

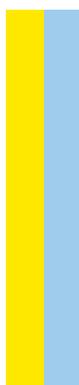
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

OS DESAFIOS DA ONCOFERTILIDADE: O CONTEXTO PORTUGUÊS

Gustavo Nuno Paiva Oliveira Monteiro

M

2019





ARTIGO ORIGINAL
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**OS DESAFIOS DA ONCOFERTILIDADE:
O CONTEXTO PORTUGUÊS**

GUSTAVO NUNO PAIVA OLIVEIRA MONTEIRO

gustavonpmonteiro@gmail.com

ORIENTADORA: DRA. NOÉMIA AFONSO

Assistente Hospitalar Graduada de Oncologia Médica

Serviço de Oncologia Médica — Centro Hospitalar do Porto EPE, Porto, Portugal

Professora Auxiliar Convidada de Oncologia Médica no Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

COORIENTADOR: PROF. DR. ANTÓNIO ARAÚJO

Assistente Hospitalar Graduado Sénior de Oncologia Médica

Serviço de Oncologia Médica — Centro Hospitalar do Porto EPE, Porto, Portugal

Prof. Catedrático Convidado de Medicina no Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

AFILIAÇÃO: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto, junho de 2019

Porto, 6 de junho de 2019

Gustavo Nuno Paiva Oliveira Monteiro

Autor: Gustavo Nuno Paiva Oliveira Monteiro

Noémia Afonso

Orientadora: ~~Dr.~~ Noémia Afonso

António Araújo
Coorientador: Prof. Dr. António Araújo

ESTA DISSERTAÇÃO ENCONTRA-SE EM PROCESSO DE APROVAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO, SOB O FORMATO DE ARTIGO CIENTÍFICO, NA REVISTA PORTUGUESA DE ONCOLOGIA.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Noémia Afonso e ao Prof. Dr. António Araújo por todo o apoio, esclarecimentos e sugestões que permitiram levar este projeto a bom porto.

À Dra. Isa Peixoto, por toda a dedicação e ensinamentos que pude contar ao longo da elaboração deste trabalho.

À Dra. Márcia Barreiro, Dra. Sueli Pinelo e à Dra. Eduarda Felgueira pela contribuição extremamente enriquecedora a esta tese.

Aos meus pais e irmãos por todo o suporte que me deram não só neste ano, mas ao longo de todo o meu percurso.

À Marta, por toda a dedicação e inspiração que me deu e por sempre me incentivar a fazer mais e melhor.

Aos meus amigos, pela força e incentivo, em especial à Beatriz e à Diana, por serem as minhas companheiras de batalha.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O crescente número de casos de cancro diagnosticados em idades jovens e o efeito da doença e do tratamento antineoplásico na função reprodutora justificou o desenvolvimento da área da Oncofertilidade.

O presente estudo visa contextualizar o impacto na função reprodutora causado pela doença oncológica e pelos seus tratamentos, assim como os meios disponíveis para proteção ou preservação da fertilidade, especificamente em Portugal; averiguar a realidade dos centros com experiência em preservação da fertilidade no norte do país, relativa à referenciação de doentes oncológicos e à disponibilidade de tratamentos; avaliar a importância da fertilidade para os doentes oncológicos e a forma como a questão é abordada em consulta.

MATERIAL E MÉTODOS: A revisão bibliográfica teve por suporte a pesquisa na base de dados *PubMed/Medline*. Foram contactados dois centros de preservação de fertilidade e solicitada resposta a um questionário relativo ao seu funcionamento e às técnicas disponibilizadas. Foi desenhado um questionário e aplicado a uma amostra de doentes pré-menopáusicas, com diagnóstico de cancro da mama, com questões referentes à importância da preservação da sua fertilidade e à forma como a questão tinha sido abordada em âmbito de consulta. Os dados recolhidos foram posteriormente analisados através do *software* estatístico SPSS versão 25.

DISCUSSÃO: Em Portugal, a par das recomendações internacionais, já existem centros com capacidade para apoiar doentes oncológicos que desejam preservar a sua fertilidade. Na amostra de doentes avaliada verificou-se que a importância da fertilidade é maior para doentes mais jovens e/ou ainda sem filhos. A discussão do assunto com o médico é mais frequente em estadios mais precoces e em doentes mais jovens, contudo apenas ocorreu em cerca de 50% das questionadas. Destacase que somente um pequeno número de doentes estaria disposta a atrasar o início do tratamento da doença oncológica em prol da preservação da fertilidade.

CONCLUSÃO: A Oncofertilidade tem evoluído também em Portugal mas, apesar da disponibilização em centros de referência, o recurso a técnicas de preservação de fertilidade não parece estar ainda otimizado. Nomeadamente, a discussão precoce com a doente para decisão e orientação, de forma a minimizar o impacto no atraso do tratamento, não parece ocorrer por rotina. As limitações do estudo prendem-se com a restrição a um só centro hospitalar e a um número reduzido de doentes.

PALAVRAS CHAVE (validadas pelo *MeSh* do *Index Medicus*): *fertility preservation, medical oncology, communication in health, neoplasms.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: The growing number of cancer cases diagnosed at young ages and the effect of the disease and the antineoplastic treatment on the reproductive function justified the development of Oncofertility.

The present study aims to contextualize the impact on the reproductive function caused by oncological disease and its treatments, as well as the means available for protection or preservation of fertility, specifically in Portugal; to verify the reality of centers with experience in preserving fertility in the north of the country, regarding the referral of cancer patients and the availability of treatments; assess the importance of fertility for cancer patients and how the issue is addressed in consultation.

MATERIALS AND METHODS: Research was done using the *PubMed/Medline* databases. Two fertility preservation centers were contacted and requested to respond to a questionnaire regarding their functioning and the techniques available. A questionnaire was designed and applied to a sample of premenopausal women diagnosed with breast cancer, with questions regarding the importance of preserving their fertility and how the issue had been addressed in consultation. The collected data were later analyzed using the statistical software SPSS version 25.

DISCUSSION: In Portugal, alongside international recommendations, centers with capacity to support cancer patients who wish to preserve their fertility already exist. In the sample of breast cancer patients evaluated, the importance of fertility is greatest for younger and/or still childless patients. The discussion of the subject with the doctor is more frequent in earlier stages and in younger patients, however only occurred in about 50% of those questioned. It is emphasized that only a small number of patients would be willing to delay the start of cancer treatment for the sake of preservation of fertility.

CONCLUSION: Oncofertility has evolved in Portugal but, despite the availability in reference centers, the use of fertility preservation techniques doesn't seem to be optimized yet. In particular, early discussion with the patient for decision and guidance in order to minimize the impact on delayed treatment doesn't seem to occur routinely. The limitations of the present study are related to being confined to a single hospital center and to a small number of patients.

