

## Artigo de investigação original

## Preservação da fertilidade em doentes oncológicos submetidos a terapêutica gonadotóxica

*Fertility Preservation in Cancer Patients Undergoing  
Gonadotoxic Treatment*

**Autores:**

**Marina Martins**

Interna de Ano Comum no Hospital S. João,  
Porto.

**Joana Mesquita-Guimarães**

Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia  
e Obstetrícia; Vice-Presidente da Sociedade Por-  
tuguesa de Medicina da Reprodução; Diretora  
do Centro de Procriação Medicamente Assistida  
do CHP

**Afiliação:**

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar-  
Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Autor para correspondência:**

Marina Oliveira Martins

Rua António Sérgio N° 22

4520-183 Santa Maria da Feira, Aveiro, Portugal

Tel.: 914 731 056

E-mail: marina.oliv.martins@gmail.com

### Resumo

A associação entre melhores técnicas de deteção e tratamento do cancro e o aumento da sua incidência em idades mais jovens resultaram num maior número de doentes a alcançar a idade fértil, o que associado aos efeitos gonadotóxicos conhecidos das terapêuticas antineoplásicas levanta questões acerca da Saúde Reprodutiva e Preservação da Fertilidade (PF) nestes doentes.

É objetivo desta investigação avaliar o conhecimento teórico e prática clínica dos oncologistas sobre a PF no doente oncológico e para tal procedeu-se à divulgação de um questionário efetuado pela Sociedade Portuguesa de Oncologia aos seus sócios. Obtiveram-se um total de 35 respostas, que demonstraram que 97% dos oncologistas participantes entendem que este tema deve ser alvo de maior atenção e 52,4% referem já o abordar com o doente, apesar de reconhecerem conhecimentos limitados sobre os procedimentos disponíveis. Apenas cinco em 30 médicos referem fornecer informação escrita e 44% nunca referenciaram um doente à Medicina da Reprodução.

Ações de educação e a criação de protocolos de referência entre a Oncologia e a Medicina da Reprodução poderão ser frutíferos na melhoria da abordagem ao doente oncológico em idade fértil.

**Palavras-chave:** preservação da fertilidade; gonadotoxicidade; Oncologia; Medicina da Reprodução.

### Abstract

*The association between better cancer detection and treatment techniques and the increase of incidence of cancer among younger patients have resulted in a bigger number of patients reaching reproductive age, which associated with the known gonadotoxic effects of cancer therapies raises issues about the reproductive health and fertility preservation in this patients.*

*It is the purpose of this investigation to assess the knowledge and clinical practice of oncologists on the subject of fertility preservation. To do so, a questionnaire was sent by the Portuguese Society of Oncology to its associates. Thirty-five replies were obtained, and they showed that 97% of oncologists believe that more attention should be given to this topic and 52.4% mentioned already addressing the subject with the patients, despite of their limited knowledge on the available procedures. Only 5 out of 30 doctors stated giving written information and 44% never referred a patient to Reproductive Medicine. Training lectures and the establishment of Referral protocols between Onco-*

*logy and Reproductive Medicine could be fruitful in the improvement of the approach to the oncological patient in reproductive age.*

**Keywords:** *fertility preservation; gonad toxicity; Oncology; Reproductive Medicine.*

## Introdução

A preservação da fertilidade (PF) em doentes oncológicos tem sido alvo de maior atenção nos últimos anos. O aumento da incidência do cancro em idades mais jovens e o desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes resultaram em maiores taxas de cura e sobrevivência dos doentes, logo, um maior número de doentes oncológicos a chegar à idade reprodutiva. O risco de desenvolver cancro até aos 50 anos de idade é de 1 em 35 nos homens e 1 em 20 em mulheres. Menos de 2% dos cancros surgem até aos 24 anos<sup>1</sup>. Doentes com idades entre os 15 e os 44 anos têm as taxas de sobrevivência mais altas, com a sobrevivência aos cinco anos a variar entre 60-82%, consoante a idade, tipo e estadio do tumor e o país de tratamento dos doentes<sup>2</sup>.

Em Portugal os dados sobre incidência de cancro em doentes em idade reprodutiva ou pré-púberes são escassos. Segundo o Registo Oncológico Nacional de 2008, dos cerca de 23.400 cancros registados no sexo masculino, mais de 1.550 (≈ 6,63%) foram em doentes com idades entre os 0 e os 44 anos. Nas mulheres, de um total de 19.915; 13,09%, ou seja mais de 2.600, tinham idades dentro desse intervalo<sup>3</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a infertilidade é definida como a falha em obter uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais desprotegidas e regulares. Este termo na prática só é aplicável a indivíduos adultos sexualmente ativos. Nas crianças pré-púberes a infertilidade relaciona-se com a incapacidade de realizar a gametogénese<sup>4,5</sup>.

A cirurgia oncológica, quimioterapia ou radioterapia e, em menor escala, o cancro *de per se*<sup>6</sup>, podem resultar em infertilidade ou subfertilidade pela lesão direta dos gametas, dos órgãos sexuais e do eixo hipotálamo-hipófise, ou em redução da função sexual por lesão das estruturas necessárias a esta (por exemplo interferência com a ejaculação ou ereção após cirurgia na cavidade pélvica ou estenoses tubares após irradiação pélvica). A redução do potencial reprodutivo pode afetar até 80% dos sobreviventes e, após o tratamento, as mulheres têm uma probabilidade de gravidez futura 40% inferior à da população geral<sup>5</sup>. O efeito dos tratamentos antineoplásicos sobre a fertilidade varia consoante a idade do doente, o tipo e estadio do cancro e o tipo de tratamento.

