com os valores apresentados pelos outros grupos diagnósticos (tabela 1). Não está estabelecido que esta neoplasia possa estar associada a uma diminuição mais acentuada da mobilidade progressiva dos espermatozoides, pelo que este resultado afigura-se como algo curioso. Aliás, tem sido comprovado que a maioria dos doentes com linfoma de Hodgkin apresenta uma boa qualidade espermática que permite a criopreservação antes do tratamento preconizado.³⁰ Tem, contudo, sido proposto que determinados fatores possam ser preditivos de uma pior qualidade espermática (como a presença de sintomas B e um aumento da velocidade de sedimentação eritrocitária)³⁰ pelo que o estado clínico dos nossos doentes possa estar implicado nas diferenças encontradas. No entanto, a relação entre esses possíveis preditores clínicos e a mobilidade espermática não está estabelecida, encontrando-se somente uma associação com uma má qualidade espermática global.³⁰

O único parâmetro que revelou significância estatística foi a morfologia por o grupo ‘Neoplasia não especificada’ apresentar o valor médio mais baixo ($6,1 \pm 5,3$ %), enquanto que a categoria ‘Linfoma Hodgkin’ o valor mais elevado ($13,6 \pm 6$ %) revelando uma diferença percentual entre os dois de 7,5%.

Dois aspetos positivos devem ser salientados relativamente à criopreservação das amostras analisadas. As taxas de criopreservação em cada grupo diagnóstico foram altas, o

que permite concluir que a referenciação dos doentes foi feita no período de tempo útil em que a qualidade espermática é considerada aceitável para criopreservação. Os grupos ‘Neoplasia testicular não especificada’ e ‘Linfoma não-Hodgkin’ foram os que apresentaram taxas de criopreservação mais baixas (ambos com 76,5%). Está descrito que tumores testiculares não-seminomatosos possam apresentar maiores défices no espermograma quando comparados aos seminomas.²⁷ Contudo, a literatura demonstra que uma pior qualidade espermática é evidenciada em linfomas de Hodgkin quando comparada com linfomas não-Hodgkin^{18,19}, o que não é suportado no nosso estudo em que esse último grupo evidencia a taxa de criopreservação espermática mais baixa.

A idade média dos doentes do estudo foi de $28,7 \pm 6,8$ anos (15-45 anos), corroborando a importância do encaminhamento ser feito no *timing* correto. Para além disso, a referenciação dos doentes oncológicos para a criopreservação do esperma deve ser feita previamente à adoção de qualquer terapêutica que possa interferir com o processo de espermatogénese. De facto, apenas 6 doentes foram submetidos a quimioterapia prévia e desses somente 1 não apresentou condições para congelação de espermatozoides, reforçando a adoção correta das recomendações de criopreservação espermática por parte dos médicos.

CONCLUSÃO

O aconselhamento relativo ao efeito sobre a fertilidade das terapêuticas anti-neoplásicas é da responsabilidade da comunidade médica que deve referenciar os seus utentes para a preservação da fertilidade de uma forma atempada e funcionar como a principal fonte de informação para os mesmos. A criopreservação espermática apresenta-se, assim, como absolutamente necessária para preservar o potencial de fertilidade nos doentes oncológicos. A sua recomendação por parte do médico assume uma enorme importância uma vez que muitos destes doentes vão ser submetidos a tratamentos que são altamente gonadotóxicos.