KEY WORDS: *fertility preservation, medical oncology, communication in health, neoplasms.*

LISTA DE ABREVIATURAS

AMH - Hormona anti mülleriana

CHUC - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

CHUP - Centro Hospitalar Universitário do Porto

CP - Criopreservação

CPMA - Centro de Procriação Medicamente Assistida

FIV - Fertilização *in vitro*

FSH - Hormona folículo estimulante

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofina

ICSI - Microinjeção intracitoplasmática de espermatozoides

IPO - Instituto Português de Oncologia

PF - Preservação da fertilidade

PMA - Procriação medicamente assistida

QT - Quimioterapia

RT - Radioterapia

SPH - Sociedade Portuguesa de Hematologia

SPMR - Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução

SPO - Sociedade Portuguesa de Oncologia

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	<i>i</i>
RESUMO.....	<i>ii</i>
LISTA DE ABREVIATURAS	<i>iv</i>
INTRODUÇÃO	1
MÉTODOS	2
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
Doente oncológico e fertilidade	3
Tipos de terapêutica oncológica e fertilidade	3
Cirurgia	3
Quimioterapia	4
Radioterapia	4
Hormonoterapia.....	5
Imunoterapia.....	5
A Oncofertilidade.....	5
A visão do doente	6
Abordagem pelo oncologista.....	6
Técnicas de proteção da fertilidade na mulher	8
Terapêuticas de supressão da função ovárica	8
Ooforopexia	9
Cirurgia ginecológica conservadora	9
Técnicas de preservação da fertilidade na mulher	9
Criopreservação de embriões	9
Criopreservação de ovócitos	10
Criopreservação de tecido ovárico.....	10
Maturação de ovócitos <i>in vitro</i>	11
Técnicas de preservação da fertilidade no homem	11
Criopreservação de espermatozoides	11
Criopreservação de tecido testicular	11
Técnicas de proteção da fertilidade no homem	12
Cirurgia conservadora	12
Proteção gonadal	12
Outras soluções	12
PRESERVAÇÃO DE FERTILIDADE EM DOENTES ONCOLÓGICOS: A EXPERIÊNCIA DE DOIS CENTROS DO NORTE DE PORTUGAL.....	14

FERTILIDADE APÓS O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ONCOLÓGICA: A VISÃO DO DOENTE – ESTUDO PILOTO

Resultados	16
Discussão dos Resultados.....	17
CONCLUSÃO	20
ANEXOS.....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas verificou-se um aumento da sobrevivência na generalidade das doenças oncológicas para o que contribuíram múltiplos fatores, destacando-se a implementação de programas de rastreio, melhoria do diagnóstico e avanços no tratamento. No caso específico do cancro de mama, a neoplasia mais frequente no sexo feminino nos países desenvolvidos, a taxa de sobrevivência aos 5 anos após o diagnóstico em Portugal é superior a 80%, uma posição favorável comparativamente aos restantes países da Europa.^{1,2}

O aumento da esperança de vida dos doentes oncológicos não cursou com uma diminuição da agressividade dos tratamentos, especificamente nos seus efeitos adversos, mas vários meios foram desenvolvidos para os reduzir ou controlar. A interferência do tratamento oncológico na função reprodutiva do doente é expectável numa significativa percentagem de doentes.³ Todavia, não só as terapêuticas oncológicas têm consequências negativas na fertilidade dos doentes. Algumas neoplasias, como por exemplo o Linfoma de *Hodgkin* e neoplasias testiculares, têm efeitos negativos na fertilidade por si só.^{4,5} Na globalidade, o cancro é mais predominante nas faixas etárias mais elevadas, no entanto tem vindo a aumentar a incidência em idades jovens. Este facto, associado à atual tendência social de adiar o nascimento do primeiro filho, levou ao aumento do número de doentes cujo futuro reprodutivo se encontra em risco.^{6,7} Tendo isto em conta, justifica-se a presente dissertação sobre a doença oncológica e a fertilidade, inserida no contexto português.

Especificamente, as doentes do sexo feminino com diagnóstico de cancro de mama são um desafio maior pelas taxas de diagnóstico elevadas e sobrevivência longa, com taxas de preservação da fertilidade mais baixas nestas comparativamente a doentes do sexo masculino.^{8,9}

Posto isto, objetiva-se uma avaliação global desta temática, com revisão da literatura e legislação, e um aprofundamento desta realidade em Portugal, explorando informações disponibilizadas por dois centros do norte do país sobre a referência e as técnicas disponíveis. Além disso, pretende-se obter a visão dos doentes relativamente à preservação da fertilidade aquando do diagnóstico, para apurar qual o papel da fertilidade na qualidade de vida destes, através do estudo de uma população piloto, com mulheres em idade fértil diagnosticadas com cancro de mama.

MÉTODOS

A revisão bibliográfica utilizada para a realização do presente trabalho teve suporte numa pesquisa na base de dados *PubMed/Medline*, usando como palavras-chave os seguintes termos validados pelo *MeSh (Medical Subject Headings)* do *Index Medicus*: “*fertility preservation*”, “*medical oncology*”, “*communication in health*”, “*neoplasms*”. A data de publicação dos artigos incluídos diz respeito ao período compreendido entre 2003 e 2018. Foram selecionados, preferencialmente, estudos originais em humanos, publicados em inglês e português.

Reviu-se a legislação portuguesa relativa à preservação da fertilidade, especificamente em doentes oncológicos. Contactaram-se as responsáveis das Unidades de preservação da fertilidade de Vila Nova de Gaia e do Centro Materno Infantil do Norte, de maneira a responder a questões relacionadas com o seu funcionamento e as técnicas disponibilizadas (Figura 1).

Foi aplicado um questionário (Figura 2), especialmente desenvolvido para este estudo, a 32 doentes do sexo feminino, pré-menopáusicas, com diagnóstico de cancro da mama, com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos, que recorreram à consulta de Oncologia Médica no CHUP, entre março e maio de 2019. Este questionário e um consentimento informado (Figura 3) foram submetidos à aprovação para a Comissão de Ética e ao Departamento de Ensino, Formação e Investigação, com parecer favorável (Figura 4). Nestes questionários foram inquiridos a idade, estado civil, se têm ou ainda desejam ter filhos e questões relacionadas com a preservação da fertilidade (a importância da fertilidade, se foi discutida a possibilidade de se submeter a este tipo de técnicas e se ponderariam aceitá-las, mesmo que fosse necessário atrasar a terapêutica oncológica).

Os dados recolhidos foram introduzidos numa base de dados, utilizando o *software* estatístico SPSS versão 25, para análise descritiva de dados e comparação de variáveis. Foram consideradas diferenças estatisticamente significativas, para variáveis categóricas comparadas pelo teste de qui-quadrado, se valores de $p < 0.05$.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

DOENTE ONCOLÓGICO E FERTILIDADE

O potencial gonadotóxico das terapêuticas oncológicas, cada vez mais eficientes no controlo da doença e possibilitando sobrevivência mais longa, leva a uma deterioração exponencial da função reprodutiva dos sobreviventes de cancro.¹⁰ Diversos estudos demonstraram que a probabilidade de conceber um filho é menor nestes doentes, tanto no sexo masculino, como no feminino. Porém, esta associação não é linear, mas sim influenciada por uma multiplicidade de fatores, relacionadas com o doente e com a doença, para além do tratamento.^{11,12}

Em 2006, a *American Society of Clinical Oncology* estabeleceu *guidelines*, com a última atualização em 2018, para a orientação de doentes oncológicos em idade fértil, com a criação de ferramentas de cálculo de risco de infertilidade, tendo em conta diversas variáveis, incluindo, o tipo de cancro e o esquema de tratamento.^{3,13-15}

Os tratamentos oncológicos com potencial gonadotóxico podem afetar a fertilidade de várias formas: diretamente – gonadotoxicidade direta – por lesão ou depleção do epitélio seminífero ou do ovário; indiretamente – gonadotoxicidade indireta – causando insuficiência hormonal, através do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas; ou, ainda, por alterações funcionais, uterinas na mulher, ejacutória ou erétil no homem.^{13,14}

Estas consequências podem ser permanentes, transitórias ou mesmo manifestarem-se tardiamente relativamente ao término do tratamento, especificamente no caso da mulher, com falência ovárica prematura.¹⁴