## Quimioterapia

Os efeitos gonadotóxicos da quimioterapia podem ser temporários ou permanentes, dependendo do tipo de fármaco usado, dose e duração do tratamento. O uso de fármacos alquilantes por si só é considerado um fator de risco independente para infertilidade futura permanente em ambos os sexos<sup>6-8</sup>.

Estes agentes têm um mecanismo de ação independente do ciclo celular, levando a quebras no ADN, pelo que podem afetar

tanto as células quiescentes como aquelas em divisão. Assim, terapêuticas com estes fármacos estão associadas a diminuição da fertilidade até em idades pré-púberes<sup>9</sup>.

Nos rapazes, a quimioterapia pode levar a uma diminuição da contagem de espermatozoides, por vezes até ao ponto de azoospermia, ou a alterações na sua morfologia, não compatíveis com a fertilidade<sup>10</sup>. Se os fármacos gonadotóxicos forem usados em baixas doses pode ocorrer uma recuperação do número de gametas em 1-3 anos; no entanto, se os tratamentos forem mais prolongados a azoospermia pode ser permanente<sup>6</sup>.

Nas mulheres, a quimioterapia é responsável por uma maior depleção de ovócitos, levando a uma falência ovárica prematura. Mulheres mais jovens têm mais ovócitos, pelo que os efeitos deletérios da quimioterapia parecem ser mais graves em doentes mais velhas, com um menor pool de gametas<sup>11,12</sup>. A ciclofosfamida e procarbazona são particularmente tóxicas para o ovário pelo que o seu uso é um fator de risco considerável para a perda da fertilidade<sup>13</sup>.

## Radioterapia

A irradiação das gónadas e da região pélvica é o fator de risco mais forte para a infertilidade. Contudo, as irradiações abdominal, espinal ou total podem também ser responsáveis<sup>7</sup>. A irradiação craniana com doses de 35-40 Gy ou maiores pode causar hipogonadismo pelos efeitos sobre a hipófise e hipotálamo. Este pode ser tratado com substituição hormonal, desde que não tenha havido lesão gonadal<sup>14</sup>. Irradiações menos espaçadas implicam menor tempo de recuperação das gónadas, e por isso maior risco de infertilidade futura. Nos rapazes, a dose mínima de radiação aplicada sobre as gónadas a partir da qual os danos são permanentes são os 4 Gy.

Contudo, doses tão baixas como 0,1-1,2 Gy podem causar alterações na espermatogénese<sup>8</sup>. Nas raparigas esta dose é menor do que 1-2 Gy em crianças e 4-6 Gy em adultos<sup>15,16</sup>. As altas radiações podem ainda lesar a musculatura uterina, diminuindo a probabilidade de a mulher poder levar uma gravidez a termo<sup>8,17,18</sup>.

## Opções de preservação da fertilidade

As opções de PF no doente oncológico são várias e dependem sobretudo do sexo, da maturação sexual do doente e do tipo e estadio tumoral. As técnicas atualmente em uso ou em estudo estão resumidas na **Tabela I**.

Os estudos mais recentes sugerem que para os doentes oncológicos a manutenção da fertilidade é um assunto de grande importância, podendo até influenciar as suas decisões em relação à terapêutica antineoplásica a que aceitam ser submetidos<sup>19</sup>. Assim, é recomendado que todos os oncologistas, ou outros clínicos envolvidos no seu tratamento, aconselhem os doentes ou tutores legais dos doentes pediátricos acerca dos efeitos gonadotóxicos das terapêuticas propostas, das técnicas de PF disponíveis, do local onde se podem informar melhor e do impacto que estas técnicas terão sobre o seu tratamento<sup>20</sup>.