Este trabalho confirma uma prática correta ao nível da referenciação porém esperamos que possa aumentar a consciencialização dos profissionais clínicos para a criopreservação espermática. Apesar de as neoplasias testiculares e hematológicas serem indubitavelmente as mais representadas no estudo, há que ter em mente a possibilidade da congelação de espermatozoides em qualquer homem com uma doença oncológica com o intuito de preservar a sua fertilidade e, assim, assegurar uma melhor qualidade de vida futura.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Ana Teresa Almeida Santos pela orientação do trabalho e à Doutora Ana Paula Sousa pelo apoio demonstrado durante as várias etapas do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meseguer M, Molina N, García-Velasco J a., Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: A 14-year follow-up study. *Fertil Steril.* 2006;85(3):640–5.
2. Wasserman S. Comprehensive cancer control. *NCSL Legisbrief.* 2001;9:1–2.
3. Lass a, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, et al. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. *Hum Reprod.* 1998;13(11):3256–61.
4. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril [Internet]. Elsevier Inc.;* 2013;100(5):1180–6.
5. Schrader M, Muller M, Straub B, Miller K. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol* 2001;15:611–7
6. Naysmith TE, Blake D a, Harvey VJ, Johnson NP. Do men undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future? *Hum Reprod.* 1998;13(11):3250–5.
7. Pont J, Albrecht W. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. *Fertil Steril.* 1997;68(97):1–5.
8. Ping P, Gu B-H, Li P, Huang Y-R, Li Z. Fertility outcome of patients with testicular tumor: before and after treatment. *Asian J Androl [Internet].* 2014;16:107–11.
9. Ginsberg JP. Gonadotoxicity of Cancer Therapies in Pediatric and Reproductive-Age Males. In: Gracia C, Woodruff TK, editors. *Oncofertility Medical Practice: 15 Clinical*

- Issues and Implementation. New York: Springer Science+Business Media; 2012. p. 18-20
10. De Mas P, Daudin M, Vincent MC, Bourrouillou G, Calvas P, Mieusset R, et al. Increased aneuploidy in spermatozoa from testicular tumour patients after chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin. *Hum Reprod.* 2001;16(6):1204–8.
 11. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, et al. EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014.
 12. Aboulghar M a., Kamal A, Mansour RT, Tawab N a., Serour GI, Amin YM, et al. Fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection using ejaculate semen and surgically retrieved sperm. *Fertil Steril [Internet]. American Society for Reproductive Medicine;* 1997;68(1):108–11.
 13. Feldschuh J, Brassel J, Durso N, Levine A. Successful sperm storage for 28 years. *Fertil Steril.* 2005;84(4):1016–7.
 14. Ws G. Sperm cryopreservation for Chinese male cancer patients: a 17-year retrospective analysis in an assisted reproductive unit in Hong Kong. 2013;19(6):525–30.
 15. Cooper TG, editor. Examination and processing of human semen [manual na Internet]. World Health Organization; 2010 [consultado 2014 Setembro]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf.

16. Casbas JMG, Dominguez MC. Demanda y utilización de un banco de sémen en pacientes oncológicos. Criopreservacion de sémen pre-quimioterapia, pre-radioterapia y pre-cirurgia. Arch. Esp. Urol. 2004
17. Molnár Z. Fertility of patients with testicular cancer: genetic, epigenetic and functional examinations on sperm. PhD [thesis]. Debrecen: University of Debrecen; 2014.
18. Taleb A, Hoda A, Arezoo A, Mahshid J. Study of the prevalence of azoospermia in patients with Hodgkin's lymphoma prior to treatment. Adv Biomed Res [Internet]. 2013;2(3):73.
19. Botchan A, Hauser R, Gamzu R, Yogev L, Lessing JB, Paz G, et al. Sperm quality in Hodgkin's disease versus non-Hodgkin's lymphoma. Hum Reprod. 1997;12(1):73–6.
20. Zaletel LZ, Bratanic N, Jereb B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. Radiol Oncol. 2010;44:187–93.
21. Sector de Hematologia / Oncologia do Hospital Pediátrico de Coimbra. Neoplasias malignas das crianças [documento na Internet]. Coimbra [citado a 8 de Março de 2015]. Disponível em: <http://old.chc.min-saude.pt/hp/hemaonco/cancro.htm>
22. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.

23. Lopez Andreu JA, Fernandez PJ, Ferris i Tortajada J, et al. Persistent altered spermatogenesis in long-term childhood cancer survivors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2000;17(1): 21–30.
24. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar C a, Mertens AC, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):332–9.
25. Stein DM, Victorson DE, Choy JT, Waimey KE, Pearman TP, Smith K, et al. Fertility Preservation Preferences and Perspectives Among Adult Male Survivors of Pediatric Cancer and Their Parents. *J Adolesc Young Adult Oncol [Internet].* 2014;3(2):75–82.
26. Fraietta R, Spaine DM, Bertolla RP, Ortiz V, Cedenho AP. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril [Internet].* Elsevier Ltd; 2010;94(6):2107–12.
27. Spermon JR, Kiemeny L a. L., Meuleman EJ., Ramos L, Wetzels AM., Witjes JA. Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril.* 2003;79(June):1543–9.
28. Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, Thomas AJ, Agarwal A. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. *Urology* 1999;54:894–9
29. Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, et al. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience. *Hum Reprod* 1998;13:3256–61.
30. Van Der Kaaij M a E, Heutte N, Van Echten-Arends J, Raemaekers JMM, Carde P, Noordijk EM, et al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. *Haematologica.* 2009;94(12):1691–7.