TIPOS DE TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA E FERTILIDADE

CIRURGIA

O local da cirurgia parece ser o fator mais preditor da afeção da fertilidade, pois uma amputação do pénis ou após prostatectomia por carcinoma da próstata, no caso do homem, ou uma histerectomia total ou ooforectomia em caso de neoplasias específicas destes órgãos, no caso da mulher, condicionam a fertilidade de forma permanente. Outros procedimentos cirúrgicos noutros locais podem também afetar a capacidade reprodutora. É relevante que, caso seja exequível e sem comprometer a eficácia do tratamento da neoplasia, se opte pela cirurgia conservadora, no sentido de preservar a função reprodutora.¹⁶

QUIMIOTERAPIA

Vários estudos demonstraram que a QT pode condicionar danos ao nível das gónadas. Contudo, esta associação é normalmente dose-dependente e variável consoante os fármacos usados.¹⁷⁻¹⁹ Existem, no entanto, diferenças significativas nos diferentes sexos. Especificamente os homens parecem ser mais suscetíveis aos agentes alquilantes do que as mulheres, no que se refere à ocorrência de infertilidade após tratamento.¹⁷

A QT pode causar lesões no epitélio seminífero e diminuição dos níveis de testosterona, ao provocar danos nas células de *Leydig*, nos homens¹⁷; enquanto que nas mulheres, especificamente a ciclofosfamida e a procarbazina têm efeitos a nível da perda da reserva ovárica e podem causar lesões no estroma ovárico.¹⁹

RADIOTERAPIA

Os efeitos nefastos da RT na função reprodutora dos doentes oncológicos estão também comprovados, no caso da radiação incidir sobre órgãos envolvidos na fertilidade. Pode afetar diretamente as gónadas ou causar dano na hipófise e/ou hipotálamo, dependendo de fatores como a dose e o esquema de fracionamento, mas sobretudo do campo de irradiação.^{17,18,20} Porém, não só o que está dentro do campo de irradiação está sob risco, uma vez que as regiões próximas podem ser afetadas por exposição a radiação dispersa.¹⁶

Na mulher, a idade à data da exposição e, conseqüentemente, a reserva ovárica, parecem ser fatores preditivos dos potenciais efeitos da RT, isto porque em doentes de idade mais avançada e, portanto com menos folículos, o risco de falência ovárica permanente é maior. Além disso, a exposição a radiação pélvica pode causar fibrose do útero, perda de lubrificação e estenose vaginal, entre outros, o que afetará também a capacidade reprodutiva.^{16,21}

No homem, as células de *Leydig* apresentam variação da sua radiosensibilidade consoante a idade, sendo que antes da puberdade são mais sensíveis do que após, o que condiciona a preservação ou não da sua função. Contudo, a sensibilidade dos espermatozoides à radiação parece não ter qualquer relação com a idade, sendo estes sempre extremamente radiosensíveis, levando à perda da sua função durante o tratamento.¹⁶

HORMONOTERAPIA

A HT tem um papel importante na doente com cancro da mama, pois é utilizada no tratamento adjuvante dos tumores que apresentam expressão de recetores hormonais, o que acontece em cerca de 70% dos casos, sendo uma terapêutica que se prolonga por, pelo menos, 5 anos. O estudo POSITIVE (*Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer*), ainda em curso, avalia as consequências da interrupção da HT para a gravidez, sendo que os resultados têm sido significativamente favoráveis. (*in clinicaltrials.gov*: NCT02308085)

Já nos homens, esta terapia é mais usada como tratamento nos casos de cancro da próstata, que ocorrem, geralmente, em doentes mais idosos e implicam necessariamente a azoospermia.¹³

IMUNOTERAPIA

Visto tratar-se de uma opção terapêutica em constante evolução nos últimos anos, o seu efeito na fertilidade ainda está muito pouco documentado.¹³

A ONCOFERTILIDADE

Dado o corrente panorama epidemiológico, com o aumento da longevidade dos sobreviventes oncológicos cujo futuro reprodutivo se encontra em risco, houve a necessidade da criação de uma área transversal à medicina reprodutiva e à oncologia - a Oncofertilidade.^{22,23}

Sendo a preservação de fertilidade determinante na qualidade de vida dos sobreviventes de cancro, a Oncofertilidade veio abrir caminho para a solução organizada das questões associadas a esta problemática, integrando áreas como a sexologia, a pediatria, a psicologia e a bioética, para além da oncologia e da ginecologia.²³

Apesar do seu início datar de 1971, com a assinatura do *National Cancer Act* nos Estados Unidos da América, a Oncofertilidade apenas surge como área independente e organizada em 2006, não só com o objetivo de implementar a procura de opções de proteção e/ou preservação da fertilidade para os doentes com diagnóstico de cancro, mas também para auxiliar esses mesmos doentes na tomada de decisão relativa à preservação da fertilidade e ao método a utilizar, na preparação pré e pós-tratamento e a lidar com os fatores psicológicos associados a este momento de grande instabilidade emocional.²³

Ainda que seja uma área essencial e com grande utilidade para o doente oncológico, a Oncofertilidade levanta algumas questões tanto éticas como legais.^{23,24} Na prática clínica, trouxe sobretudo dúvidas relacionadas com a abordagem dos tratamentos de PF em ambiente de consulta. Nomeadamente a quem propor – em função da idade do doente? da orientação sexual? de já ter filhos ou não? da sobrevivência expectável pelo tipo e estadió do tumor? em função do risco de perda de função reprodutiva associada ao tratamento proposto? em que circunstância? qual o profissional responsável? como deve ser realizado o seguimento do doente?, entre outras questões. A necessidade de abordagem multidisciplinar envolvendo vários intervenientes e o estabelecimento de protocolos de atuação a nível local podem ser úteis na identificação de doentes para PF e na sua orientação.²⁵

A VISÃO DO DOENTE

Segundo o estudo “*Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer*”, o simples aconselhamento acerca dos riscos da terapêutica oncológica e da discussão de técnicas de PF apresenta um impacto importante na preservação da qualidade de vida. Trata-se de um período de elevada carga emocional para o doente e a fertilidade pode ser vista de maneiras diferentes, consoante diferentes contextos. No mesmo estudo verifica-se que mulheres mais novas têm maior probabilidade de preservar a sua fertilidade.²²

Relativamente ao sexo dos doentes, dado ser um processo mais fácil e rápido para o homem, estes realizam técnicas de PF mais frequentemente do que as mulheres, já que nestas o processo é bastante mais moroso e invasivo.²⁶

As doentes sem filhos dão mais importância a esta questão e são, mais frequentemente, as que tomam atitudes proactivas relativamente a técnicas de PF.²² Contudo, *Penrose et al.* (2011) verificaram que as doentes veem a fertilidade como uma parte de si e a sua perda como algo de difícil aceitação, mesmo aquelas que já têm filhos e que não desejam ter mais.²⁷

ABORDAGEM PELO ONCOLOGISTA

Idealmente, a conversa com o doente oncológico sobre a possibilidade de se tornar infértil devido às terapêuticas oncológicas e sobre as técnicas que dispõe para tentar preservar e/ou proteger a sua fertilidade deve ocorrer após a confirmação do seu diagnóstico e antes do início dos tratamentos, porque o

sucesso da técnica de PF depende da saúde reprodutiva do doente.^{25,28}

Segundo um estudo realizado por *Adams, Hill e Watson* (2013) foram identificadas diversas barreiras para a discussão de PF com os doentes, sendo as mais preponderantes: a falta de conhecimento acerca de técnicas de PF por parte do oncologista e a sua dificuldade de comunicação especificamente sobre este assunto, questões relacionadas com o doente, a restrição no tempo - especificamente pelo atraso no início da terapêutica -, e os custos associados aos tratamentos. Dentro das questões associadas ao doente, as barreiras para a discussão sobre PF inserem-se em questões sociodemográficas, como: idade, orientação sexual, estado civil e o facto de já possuírem filhos. Uma percentagem significativa de oncologistas afirmou que, no caso de o doente ser homossexual ou solteiro, é mais provável que não aborde este tópico na consulta.^{25,29,30}