Tabela I. Técnicas de Preservação da Fertilidade atualmente utilizadas ou em estudo em Portugal.	
Procedimento	Comentários
<b>Sexo masculino</b>	
<b>Criopreservação de esperma</b>	<p>A única técnica globalmente aceite para PF nos homens, recomendada pela ESMO e pela ASCO<sup>5,20</sup>.</p> <p>Técnica fácil – obtenção de esperma por masturbação, estimulação retal/peniana ou aspiração testicular/do epidídimo antes do início dos tratamentos gonadotóxicos. Normalmente três amostras são criopreservadas, com períodos de abstinência de 48 h entre elas. Estas amostras podem ser usadas várias décadas após a criopreservação<sup>8,22,23</sup>.</p> <p>Técnicas de FIV como injeção intracitoplasmática de espermatozoide permitem o uso de amostras com baixa contagem de células ou baixa motilidade<sup>5,20</sup>.</p> <p>Disponível para todos os homens sexualmente maduros com volume testicular &gt; 10 mL<sup>8</sup>.</p>
<b>Supressão com gonadotrofinas</b>	<p>Não há evidência científica da efetividade em humanos – estudos em curso.</p> <p>Técnica não aconselhada pela ESMO e ASCO, não é reconhecida como efetiva na PF<sup>5,20</sup>.</p>
<b>Criopreservação de tecido testicular</b>	<p>Única técnica para PF em rapazes pré-púberes, mas ainda experimental e não praticada.</p> <p>Não se conhece qual a técnica de criopreservação mais eficaz para o tecido. Risco de colher e reintroduzir células malignas.</p> <p>Não é reconhecida pela ESMO ou ASCO.</p>
<b>Sexo feminino</b>	
<b>Criopreservação de embriões e criopreservação de ovócitos</b>	<p>As duas técnicas mais utilizadas e reconhecidas para PF em mulheres. Bastante estudadas e seguras, recomendadas pela ESMO e ASCO<sup>5,20,24</sup>.</p> <p>Requerem o atraso do tratamento antineoplásico por 2-3 semanas para a hiperestimulação ovárica e, no caso da criopreservação de embriões, um parceiro. A hiperestimulação leva a um aumento nos níveis de estradiol, que pode ser uma preocupação nos doentes com tumores hormonodependentes<sup>5,25</sup>.</p> <p>Não são opções em doentes pediátricos pré-púberes.</p> <p>Questões éticas acerca do que fazer aos embriões excedentários<sup>8,23</sup>.</p>
<b>Supressão ovárica com agonistas da GNRH</b>	<p>Acredita-se que diminui o impacto gonadotóxico da quimioterapia sobre o ovário<sup>26,27</sup>.</p> <p>Eficácia ainda não está totalmente comprovada – ensaios clínicos em curso com resultados controversos. Tanto a ESMO como a ASCO não aconselham esta técnica como meio de preservar a fertilidade da doente<sup>5,20</sup>.</p>
<b>Criopreservação de tecido ovárico</b>	<p>Após os tratamentos antineoplásicos pode ser transplantado de volta para a cavidade pélvica. Existe, contudo, o risco teórico de reintroduzir células malignas (embora não tenham sido relatados casos), maior em tumores hematológicos, pelo que o doente deve ser acompanhado após o procedimento<sup>20</sup>.</p> <p>Ainda em fase experimental, já é utilizada em alguns centros com resultados promissores, sendo uma opção em doentes pediátricos já que não há atualmente um limite de idade a partir do qual a criança pode fazer recolha de tecido.</p> <p>Requer cirurgia adicional, existe o risco de isquemia do tecido antes do autotransplante<sup>28</sup>.</p>
<b>Transposição dos ovários</b>	<p>Uma opção quando a doente vai ser submetida a irradiação pélvica. Contudo, pela difusão da radiação esta técnica nem sempre é eficaz<sup>20</sup>. O procedimento deve ser feito o mais próximo do momento da irradiação possível.</p> <p>Taxas de sucesso em alguns estudos de 60-85%<sup>29</sup>.</p> <p>Requer cirurgia adicional.</p> <p>Opção para idades pré-púberes.</p>
<b>Ambos os sexos</b>	
<b>Proteção das gónadas durante a irradiação corporal</b>	<p>PF em todos os sexos e idades.</p> <p>Nem sempre é possível, sobretudo pela difusão da radiação.</p>
<b>Cirurgia conservadora</b>	<p>Preservação das gónadas e outros órgãos sexuais.</p> <p>Normalmente apenas possível em tumores localizados e pequenos<sup>20</sup>.</p>

ASCO: American Society of Clinical Oncology; ESMO: European Society of Medical Oncology; FIV: fertilização *in vitro*; PF: preservação da fertilidade.

Os médicos devem eles próprios levantar a questão da PF com o doente. Devem ainda mostrar-se disponíveis para o esclarecimento de dúvidas ou, caso estas ultrapassem os seus conhecimentos, referenciar o doente ou progenitor para um clínico de Medicina da Reprodução<sup>5,19-21</sup>.

Apesar destas recomendações, um grande número de doentes refere não ter sido devidamente aconselhado acerca dos efeitos dos tratamentos antineoplásicos na sua fertilidade<sup>19,21</sup>.

Torna-se, assim, objetivo deste estudo avaliar os conhecimentos dos oncologistas e outros clínicos que prescrevam terapêuticas gonadotóxicas acerca dos efeitos destas na fertilidade dos seus doentes e avaliar os seus conhecimentos e práticas em questões relacionadas com a Preservação da Fertilidade em doentes oncológicos submetidos a terapêuticas gonadotóxicas.

## Materiais e métodos

### Descrição do questionário

Foi desenvolvido um questionário de 55 pontos organizado em 6 subsecções, tendo por base um estudo de investigação realizado no Reino Unido<sup>31</sup>. Foram feitas algumas adaptações para que o inquérito melhor se enquadrasse na população de oncologistas portugueses. A escala empregue para avaliar os pareceres dos oncologistas foi a escala de Likert. Uma versão completa do inquérito está disponível no Anexo I (Disponível na versão online da revista: <http://www.sponcologia.pt/pt/revista-spo/>).

### Informação geral do médico e doentes

Nesta secção foram abordadas questões demográficas, relacionadas com o sexo e idade dos clínicos, se têm filhos, experiência pessoal com cancro, qual a sua qualificação e organização distrital. Foi ainda questionado qual o grupo etário da maioria dos seus doentes.