31. Dias JS, Parada B, Vendeira PA. Urologia em 10 minutos. Disponível em:

<http://www.apurologia.pt/>

32. Hoffbrand AV, Moss PAH. Essential hematology. 6th edition. UK: Wiley-Blackwell;

2011

CRIOPRESERVAÇÃO DE ESPERMATOZOIDES EM DOENTES ONCOLÓGICOS

Anexo 1 - Tabela dos valores médios \pm desvio-padrão de cada parâmetro analisado nos espermogramas relativamente a cada categoria diagnóstica. O valor de *P* resultante da aplicação dos testes estatísticos para cada parâmetro encontra-se também representado.

PARÂMETROS DO ESPERMOGRAMA	SEMINOMA (N = 20)	NEOPLASIA TESTICULAR NÃO SEMINOMATOSA (N = 34)	NEOPLASIA TESTICULAR NÃO ESPECIFICADA (N = 60)	LINFOMA HODGKIN (N = 50)	LINFOMA NÃO- HODGKIN (N = 17)	OUTRAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS (N = 10)	OUTRAS NEOPLASIAS (N = 14)	NEOPLASIA NÃO ESPECIFICADA (N = 25)	TOTAL (N = 230)	<i>P</i>
VOLUME (ML)	3,4 \pm 1,8	3,99 \pm 2,4	3,3 \pm 1,6	3,1 \pm 1,3	2,99 \pm 1,2	3,2 \pm 2,1	3,2 \pm 1,6	2,9 \pm 1,8	3,3 \pm 1,7	0,540
CONCENTRAÇÃO ($\times 10^6$ /ML)	31,7 \pm 29,0	31,9 \pm 36,2	41,1 \pm 43,8	55,8 \pm 46,4	48,5 \pm 51,9	71,2 \pm 73,9	43,3 \pm 53,3	52,6 \pm 58,6	45,3 \pm 47,4	0,203
MOBILIDADE A (%)	9,5 \pm 9,2	3,9 \pm 7,9	11,0 \pm 17,2	7,1 \pm 9,8	10,8 \pm 17,4	7,7 \pm 11,1	4,6 \pm 6,8	12,5 \pm 21,0	8,6 \pm 14,0	0,229
MOBILIDADE B (%)	37,1 \pm 21,2	38,7 \pm 24,9	44,7 \pm 20,3	35,4 \pm 23,2	31,5 \pm 26,2	37,7 \pm 15,0	37,9 \pm 24,7	32,1 \pm 22,4	37,9 \pm 22,6	0,297
MOBILIDADE C (%)	9,1 \pm 9,2	6,9 \pm 9,8	7,5 \pm 6,8	7,1 \pm 6,5	8,7 \pm 14,1	8,1 \pm 5,7	5,9 \pm 3,7	8,8 \pm 6,3	7,6 \pm 7,8	0,255
MOBILIDADE D (%)	35,7 \pm 20,8	46,1 \pm 27,7	36,6 \pm 15,3	49,9 \pm 27,0	47,5 \pm 31,1	46,5 \pm 22,4	51,5 \pm 29,1	42,7 \pm 25,7	43,7 \pm 24,5	0,380
MOBILIDADE PROGRESSIVA TOTAL (%)	47,1 \pm 21,9	43,5 \pm 25,8	55,9 \pm 17,1	42,5 \pm 27,6	43,6 \pm 26,6	45,4 \pm 24,0	42,6 \pm 29,2	44,5 \pm 25,9	46,9 \pm 24,4	0,152
MORFOLOGIA (%)	10,4 \pm 10,0	9,4 \pm 8,5	12,1 \pm 7,5	13,6 \pm 6,0	8,6 \pm 7,1	12,2 \pm 7,4	9,3 \pm 7,4	6,1 \pm 5,3	10,8 \pm 7,6	0,028