Outras questões relacionadas com a neoplasia parecem influenciar esta abordagem, tais como: o pior prognóstico da doença, a necessidade urgente de iniciar terapêutica oncológica ou no caso de se tratar de uma neoplasia hormonosensível.²⁹

Segundo o estudo português, "*Portuguese oncologists' practices regarding female fertility preservation: Which barriers most relate to these practices?*", um dos obstáculos mais relevantes à abordagem desta temática em contexto de consulta é a falta de tempo. A falta de recursos humanos, o elevado número de doentes e, conseqüentemente, o grande número de consultas num curto espaço de tempo levam a que esta discussão seja muitas vezes negligenciada.²⁵ Além disso, muitas das vezes o médico tende a presumir que não é do interesse do doente, já que implica atraso da terapêutica oncológica e, portanto, estas não são sequer discutidas.³⁰

O custo associado também é um fator preponderante, não apenas na decisão de prosseguir com a PF, mas inclusivamente na sua abordagem em consulta. Em alguns países, as despesas relacionadas com técnicas de PF são do encargo dos doentes e, por vezes, a falta de seguro de saúde que cubra esses gastos mostra-se um agente condicionante. Contudo, em Portugal, segundo *Rashedi et al.* (2018), 69% destas despesas, tanto em consultas, como em exames médicos e técnicas, são cobertas pelo Sistema Nacional de Saúde, sendo, por isso, gratuitas. Excetuam-se certos fármacos de estimulação ovárica, cujo valor é da responsabilidade do doente e que pode ascender a centenas de euros.²⁴

O mesmo estudo português mostra que os conhecimentos e as capacidades de comunicação do próprio oncologista tendem a ser um obstáculo que diminui o

impacto, consoante a idade e experiência do médico; isto é, oncologistas mais novos tendem a ter maior dificuldade na abordagem deste tema e menos conhecimentos face a técnicas de PF. De maneira a contrariar estas dificuldades, têm vindo a desenvolver-se esforços por várias entidades nacionais, quer na criação de orientações, como as “Recomendações Clínicas para a Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico”, criadas em conjunto pela SPO, a SPMR e a SPH; quer na educação dos oncologistas sobre as diversas questões relativas à Oncofertilidade – desde o impacto da terapêutica oncológica, até às técnicas da sua preservação e/ou manutenção, na forma como identificar doentes candidatos a estas questões e como abordá-los em ambiente de consulta.^{25,30}

TÉCNICAS DE PROTEÇÃO DA FERTILIDADE NA MULHER

A percentagem de mulheres com patologia oncológica que passa por sintomas de falência ovárica é importante, e o desenvolvimento e implementação de técnicas de PF feminina permitiram a estas doentes manter o seu potencial reprodutivo. Atualmente, a equipa responsável pelo tratamento oncológico deve ter em conta diversos fatores na decisão de prosseguir com PF e na seleção da melhor técnica, como: o tipo de cancro e o seu estadio, o tipo de terapêutica oncológica a que estará exposta e o seu potencial gonadotóxico, e o estado de saúde da doente em geral.³¹

Já no âmbito da medicina reprodutiva, é recomendado o estudo imagiológico ovárico de maneira a avaliar se a doente é candidata a alguma técnica e qual a mais indicada e, posteriormente, uma avaliação da sua fertilidade, através da contagem de folículos antrais e do doseamento da AMH e/ou da FSH.³¹

Todas estas informações ajudam, não só na escolha da técnica, mas também a informar a doente sobre as taxas de sucesso e possíveis complicações, permitindo uma decisão informada e partilhada entre médico e doente.³¹

TERAPÊUTICAS DE SUPRESSÃO DA FUNÇÃO OVÁRICA

Visto que a percentagem de mulheres com patologia oncológica que apresenta sintomas de falência ovárica é bastante significativa, devido ao uso de agentes quimioterápicos, o uso de análogos da GnRH e outras formas de supressão ovárica na tentativa de proteger o potencial reprodutivo pode ser considerado.

O estudo POEMS (*Prevention of Early Menopause Study*), apesar de algumas falhas no seu desenvolvimento, relewa o papel destes fármacos na prevenção da

falência ovárica prematura associada à QT nas doentes com cancro de mama e com recetores hormonais negativos.³²

Contudo, deverá ser equacionado apenas em casos extremos ou de emergência, pois a eficácia destas terapêuticas é bastante contraditória, não havendo consenso na comunidade científica.^{13,33}

OOFOROPEXIA

Devido ao risco de insuficiência ovárica precoce com a exposição à radioterapia, a ooforopexia pode ser uma opção aquando da necessidade de irradiação pélvica. Este procedimento baseia-se em afastar cirurgicamente os ovários da zona irradiada. Contudo, não oferece garantia de eficácia absoluta, acarretando alguns riscos, como a migração dos ovários, quistos ou adesões peritoneais.³⁴

CIRURGIA GINECOLÓGICA CONSERVADORA

Nos casos de neoplasias ginecológicas com necessidade de intervenção cirúrgica, quando em vista a preservação do potencial reprodutivo, devem ter sempre em conta uma cirurgia o mais conservadora possível, não negligenciando o resultado oncológico, como é o caso da traquelectomia em doentes com cancro do colo do útero.¹³

TÉCNICAS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NA MULHER

CRIOPRESERVAÇÃO DE EMBRIÕES

A criopreservação de embriões é uma das técnicas mais estudadas e com maior suporte científico em termos de sucesso na PF.³¹

É necessária a estimulação ovárica através da administração de um antagonista de GnRH, que deve começar no segundo ou terceiro dia da fase menstrual e manter por 10 a 12 dias. Seguidamente, realiza-se a punção folicular com remoção de ovócitos, para posterior inseminação, por FIV ou por ICSI. A duração de todo o tratamento é de cerca de 14 dias, sendo que dois dias depois podem iniciar tratamentos de quimioterapia, caso sejam candidatas a tal.^{13,31}

Após estes procedimentos, os embriões são criopreservados e deverão ser usados quando a doente desejar, preferencialmente com o acordo do médico responsável.³¹

No entanto, esta técnica apresenta diversas limitações, como o facto de ter

de haver um companheiro para a fertilização e o facto dos embriões só poderem ser utilizados com o consentimento dos dois elementos do casal.¹³

Além disso, o Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida, em julho de 2015, devido a questões éticas relacionadas com os embriões que não serão utilizados, recomendou não utilizar esta técnica para este fim.¹³

CRIOPRESERVAÇÃO DE OVÓCITOS

É considerada pela Sociedade Americana de Medicina da Reprodução, desde 2012, uma técnica com eficácia comprovada, com taxas de sucesso superiores a 90%, não se verificando diferenças significativas com o recurso a ovócitos congelados comparativamente aos utilizados a fresco.³⁵

Esta técnica partilha os métodos de estimulação hormonal, referidos para a criopreservação de embriões, seguida de punção folicular para remoção de ovócitos, seguidamente criopreservados por congelação ultrarrápida – vitrificação – que se mostrou mais eficaz face à técnica de congelação lenta, sendo que esta se associou a menor taxa de sobrevivência celular e fecundação.^{31,35}