### Conhecimento das opções de Preservação da Fertilidade

Foi pedido aos participantes para descreverem o seu nível de conhecimento acerca das cinco opções de PF mais usadas em Portugal (criopreservação de tecido do ovário, criopreservação de ovócitos, criopreservação de embriões, criopreservação de esperma e criopreservação de tecido testicular); utilizando-se uma escala de quatro pontos, desde “Desconheço completamente” a “Conheço completamente”. Foi ainda inquirida a frequência de contato com estas técnicas, ou seja, se conhecem doentes que as utilizaram, questão avaliada por uma escala de cinco pontos, de “nunca” até “com muita frequência”. Finalmente, foi perguntado se consideravam que este era um tema que devia ser alvo de maior atenção.

### Práticas correntes

Foram apresentadas seis afirmações acerca da abordagem a um doente oncológico em idade fértil, tendo o oncologista de optar entre uma de seis opções numa escala (de “nunca”

a “sempre”) para indicar qual é geralmente o seu comportamento perante estes doentes. Também foi questionado se fornecem informação escrita aos doentes, onde a obtêm e se consultaram algumas *guidelines* antes de os aconselhar.

Finalmente foi questionado qual a proporção de doentes referenciados pelo médico a um especialista em Medicina da Reprodução e destes, que proporção fez terapêuticas de Preservação da Fertilidade.

### Barreiras ao aconselhamento de técnicas de Preservação da Fertilidade

Nesta secção, de 16 tópicos, foram identificadas possíveis barreiras à PF no doente oncológico que podem afetar a decisão do médico em iniciar uma conversa sobre este tema. Foi pedido ao médico que indicasse, numa escala de três pontos, a importância que estas barreiras tinham para si (de “não tem importância” até “é muito importante”). Foram abordados fatores do doente (por exemplo, vontade de falar sobre o tema, pressão psicológica a que é submetido, sexualidade e custos dos tratamentos), da doença (prognóstico, características do tumor), do médico (conhecimentos limitados, aumento do tempo de consulta, presença de alguém na equipa médica do doente que irá abordar o tema com ele) e com fatores relacionados com as técnicas de PF em si (taxas de sucesso, questões éticas ou falta de centros especializados ou ligação a estes). Foi ainda questionado se conhecem algum Centro de Medicina da Reprodução na área e qual a sua relação com estes especialistas.

### Atitudes e perceções acerca da preservação da fertilidade

Neste ponto os oncologistas deviam indicar um limite de idade superior para o aconselhamento da PF em ambos os sexos. Foi ainda inquirido quais os fatores que na opinião dos mesmos influenciavam a importância que os doentes davam à preservação da sua fertilidade (religião, situação económica, ambiente sociocultural, sexo e escolaridade).

### Preservação da fertilidade em doentes menores

Estas questões pretendiam avaliar os conhecimentos e frequência de contato dos oncologistas com as técnicas de PF disponíveis para o doente menor de idade, e se consideravam que esta devia ser oferecida a este grupo etário.

### Procedimentos e divulgação

O questionário foi criado na plataforma Google Forms®, com o objetivo de facilitar a divulgação do mesmo. No período de 1 de abril a 31 de maio de 2015 foi possível aos oncologistas portugueses responderem ao questionário e fazerem alterações nas suas respostas após este ter sido submetido. Cada endereço de correio eletrónico podia apenas preencher o questionário uma vez, para impedir a duplicação dos dados. Todo o procedimento foi anonimizado, ficando apenas gravados a data e hora de resposta.

Com o apoio da Sociedade Portuguesa de Oncologia (SPO) foi feita a divulgação do questionário a alguns dos seus sócios, 339 oncologistas e outros clínicos da área. Era objetivo deste estudo recolher as opiniões de 120 oncologistas, uma fração de 35% do total, número que nos pareceu ser suficiente para criar uma estimativa das atitudes e práticas da população de oncologistas do país.

Para aumentar o número de participantes, foi feita uma tentativa de contato com todos os diretores de serviço dos 30 hospitais presentes na Rede de Referência Hospitalar em Oncologia da Direção Geral de Saúde<sup>32</sup>. Foram contactados 20 clínicos, que aceitaram reencaminhar uma mensagem de e-mail explicativa da investigação, com uma hiperligação para o inquérito aos oncologistas no seu serviço. Contudo, até à data de término da investigação, foram reunidas apenas 35 respostas.

### Análise estatística

Foi feita uma primeira análise descritiva dos dados. Em seguida foram utilizados os testes de  $\chi^2$  e de Fisher (se adequado) para identificar possíveis associações entre duas variáveis. Quando necessário foram agrupadas opções de resposta (por exemplo, “Nunca e Raramente” ou “Concordo” e “Concordo plenamente”).

A análise estatística foi feita usando-se o programa SPSS versão 22.

## Resultados

Informação geral do médico e doentes.

As características demográficas dos participantes estão descritas na **Tabela II**.

### Conhecimento das opções de Preservação da Fertilidade

A criopreservação de espermatozoides e a criopreservação de ovócitos são as técnicas de PF mais conhecidas pelos oncologistas, 85,3% e 70,6% deles afirmaram conhecer completamente ou saber o básico sobre estas técnicas, como se pode observar na **Tabela III**. A criopreservação de tecido testicular é a menos conhecida já que 1/4 dos inquiridos desconhecem completamente o procedimento.