A criopreservação de ovócitos é um procedimento que mantém a autonomia reprodutiva da mulher, visto ser uma opção para mulheres independentemente de terem companheiro, e que, no caso de não terem, não desejam recorrer a um dador de esperma, pelo que não se associa ao conflito moral ou religioso ligado à criopreservação de embriões.³⁵

É de notar que a estimulação ovárica, necessária tanto a esta técnica como à de criopreservação de embriões, expõe a doente a níveis altos de estrogénios. No caso de se tratar de doente com cancro da mama existem protocolos que associam às gonadotrofinas um inibidor da aromatase – como o letrozol.³⁶

CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRIO

A criopreservação de tecido ovário é uma técnica ainda considerada experimental e que possui algumas desvantagens comparativamente às técnicas descritas anteriormente. A colheita de tecido ovário implica cirurgia e possui indicações mais restritas, pois só é recomendada para mulheres com menos de 37 anos, visto que após esta idade a reserva ovária está francamente diminuída, o que compromete a eficácia. É mandatório confirmar a ausência de metástases, através de análise histológica de uma amostra de tecido ovário. Contudo, tem a vantagem de não obrigar a adiamento da terapêutica oncológica.³⁴

Habitualmente, a extração do tecido é realizada por via laparoscópica, onde se retiram diversos fragmentos ou todo o ovário, através de ooforectomia unilateral, que seguidamente é criopreservado. Posteriormente, quando a mulher assim o desejar, o tecido é reimplantado. A reimplantação deve ocorrer após, pelo menos, dois anos da cessação dos tratamentos oncológicos, quando a probabilidade de recidiva é mais baixa, mas varia conforme a doença e os tratamentos em causa, pelo que deve ser considerada a opinião da equipa responsável.^{34,37}

MATURAÇÃO DE OVÓCITOS *IN VITRO*

A eficácia da técnica de maturação de ovócitos *in vitro* em doentes oncológicos é ainda pouco conhecida e, por isso, pouco utilizada. Consiste na remoção de ovócitos imaturos, ou seja, sem a estimulação ovárica prévia, evitando a elevação dos estrogénios. Após a sua colheita, os ovócitos são maturados *in vitro*, o que pode realizar-se antes ou após a sua criopreservação.³⁸

TÉCNICAS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NO HOMEM

CRIOPRESERVAÇÃO DE ESPERMATOZOIDES

A criopreservação de espermatozoides é uma técnica bem estabelecida e a mais utilizada no que toca à preservação do potencial reprodutivo do homem, sendo a recomendada tanto para rapazes pós-púberes, como para adultos. As taxas de sucesso em procedimentos de FIV e ICSI utilizando tanto espermatozoides criopreservados como frescos são equivalentes.^{39,40}

A sua recolha é realizada através da masturbação ou, na sua impossibilidade, como em casos de traumatismo, doença neurológica, entre outros, pode-se recorrer a eletroejaculação, vibroestimulação ou técnicas de biópsia testicular. Seguidamente são criopreservados, através da diluição com um criopreservante.

Posteriormente, aquando do desejo de uma gravidez, são utilizados em técnicas de PMA, como a FIV, ICSI ou a inseminação intrauterina (menos utilizada devido à qualidade menor dos espermatozoides criopreservados).⁴⁰

CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO TESTICULAR

Esta técnica consiste em biopsar tecido testicular e isolar espermatozoides para posteriormente utilizar em técnicas de PMA, à semelhança do que acontece

na criopreservação de espermatozoides. É uma opção nos doentes que não têm a capacidade de obter uma amostra de espermatozoides viável, como nos casos de doença neurológica ou em indivíduos pré-púberes. Esta técnica é das mais realizadas, sendo a mais comumente utilizada nos doentes em idade pediátrica.²⁴

TÉCNICAS DE PROTEÇÃO DA FERTILIDADE NO HOMEM

CIRURGIA CONSERVADORA

Em alguns casos de neoplasias testiculares, a cirurgia conservadora - orquidectomia parcial - pode ser uma opção, numa tentativa de preservar a espermatogénese. No caso de tumores bilaterais ou solitários, se o seu volume for inferior a 30% do volume testicular e os níveis de testosterona pré-operatórios normais, esta abordagem pode ser considerada.⁴¹

PROTEÇÃO GONADAL

Em doentes com necessidade de radioterapia, com possível irradiação das gónadas, como no caso da região pélvica ou abdominal, o uso de protetores blindados é o método utilizado na tentativa de proteger o potencial reprodutivo do homem.¹³

OUTRAS SOLUÇÕES

Além das técnicas de preservação e proteção da fertilidade já descritas, existem outras opções que não levantam questões médicas, como o atraso da terapêutica oncológica, a exposição a elevado nível de estrogénios, ou questões legais, como na preservação de embriões, e que são independentes do próprio doente.

Destacam-se a doação de gâmetas, a gestação de substituição e a adoção. No entanto, para estas também existem barreiras, quer morais, culturais e legais.

No caso da doação de gâmetas, em Portugal, podem recorrer à sua utilização para PMA, casais heterossexuais ou casais de mulheres, casados ou que vivam em condições semelhantes, tal como todas as mulheres, independentemente do estado civil e da orientação sexual, segundo a lei nº17/2016.

Relativamente à adoção, é uma prática já amplamente reconhecida e utilizada, sendo maioritariamente legal em todo o mundo. Em Portugal, a lei nº2/2016 dita que tanto casais heterossexuais como homossexuais podem adotar legalmente, desde que casados ou que vivam em união de facto.

Já a gestação de substituição, em Portugal, é legal segundo a lei nº25/2016, não podendo constituir um negócio e devendo ser gratuita e autorizada apenas em casos especiais, com comprovação da incapacidade da mulher engravidar ou na presença de situação clínica que a contraindique.

Todavia, devem ser também discutidas em contexto de consulta oncológica, na tentativa de providenciar todas as possibilidades ao doente de vir a ter filhos.

PRESERVAÇÃO DE FERTILIDADE EM DOENTES ONCOLÓGICOS: A EXPERIÊNCIA DE DOIS CENTROS DO NORTE DE PORTUGAL

Em Portugal, à semelhança do panorama internacional, verificam-se as mesmas preocupações relacionadas com a perda da função reprodutora associada ao diagnóstico e tratamento do cancro. Assim, foram desenvolvidas as Recomendações Clínicas nacionais, acima mencionadas, para o seguimento e aconselhamento destes doentes. Pretendem esclarecer questões relacionadas com a discussão em consulta, exposição das técnicas disponíveis, nomeadamente os centros de PF, e como referenciar os doentes para esses locais.¹³

Na prática, a maioria dos doentes é referenciada ao centro de PF pelo oncologista (da área cirúrgica ou médica), após a abordagem desta temática em contexto de consulta. Contudo, de forma menos frequente, os próprios doentes tomam a iniciativa de agendarem a sua consulta de medicina reprodutiva. Visto tratar-se de uma problemática muito sensível e que ocorre numa fase da vida particularmente conturbada, devido ao diagnóstico oncológico recente, é fortemente recomendado que seja disponibilizado apoio psicológico, não apenas na tomada de decisão, como ao longo de todo o processo.²⁴

A utilização de técnicas de PF é cada vez mais uma realidade em Portugal para doentes de ambos os sexos com diagnóstico de cancro.¹³ Contudo, só recentemente, a 22 de julho de 2015, foi publicada no Diário da República, a Resolução da Assembleia da República nº112/2015, que recomenda que se “assegure a preservação de gâmetas de doentes que correm risco de infertilidade devido a tratamentos oncológicos”. Contudo, segundo o Decreto-Lei nº319/86, promulgado em 1986, a recolha, manipulação e conservação de esperma para utilização em técnicas de procriação artificial humana está desde então legislada, porém não inerentemente associada à realidade do doente oncológico.

No Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Materno Infantil do Norte, sob a responsabilidade da Dra. Márcia Barreiro, a referenciação de doentes masculinos é realizada pelo oncologista/cirurgião/urologista ou outro médico, que entra em contato direto com o laboratório do CPMA para o agendamento imediato da realização da criopreservação dos gâmetas masculinos, o mais breve possível. Todo o processo deve demorar o mínimo de tempo possível, dependendo apenas da obtenção de análises serológicas.

No caso das doentes do sexo feminino é realizado o contato com a equipa clínica do CPMA para dar início ao processo de CP de gâmetas femininos.

Este centro dispõe de CP lenta de esperma (mais frequentemente utilizada) ou polpa testicular e de vitrificação de ovócitos.

Sendo um centro que apenas funciona desde 2010 e tendo em conta a idade jovem dos doentes oncológicos masculinos (idades entre 16 e 25 anos, com pretensão de gravidez em idades mais avançadas), as tentativas de gravidez são ainda poucas, existindo apenas um caso relatado. Quanto às doentes femininas, dado que a CP de ovócitos só se iniciou em 2017, ainda não há casos de gravidezes com sucesso. Em anexo, encontra-se uma tabela com a distribuição, por ano, dos doentes oncológicos que recorreram a este centro (Tabela I).

Durante o ano de 2019, 9 doentes oncológicos (2 do sexo feminino e 7 do masculino) recorreram ao CPMA para preservação da fertilidade.

Relativamente à Unidade de Medicina de Reprodução do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, sob a responsabilidade da Dra. Eduarda Felgueira (Diretora da Unidade de Medicina de Reprodução) e da Dra. Sueli Pinelo (responsável pela consulta de Oncofertilidade), a referenciação ocorre dentro dos mesmos trâmites, demorando em média 1 a 2 dias até ao início dos tratamentos. O maior número de doentes do sexo masculino é proveniente do próprio hospital e do sexo feminino proveniente do IPO do Porto.

Nesta unidade realizam-se diversas técnicas de PF, como a CP de esperma, polpa testicular, ovócitos, embriões e de tecido ovárico (em colaboração com o CHUC), sendo a CP de gâmetas a mais frequentemente utilizada em ambos os sexos.

Aproximadamente 50 doentes oncológicos recorrem a esta unidade por ano, sendo que desde 1997 até fevereiro de 2019, 143 já realizaram CP de espermatozoides e desde março de 2013, 109 mulheres realizaram CP de embriões/ovócitos. Contudo, ainda não há evidência concreta de uma taxa de sucesso, visto que a amostra de doentes que requisitaram material para tentar uma gravidez é muito reduzida.

FERTILIDADE APÓS O DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ONCOLÓGICA: A VISÃO DO DOENTE – ESTUDO PILOTO

RESULTADOS

O questionário, elaborado no contexto deste estudo, foi aplicado a 32 doentes. Tratava-se de uma amostra por conveniência de doentes do sexo feminino, pré-menopáusicas, observadas em ambiente de consulta de Oncologia médica no CHUP, entre março e maio de 2019, com cancro da mama, diagnosticado até aos 45 anos de idade.

A idade mediana ao diagnóstico era de 39 anos, variando entre os 25 e os 45 anos. Vinte e uma (65.6%) tinha idade igual ou inferior a 40 anos e 11 (34.4%) idade compreendida entre os 41 e os 45 anos.

Vinte e cinco doentes (78.1%) referiram ter um relacionamento estável (casamento ou equivalente), especificamente 85.7% das doentes com menos de 40 anos e 63.6% das doentes com idade superior. A maioria das doentes, 21 (65.6%), foi diagnosticada em estadio I e II e 11 (34.3%) doentes em estadio III (Tabela II).

Relativamente à constituição de família, 24 (75%) das doentes referiram já ter filhos à data do diagnóstico de cancro da mama e apenas 8 (25%) não tinha filhos. No grupo das doentes com menos de 40 anos (21 doentes), 16 já tinha filhos (76.2%) e no grupo após os 40 apenas 3 (27.3%) não tinham filhos.

Quando questionadas sobre a importância da fertilidade na sua vida/realização pessoal, 11 (34.4%) referiram ser pouco importante e as restantes importante ou muito importante, embora apenas 6 (18.8%) referiram ser muito importante (Tabela III). Relativamente às doentes que referiram ser pouco importante, 9 (81.8%) das doentes já tinha filhos e nenhuma referia querer ter mais filhos. Das 24 doentes que já tinham filhos, 15 (62.8%) consideravam importante/muito importante a fertilidade (Tabela IV). Das 12 mulheres que queriam ter mais filhos, todas elas reconhecem a importância da fertilidade, sendo inferior a percentagem de doentes que não querem mais filhos que reconhecem importância da fertilidade, (47.4%), tendo esta diferença significado estatístico ($p=0,004$) (Tabela V).

No grupo global, 12 doentes (37.5%) gostariam de ter um filho ou de ter mais filhos, especificamente 7 (58.3%) das doentes que já tinham filhos e 5 (62,5%) das que não tinham filhos antes do diagnóstico, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0.032$) (Tabela VI). Dentro das 24 que já têm

filhos, 17 (70,8%) não quer ter mais. Enquanto que, das 8 mulheres que não têm filhos, apenas 2 não os quer ter e 1 diz que não sabe.

Relativamente à discussão relativa ao recurso a PF previamente ao início do tratamento do cancro da mama, 16 (50%) das doentes referiram ter feito essa discussão. Verificou-se que a maioria das doentes que discutiram a possibilidade de PF, 14 (87.5%) tinham menos de 40 anos e apenas 2 (12.5%) mais de 40 anos, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p=0.016$). Por outro lado, não se verificou diferença significativa nesta abordagem relativamente ao estado civil da doente. Nas 16 doentes que referiram ter discutido a possibilidade de preservação da fertilidade a maioria (10) encontrava-se em estadio I e II, correspondendo a 62.5% (Tabela VII).

Um total de 12 doentes (37.5%) referiram considerar aceitar a proposta de preservação da fertilidade ou mesmo terão prosseguido com preservação da fertilidade, 16 (50%) doentes não aceitariam e 4 (12.5%) não sabe responder (Tabela VIII). Entre estas 12 doentes, 8 (66.7%) tinham menos de 40 anos e 4 (33.3%) mais de 40 anos. Relativamente à aceitação, 11 doentes (91.7%) encontrava-se em estadio I ou II e apenas 1 em estadio III, havendo diferença estatisticamente significativa ($p=0,028$) (Tabela IX).

Cinco (41.7%) das doentes que considerariam técnicas de PF ponderariam atrasar a terapêutica oncológica em prol da PF, com significado estatístico ($p=0,002$) (Tabela X) . Todas tinham menos de 40 anos, a maioria (80%) tinha um relacionamento estável, já tinha filhos e apresentava-se em estadio I ou II ao diagnóstico.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Na nossa amostra de 32 doentes verificou-se uma similaridade nos grupos até aos 40 anos e no com idade superior, entre a percentagem de doentes com relacionamento estável e na percentagem de doentes com filhos e sem filhos. Ou seja, dado o reconhecimento do atraso na constituição de vida familiar devemos reconhecer que uma percentagem importante de doentes com mais de 40 anos podem ainda estar interessadas em prosseguir com PF, que possibilite uma gravidez no futuro. Além disso, uma percentagem significativa de mulheres já com filhos, deseja ter mais, pelo que não podemos partir do princípio que “ter filhos” é critério para não propor PF.