No que toca à frequência de contato com doentes que utilizaram ou estão a utilizar procedimentos de PF, 76,5% e 55,9% dos oncologistas nunca encontraram um doente que tivesse utilizado a criopreservação de tecido testicular ou a de embriões.

Tabela II. Características demográficas dos participantes.	
Variável demográfica	Número de participantes (N = 35)
<b>Sexo</b>	
Masculino	11
Feminino	24
<b>Idade</b>	
< 40	18
≥ 40	17
<b>Tem filhos?</b>	
Sim	20
Não	14
Prefiro não responder	1
<b>Experiência pessoal com cancro</b>	
Sim	26
Não	8
<b>Qualificações do clínico</b>	
Interno da Especialidade de Oncologia	7
Especialista em Oncologia há 5 anos ou menos	10
Especialista em Oncologia há mais de 5 anos	18
<b>Organização geográfica</b>	
Norte	17
Centro	7
Sul	11
<b>Grupo etário da maioria dos doentes tratados</b>	
< 18	1
18-44	1
45+	33

ões, respetivamente. Os contatos com a criopreservação de esperma e de ovócitos foram os mais comuns, mas ainda baixos (20,0% e 8,6%).

Noventa e sete por cento dos oncologistas (34 em 35) afirmam que o tema da Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos deve ser alvo de maior atenção.

### Práticas correntes

A análise dos questionários revelou que para mais de metade dos oncologistas participantes avaliar com o doente a importância da sua fertilidade futura e discutir o impacto gonadotóxico das terapêuticas do cancro é uma prática comum. Vinte e quatro dos 35 oncologistas entrevistados afirmaram ter em

consideração os desejos do doente quando elaboravam o seu plano terapêutico. No que toca à entrega de informação escrita sobre o tema, 24 dos 35 respondentes referiram nunca ter fornecido este tipo de informação, ou tê-lo feito raramente. Finalmente, mais de metade dos oncologistas disseram consultar os colegas de Medicina da Reprodução quando necessário e 71,4% afirmaram que se adequado referenciarão os seus doentes a estes especialistas (**Tabela IV**).

Denotou-se uma tendência no sexo masculino de consultarem menos os colegas da Medicina da Reprodução ( $p < 0,01$ ) e 15 de 34 clínicos referiram nunca ter reencaminhado um doente. Dos restantes, 12 disseram ter reencaminhado no total menos de 5% dos seus doentes no último ano, e sete reencaminharam entre 10 e 25%.

**Tabela III. Conhecimentos das opções de preservação da fertilidade.**

	Desconheço completamente		Já ouvi falar, mas sei pouco sobre a técnica		Sei o básico		Conheço completamente		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Criopreservação de tecido do ovário	4	11,4	14	40	14	40	3	8,6	35
Criopreservação de ovócitos	2	5,9	8	23,5	20	58,6	4	11,8	34
Fertilização in vitro com criopreservação de embriões	2	5,9	16	47,1	13	38,2	3	8,8	34
Criopreservação de esperma	0	0,0	5	14,3	20	57,1	10	28,6	35
Criopreservação de tecido testicular	9	25,7	14	40	8	22,9	4	11,4	35

**Tabela IV. Práticas correntes.**

	N	%
<b>Verifico com o doente quão importante a sua fertilidade futura é para ele</b>		
Nunca/ Raramente	5	14,3
Por vezes/ Com frequência	12	34,3
Muita frequência/ Sempre	18	51,4
<b>Discuto o impacto que a condição do meu doente ou o seu tratamento pode vir a ter sobre a sua fertilidade</b>		
Nunca/ Raramente	3	8,8
Por vezes/ Com frequência	12	35,3
Muita frequência/ Sempre	19	55,9
<b>Quando elaboro o plano de tratamento do meu doente tenho em consideração os seus desejos sobre a fertilidade futura</b>		
Nunca/ Raramente	1	2,9
Por vezes/ Com frequência	10	28,6
Muita frequência/ Sempre	24	68,6
<b>Providencio aos meus doentes informação escrita sobre a PF</b>		
Nunca/ Raramente	30	85,7
Por vezes/ Com frequência	3	8,6
Muita frequência/ Sempre	2	5,7
<b>Quando necessário consulto os meus colegas especialistas em Medicina da Reprodução</b>		
Nunca/ Raramente	4	11,4
Por vezes/ Com frequência	13	37,1
Muita frequência/ Sempre	18	51,4
<b>Se necessário referencio os meus doentes a um especialista em Medicina da Reprodução</b>		
Nunca/ Raramente	3	8,6
Por vezes/ Com frequência	7	20,0
Muita frequência/ Sempre	25	71,4

Os oncologistas que forneceram informação escrita aos seus doentes referiram que esta foi fornecida pelo hospital. Dezanove oncologistas afirmaram ter consultado *Guidelines* sobre o tema da Preservação da Fertilidade antes de aconselharem os seus doentes; as *guidelines* mais usadas foram as da Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução, do hospital e da *European Society of Medical Oncology (ESMO)*.