Pelo que averiguamos, das doentes que consideraram “pouco importante” a

fertilidade, a maioria já tinham filhos e não desejavam ter mais, em contraste com um estudo de *Penrose et al.* (2011), que demonstrou que mesmo as doentes já com filhos e sem intenção de ter mais davam bastante importância à sua fertilidade, pois a sua perda afeta também a sua identidade enquanto mulher.²⁷

Por outro lado, a fertilidade mostrou-se particularmente importante nas doentes sem filhos e mesmo nas doentes já com filhos, mas que gostariam de ter mais. Segundo *Letourneau et al.* (2012), mulheres sem filhos têm maior probabilidade de reunirem esforços no sentido de preservar a sua fertilidade.²²

A discussão de PF após o diagnóstico verificou-se em apenas 50% das doentes, o que vai de encontro à investigação de *Letourneau et al.* (2012), na qual se verificou que 61% dos doentes teve esta discussão.²²

Como já está estabelecido, o prognóstico e o estadio da doença oncológica são fatores preponderantes na abordagem pelo oncologista de PF.²⁹ Neste estudo, verificamos que esta discussão é mais frequente em estadios mais precoces, contudo ocorre também em doentes jovens em estadio III, o que possivelmente se deve ao facto dos clínicos não o considerarem contraindicação para PF.

A idade das doentes, à semelhança do estudo de *Letourneau et al.* (2012), parece ser um fator indicativo na decisão de prosseguir ou não com a PF, visto que as doentes que aceitam a proposta são normalmente mais novas.²²

Quanto ao atraso da terapêutica oncológica em prol das técnicas de PF, verificamos que 41.7% das doentes mantém a sua decisão de prosseguir; e são mais novas, num relacionamento estável e num estadio precoce da doença oncológica. Estes resultados indicam que, quando confrontada com o diagnóstico/tratamento da doença, a PF pode ocupar um lugar não tão prioritário, como já vários estudos demonstraram.²⁷

O alargamento do tempo para PF até 45 anos foi considerado pertinente, e confirmado pelos resultados do estudo, baseia-se na constatação da tendência para adiar a gravidez para idades mais avançadas. Da mesma forma, um estudo em oncologistas portugueses, que averiguou algumas questões relacionadas com a PF, verificou que uma percentagem significativa assumia o limite máximo dos 45 anos para a proposta de PF.⁴² Contudo, no nosso estudo, verificamos que entre as doentes que discutiram PF com o seu oncologista (50%), apenas 12.5% tinham mais de 40 anos, o que revela uma maior tendência do oncologista a não discutir PF em doentes de faixas etárias mais elevadas. De referir que, no grupo com menos de 40 anos, há uma percentagem importante (33.3%) cuja discussão não foi realizada,

o que pode sugerir um menor empenhamento por parte dos clínicos na abordagem destas questões ou um menor interesse por parte dos doentes neste tópico.

Limitações

Este estudo apresentou limitações que se prendem maioritariamente com o tamanho reduzido da amostra (n=32), e o facto de ter sido realizado apenas num centro hospitalar. Além disso, o facto de ser um estudo retrospectivo, e não logo aquando do diagnóstico, pode causar um enviesamento de informação. Contudo, o objetivo do estudo foi avaliar se foi ou não discutida a oncofertilidade, o que suporta a avaliação retrospectiva.

Recomendações

Para uma visão mais alargada do panorama da PF em doentes oncológicos seria de grande interesse a realização de um estudo com abrangência a outros centros hospitalares. A inclusão de doentes do sexo masculino seria também relevante, com vista a verificar quais as principais diferenças entre os dois sexos.

CONCLUSÃO

A PF em doentes oncológicos, apesar de já instituída na realidade portuguesa, poderá ainda vir a ser mais otimizada.

Atendendo a que o número de doentes oncológicos em idade fértil e com perspetivas de ter filhos está a incrementar, torna-se óbvia a necessidade da implementação e revisão de *guidelines*, semelhantes às publicadas pela SPO, que possam garantir que a abordagem do impacto da terapêutica oncológica no potencial reprodutivo destes doentes é realizada da melhor maneira. Esta abordagem implica uma discussão ativa com o doente, logo após o diagnóstico, em que o oncologista exponha todos os riscos inerentes aos tratamentos, as técnicas de PF disponíveis, assim como assegure o adequado acompanhamento dos mesmos.

Através deste estudo, verificou-se que na abordagem da PF em doentes oncológicos há espaço para melhorias. Apenas metade da amostra dialogou sobre esta temática com o seu médico, o que se pode dever a dois fatores: ou os oncologistas não estão capacitados para fazer esta discussão de forma rotineira, por falta de preparação ou de tempo; ou os próprios doentes mostram falta de interesse relativamente a este assunto devido à necessidade de iniciar um tratamento associado a um período de elevada tensão emocional.

Além disso, percebeu-se que as doentes, quando confrontadas com a dualidade entre prosseguir com técnicas de PF e atrasar a sua terapêutica oncológica, optam por iniciar o tratamento. Isto mostra que nesta situação de grande encargo emocional, o instinto de sobrevivência se eleva perante o desejo de preservar a sua fertilidade. Contudo, as que consideram comprometer o início do tratamento são mais jovens e desejam ainda ter filhos.

Por último, os centros de PF no norte de Portugal apresentam uma estrutura bastante organizada face aos doentes oncológicos, com processos de referência eficientes, embora ainda com poucos resultados em termos de gravidezes bem sucedidas. De facto, estas técnicas são ainda recentes, e como tal não há ainda tempo para transpor de forma objetiva quais os *outcomes*.

De uma forma global, este é um tema cuja discussão ganhou notoriedade nos últimos anos, com francos avanços nesta área. Todavia, ainda há, seguramente, muito trabalho a desenvolver. O maior desafio é, sem dúvida, conseguir estabelecer planos estruturados e normas orientadoras, tendo em conta o maior interesse destes doentes.

ANEXOS

O meu nome é Gustavo Monteiro e sou aluno de 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, no Instituto de Ciências Abel Salazar da Universidade do Porto. Atualmente, encontro-me a realizar a minha tese de mestrado, cujo tema é "**Os desafios da Oncofertilidade - o contexto português**". Com este trabalho de investigação objetivo clarificar de que maneira é afetada a fertilidade com as terapêuticas oncológicas, bem como debater e demarcar os desafios na área da Oncofertilidade: quais os principais obstáculos a que se propõe solucionar, de que forma é possível contornar as possíveis lesões que advêm do tratamento, os problemas éticos e legais que levantou e discutir de que forma é abordada em ambiente de consulta. Pretendo ainda avaliar a importância da fertilidade para os doentes oncológicos do norte e centro do país, como estes veem a dualidade entre os tratamentos oncológicos e os de preservação/proteção da fertilidade e averiguar qual é a realidade em Portugal acerca desta problemática, de que forma é realizada a referência destes doentes, de que terapêuticas dispõem e em que centros o podem fazer.

Neste contexto solicitava o seu apoio no sentido de responder às seguintes perguntas

Centro de preservação da fertilidade: _____

Responsável do Centro (para ser mencionado como colaborado na tese e eventual publicação científica): _____

Especificamente em doentes oncológicos:

- Como se efetua a referência a partir do oncologista / Cirurgião / outro médico para o vosso centro? De que centros são mais frequentemente referenciados doentes?