### Barreiras ao aconselhamento de técnicas de preservação da fertilidade

O prognóstico e o estadió tumoral avançado são muito importantes para 82,9% e 71,4% dos oncologistas, na sua decisão de abordar o tema da PF com o seu doente. Outros fatores também muito considerados são a decisão do doente em discutir o assunto, a sua capacidade de suportar os custos das terapêuticas e questões éticas e legais relacionadas com a PF (neste ponto nota-se uma tendência no sexo masculino de lhe atribuir maior importância ( $p < 0,01$ )). Os fatores menos relevantes nesta decisão são a sexualidade e estado civil do doente e o aumento no tempo de consulta. A **Tabela V** resume a relevância dada a cada barreira.

No que diz respeito aos Centros de Medicina de Reprodução, 26 oncologistas (74,3%) disseram existir pelo menos um Centro

no seu hospital ou cidade. Um questionado afirmou não saber onde ficava o Centro mais próximo e os restantes oito referiram que este se encontrava a mais de 50 ou 100 quilómetros do seu local de trabalho. Vinte e dois oncologistas entrevistados disseram ter uma relação boa ou muito boa com os clínicos do Centro de Medicina de Reprodução mais próximo; três afirmaram ter contactado um centro no passado e não ter recebido a informação ou apoio que procuravam; finalmente, 10 oncologistas não tiveram até à data necessidade de estabelecer um contato.

### Atitudes e perceções acerca da preservação da fertilidade

A maior parte dos oncologistas entrevistados (48,4%), considera 40 anos o limite superior de idade para o qual o aconselhamento de PF é relevante numa mulher. Contudo, uma proporção significativa (32,3%) opina que este limite surge aos 45 anos. No aconselhamento de PF no homem, o limite de idade aumenta e as opiniões variam: a maior proporção de oncologistas (11 em 29) propõe que este limite se situe nos 50 anos. Quatro oncologistas escolheram os 45 anos, seis os 40 anos. A proporção de oncologistas que sugeriu que este limite seria acima dos 55 anos ou não existente foi também considerável – oito em 29 respondentes.

Tabela V. Nível de importância atribuída a algumas barreiras à discussão da Preservação da Fertilidade.

Barreira	Relevância dada pelo oncologista					
	Não tem importância		Tem alguma importância		É muito importante	
	N	%	N	%	N	%
Baixas taxas de sucesso das técnicas de preservação da fertilidade	12	35,3	14	41,2	8	23,5
O doente não quer discutir a preservação da fertilidade	2	5,7	14	40,0	19	54,3
Questões éticas e legais (como a utilização póstuma de gâmetas e embriões)	7	20,0	9	25,7	19	54,3
Pressão psicológica acrescida ao doente	5	14,3	14	40,0	16	45,7
Falta de centros de Medicina da Reprodução na área ou falta de ligação com estes	10	28,6	13	37,1	12	34,3
O doente é homossexual	21	60,0	11	31,4	3	8,6
O doente não pode suportar financeiramente os custos da preservação da fertilidade	8	22,9	11	31,4	16	45,7
O doente tem um mau prognóstico	2	5,7	4	11,4	29	82,9
O doente é solteiro	22	62,9	6	17,1	7	20,0
O doente tem um tumor hormonossensível	10	28,6	11	31,4	14	40,0
A doença está demasiado avançada para se atrasar o tratamento	2	5,7	8	22,9	25	71,4
O meu conhecimento limitado sobre as opções de preservação da fertilidade	13	37,1	19	54,3	3	8,6
Aumento no meu tempo de consulta	23	65,7	10	28,6	2	5,7
Alguém dentro do serviço de apoio ao meu doente vai discutir as opções de preservação da fertilidade com ele	13	38,2	7	20,6	14	41,2
O doente já tem filhos	8	23,5	18	52,9	8	23,5

Oitenta por cento dos oncologistas concordam que a preservação da fertilidade é um assunto de alta prioridade a ser discutido com o doente recém-diagnosticado, mas apenas 68,6% se sentem confortáveis a fazê-lo. A maioria (54,3%) concorda que o tratamento do cancro é mais importante do que a PF, sendo esta proporção maior no sexo masculino (90,9% vs. 37,5%;  $p < 0,05$ ). Setenta e sete por cento não estariam dispostos a aconselhar um tratamento para o cancro menos eficaz de forma a tentar preservar a fertilidade do seu doente. Relativamente às taxas de sucesso das opções de PF, 14,7% dos entrevistados concordam que estas ainda não são altas o suficiente para as tornar uma opção viável, enquanto a maioria (55,9%) discorda desta afirmação. A **Tabela VI** descreve as atitudes e perceções dos médicos.

Mais de 80% dos oncologistas opinam que o ambiente socio-cultural do seu doente tem influência na importância que este dá à preservação da sua fertilidade. O sexo também é um fator

importante para 71,4% dos entrevistados e 62,9% opinam que o sexo feminino mostra mais interesse neste tema. Contudo mais de 25% dos oncologistas acham que ambos os sexos dão a mesma importância à PF. No que toca à escolaridade, 68,6% responderam que seria importante, e que os doentes com o ensino superior ou secundário teriam mais interesse no tema (64,5% e 32,3%, respetivamente). Para 60% dos clínicos, a classe económica do doente é também importante, e os doentes de classe média a alta mostram-se mais preocupados. Finalmente, para 52,9% dos oncologistas a religião do doente influencia a importância que este dá ao tema da PF, mas para 47,1% dos clínicos, não (**Tabela VII**).

### Preservação da fertilidade em doentes menores

Tal como nos adultos, a criopreservação de esperma e a criopreservação de ovócitos são as técnicas de PF para o doente menor mais aconselhadas pelos oncologistas, embora estas

**Tabela VI. Atitudes e perceções**

	N	%
<b>A PF é para mim um assunto de alta prioridade para ser discutido com o meu doente recém-diagnosticado</b>		
Discordo	2	5,7
Sem opinião	5	14,3
Concordo	28	80,0
<b>O tratamento do cancro é mais importante do que a PF</b>		
Discordo	3	8,6
Sem opinião	13	37,1
Concordo	19	54,3
<b>Sinto-me confortável a discutir a PF com o meu doente</b>		
Discordo	7	20,0
Sem opinião	4	11,4
Concordo	24	68,6
<b>As taxas de sucesso das opções de PF ainda não são altas o suficiente para as tornar uma opção viável</b>		
Discordo	19	55,9
Sem opinião	10	29,4
Concordo	5	14,7
<b>Estou disposto a aconselhar um tratamento para o cancro menos eficaz de forma a tentar a PF do meu doente</b>		
Discordo	27	77,1
Sem opinião	7	20,0
Concordo	1	2,9

**Tabela VII - Fatores que influenciam a importância que o doente dá à preservação da sua fertilidade**

	Sim		Não		Total N
	N	%	N	%	
Sexo	25	71,4	10	28,6	35
Religião	18	52,9	16	47,1	34
Situação económica	21	60,0	14	40,0	35
Escolaridade	24	68,6	11	31,4	35
Ambiente sociocultural	29	82,9	6	17,1	35

frações sejam muito baixas (dois de 33 oncologistas aconselham a criopreservação de esperma com muita frequência e um de 33 frequentemente aconselha a criopreservação de ovócitos). As técnicas de criopreservação de tecido ovárico e testicular nunca ou raramente foram aconselhadas por mais de 85% dos oncologistas (87,9% e 93,9%, respetivamente).

Vinte e quatro de 30 oncologistas que têm contato com doentes menores acham que a PF deve ser oferecida a todos os doentes. Contudo, quatro oncologistas opinam que a PF no doente menor não é ética, que põe demasiada pressão sobre a criança ou que não é eficaz o suficiente para justificar submeter uma criança a esses procedimentos.

## Discussão e conclusão

É objetivo deste estudo obter uma ideia geral das atitudes e práticas dos oncologistas portugueses em relação ao doente oncológico em idade fértil. Até à data, nenhum estudo semelhante foi publicado em Portugal. Mesmo a nível mundial, estes estudos são raros. Note-se que apenas se obtiveram 35 respostas ao questionário, o que limita grandemente a validade dos resultados.

A maioria dos entrevistados tem já presente na sua prática clínica a abordagem da temática da PF com o doente em idade fértil, tem em consideração os seus desejos e sabe a quem o referenciar caso seja necessário, mostrando-se disponível para o fazer. No entanto, a frequência de contato com os procedimentos de PF foi extremamente baixa, o que pode significar que embora os oncologistas comecem já a ter noção da importância de abordar este tema, o passo seguinte – a Referenciação a um Centro de Medicina da Reprodução – não está ainda enraizado na sua prática diária. Esta conclusão está de acordo com o cenário mais global: na investigação piloto desta temática, realizada nos Estados Unidos da América (EUA) em 2009, concluiu-se que, tal como em Portugal, apesar de os oncologistas reconhecerem a importância da discussão dos riscos de infertilidade, muitos não o fazem rotineiramente. Tal como no nosso país, as razões para esta atitude incluem o prognóstico reservado e a necessidade emergente de iniciar as terapêuticas para o cancro<sup>33</sup>.

Embora os conhecimentos teóricos dos oncologistas portugueses acerca dos procedimentos de PF sejam ainda baixos (mais de metade não conhece a criopreservação de tecido do ovário, de testículo ou de embriões), são superiores aos demonstrados no Reino Unido. Comparativamente com os clínicos deste país, 85,3% vs. 64% conhecem ou conhecem completamente a criopreservação de esperma e 51% vs. 82% desconhecem ou desconhecem completamente a criopreservação de tecido do ovário<sup>31</sup>.

É raro os oncologistas portugueses fornecerem informação escrita ao seu doente e fazem-no menos frequentemente do que os do Reino Unido e dos EUA (31% vs. 38% e 40% respetivamente)<sup>31,34</sup>. Atendendo ao fato de o tratamento do cancro e a PF serem feitos por equipas distintas, em ambientes distintos, torna-se necessária a existência e divulgação de materiais educacionais sobre a PF, para que o doente possa perceber o que lhe pode ser oferecido e, se assim pretender, ser referenciado

para um centro de Medicina da Reprodução para melhor esclarecimento e decisão. A não entrega de informação escrita ao doente pode estar relacionada com a falta de um documento acessível ao clínico e ao doente, ou à dificuldade em encontrar esta informação, mas deve ser um assunto premente, pois pode constituir no futuro matéria de preocupação jurídica.

Atendendo ao fato de a maioria dos oncologistas deste estudo achar que o tema da PF deve ser alvo de maior atenção, surge a necessidade da realização de ações de formação dirigidas à abordagem ao doente em idade fértil, com o objetivo de divulgação de conhecimentos e na assessoria ao doente na tomada consciente de decisões. A criação de uma rede de referenciação entre as especialidades de Oncologia e Medicina da Reprodução poderia levar à diminuição do atraso no início dos tratamentos do cancro, para realização da PF, e ao aumento do número de doentes que optariam por fazê-lo<sup>34</sup>.

Como já referido, a principal limitação deste estudo foi o baixo número de participantes, o que faz com que as conclusões possam não ser representativas do cenário português. Além disso, é possível que os oncologistas com maior interesse no tema em questão se tenham sentido mais inclinados a responder ao inquérito, o que afeta a generalização dos resultados.

Do exposto torna-se evidente a importância da insistência na divulgação e na instituição da PF no doente oncológico em idade fértil, e a mais-valia deste trabalho ao denunciar a parca motivação da generalidade dos clínicos face a assunto de tão grande relevância.

## Agradecimentos

À Sociedade Portuguesa de Oncologia, pelo apoio na divulgação do questionário.

## Bibliografia

1. UK CR. Cancer incidence statistics. 2014. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/incidence/>
2. De Angelis R, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 - a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:23-34.
3. Silva ALB da & Vilodre LCF. Avaliação da reserva ovariana: métodos atuais. *Femina.* 2009;37:149-54.
4. Peccatori FA, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013. doi:10.1093/annonc/mdt199.
5. Meistrich M L. Male Gonadal Toxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:261-6.
6. Reinmuth S, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy in childhood on fertility in adulthood: the FeCt-survey of childhood cancer survivors in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139:2071-8.
7. Andres MM & Wallace WHB. Practical and ethical issues for fertility preservation for children and young people with cancer. *Paediatr Child Health.* 2010;20:135-42.

8. Epstein RJ. Drug-induced DNA damage and tumor chemosensitivity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1990;8:2062-84.
9. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. *Publ. online* 07 Oct. 2002. Doi: 101038sjbmt1703651.
10. Wallace WHB, Anderson RA & Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005;6:209-18.
11. Bruin MLD, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;111:101-8.
12. Green DM, et al. Ovarian Failure and Reproductive Outcomes After Childhood Cancer Treatment: Results From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2374-81.
13. Bath LE, Anderson RA, Critchley HOD, Kelnar CJH & Wallace WHB. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum Reprod*. 2001;16:1838-44.
14. Wallace WHB, Thomson AB & Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18:117-21.
15. Lushbaugh CC & Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer*. 1976;37:1111-25.
16. Bath LE, et al. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:1265-72.
17. Wallace WH, Shalet SM, Hendry JH, Morris-Jones PH & Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol*. 1989;62:995-8.
18. Partridge AH, et al. Web-Based Survey of Fertility Issues in Young Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:4174-83.
19. Loren AW, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500-10.
20. Yu L, et al., "Knowledge Attitudes and Intentions toward Fertility Awareness and Oocyte Cryopreservation among Obstetrics and Gynaecology Resident Physicians."
21. Murphy D, et al. Why Healthcare Providers Should Focus on the Fertility of AYA Cancer Survivors: It's Not Too Late! *Front Oncol*. 2013;3.
22. Adams E, Hill E & Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: a national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitudes. *Br J Cancer*. 2013;108:1602-15.
23. Nunes JM, et al. Rede de Referência Hospitalar de Oncologia. Direção-Geral da Saúde, 2002. Available at: <http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/REDE%20DE%20REFERENCIA%C3%87%C3%83O%20DE%20ONCOLOGIA.pdf>
24. Forman EJ, Anders CK & Behera MA. Pilot Survey of Oncologists Regarding Treatment-Related Infertility and Fertility Preservation in Female Cancer Patients. *J Reprod Med*. 2009;54:203-7.
25. Quinn GPV, Malo ST, Reinecke T, Bower J, Albrecht B, Clayman T, Marla L. Oncologists' use of patient educational materials about cancer and fertility preservation. *Psychooncology*. 2012;21:1244-9.
26. Sheth KR, et al. Improved Fertility Preservation Care for Male Patients With Cancer After Establishment of Formalized Oncofertility Program. *J Urol*. 2012;187:979-86.
27. Horne G, et al. Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: Case report. *Hum Reprod*. 2004;19:1448-9.
28. Shah DK, Goldman E & Fisseha S. Medical, ethical, and legal considerations in fertility preservation. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;115:11-5.
29. Noyes N, Porcu E & Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009;18:769-76.
29. Cardozo ER, et al. Ovarian stimulation and *in vitro* fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age matched controls: a 17-year experience. *J Assist Reprod Genet*. 2015;1-10. doi: 10.1007/s10815-015-0428-z.
31. Gerber B, et al. Effect of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist on Ovarian Function After Modern Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: The GBG 37 ZORO Study. *J Clin Oncol*. 2011;29:2334-41.
32. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M & Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2009;91:694-7.
33. Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA & Goldberg JM. Ovarian function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril*. 2004;81:243-57.
34. Freitas C, Brazão K, Farinha Â, Vieira J & Ferreira M. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NA MULHER COM DOENÇA ONCOLÓGICA. (Portuguese). *Fertil Preserv Women Oncol Dis Engl*. 2011;24:881