- Quais as terapêuticas de preservação de fertilidade de que dispõem?

- Qual o número de doentes oncológicos que recorrem ao vosso centro, por ano?

- Qual a terapêutica mais frequentemente utilizada pelos doentes oncológicos?

- Qual o tempo que, em média, demora o processo, desde a referência ao início dos tratamentos de preservação da fertilidade?

- Aproximadamente quantos doentes oncológicos tentam a gravidez utilizando os gâmetas preservados, por ano?

Aproximadamente, qual a taxa de sucesso do vosso centro referente aos doentes oncológicos (ou seja quantas crianças nasceram no sequência de preservação da fertilidade em doente oncológicos)?

Figura 1 – Questionário desenvolvido para as responsáveis dos centros de PF.

QUESTIONÁRIO

A importância da fertilidade nos doentes oncológicos

1. Sexo:

Masculino ___ Feminino ___

2. Idade: _____

3. Estado civil:

Solteiro(a) ___ Numa relação estável ___ Viúvo(a) ___

4. Doença oncológica: _____

5. Ano do diagnóstico: _____

6. Tem filhos?

Sim ___ Não ___

7. Deseja ter (mais) filhos?

Sim ___ Não ___

8. Qual a importância da fertilidade para a sua qualidade de vida?

Pouco importante ___ Importante ___ Muito importante ___

9. Discuti em consulta a possibilidade de técnicas de manutenção e/ou preservação da fertilidade antes do tratamento oncológico?

Sim ___ Não ___ Não sabe ___

10. Caso lhe tivessem sido/foram oferecidas estas técnicas, pensaria em aceitá-las/aceitou-as?

Sim ___ Não ___ Não sabe ___

11. Ponderaria atrasar a sua terapêutica oncológica para terapêuticas de manutenção e/ou preservação da fertilidade?

Sim ___ Não ___ Não sabe ___

Muito obrigado pela sua colaboração!

Figura 2 – Questionário desenvolvido para o estudo piloto.

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO DE PARTICIPAÇÃO EM PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

Realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina ICBAS-UP

Autor: Gustavo Nuno Paiva Oliveira Monteiro

Com este trabalho de investigação, intitulado “**Os desafios da Oncofertilidade: o contexto português**”, objetiva-se clarificar de que maneira é afetada a fertilidade com as terapêuticas oncológicas, avaliar a sua importância para os doentes oncológicos do norte do país e como estes veem a dualidade entre os tratamentos oncológicos e os de preservação/proteção da fertilidade. É também um dos objetivos averiguar qual é a realidade no norte de Portugal acerca desta problemática, de que forma é realizada a referenciação destes doentes, de que terapêuticas dispõem e em que centros o podem fazer. É por este motivo que **a sua colaboração é fundamental**.

O estudo será realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Medicina, como projeto de investigação da tese de mestrado, sob orientação da Doutora Noémia Afonso e do Professor Doutor António Araújo. O trabalho final, resultado da investigação, será apresentado no Hospital Geral de Santo António em 2019.

A realização dos questionários não apresentará nenhum custo ou risco para si. Todos os dados obtidos no contexto deste trabalho de investigação serão recolhidos **anonimamente e tratados confidencialmente**, sendo que toda a informação que obtivermos não será cedida a terceiros sob qualquer propósito. A sua participação no estudo é também voluntária, podendo recusar-se ou mesmo retirar-se do estudo assim que quiser, sem qualquer consequência para si.

Eu, _____ declaro **ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas**. Foi-me garantida a possibilidade de recusar a minha participação neste estudo sem qualquer consequência. Desta forma, aceito participar no estudo e declaro que permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando na utilização única nesta investigação e na garantia de confidencialidade e anonimato.

Porto, ___ de _____ de _____

Figura 3 – Consentimento informado.

Exmo. Sr. Gustavo Monteiro
Estudante do ICBAS

ASSUNTO: Trabalho Académico – MIM - “Os desafios da oncofertilidade - o contexto português” – N/
REF.ª 2018.298(254-DEFI/257-CES)

O Conselho de Administração do CHUP autoriza a realização do estudo acima mencionado, a realizar no Serviço de Oncologia Médica desta Instituição e tendo como Investigador Principal Gustavo Monteiro, Estudante do ICBAS.

O estudo foi previamente analisado pela Comissão de Ética para a Saúde, pelo Gabinete Coordenador de Investigação, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Presidente do Conselho de Administração, tendo obtido parecer favorável.

Cumprimentos,

CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO
13/12/2019

Dr. PAULO BARBOSA	Dr.ª ÉLIA GOMES
Presidente	Voga Executiva
Prof. Doutor JOSÉ BARROS	Dr.ª RITA MOREIRA
Diretor Clínico	Vogal Executiva
Enf.º EDUARDO ALVES	
Enfermeiro Diretor	

* Em todas as eventuais comunicações posteriores sobre este estudo é indispensável indicar a nossa ref.ª.

Figura 4 – Parecer favorável da Comissão de Ética e do Departamento de Ensino, Formação e Investigação.

Tabela I - Doentes oncológicos que recorreram ao CPMA do CMIN.

Masculina	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Pré-QT ou neoplasias várias	3	8	10	12	8	10	10	16	6	83
Outras doenças	3	7	5	9	6	5	3	10	4	52
Total	6	15	15	21	14	15	13	26	10	135
Feminina	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	TOTAL
Pré QT ou neoplasias várias	x	x	x	x	x	x	x	1	4	5
Outras doenças	x	x	x	x	x	x	x	-	-	-
Total	x	1	4	5						

Tabela II - Caracterização da amostra.

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Idade	≤40	21	65,6	65,6	65,6
	>40	11	34,4	34,4	100,0
	Total	32	100,0	100,0	
Estado civil	Solteira	7	21,9	21,9	21,9
	Numa relação estável	25	78,1	78,1	100,0
	Total	32	100,0	100,0	
Filhos	Sim	24	75,0	75,0	75,0
	Não	8	25,0	25,0	100,0
	Total	32	100,0	100,0	
Estadio	Estadio I	8	25,0	25,0	25,0
	Estadio II	13	40,6	40,6	65,6
	Estadio III	11	34,4	34,4	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Tabela III - Importância da fertilidade na amostra.

		Frequência	Porcentagem	Porcentagem válida	Porcentagem acumulativa
Importância da fertilidade	Pouco importante	11	34,4	34,4	34,4
	Importante	15	46,9	46,9	81,3
	Muito importante	6	18,8	18,8	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Tabela IV – Relação entre ter filhos e a importância da fertilidade.

			Importância			Total
			Pouco importante	Importante	Muito importante	
Filhos	Sim	n	9	10	5	24
		% em Filhos	37,5%	41,7%	20,8%	100,0%
		% em Importância	81,8%	66,7%	83,3%	75,0%
	Não	n	2	5	1	8
		% em Filhos	25,0%	62,5%	12,5%	100,0%
		% em Importância	18,2%	33,3%	16,7%	25,0%
Total	n	11	15	6	32	
	% em Filhos	34,4%	46,9%	18,8%	100,0%	
	% em Importância	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela V – Relação entre querer ter mais filhos e a importância da fertilidade.

		Importância		Total	Qui- quadrado de <i>Pearson</i>
		Pouco importante	Importante/ Muito importante		
Mais filhos	Sim	n	0	12	0,004
		% em Mais filhos	0,0%	100,0%	
		% em Importância	0,0%	57,1%	
	Não	n	10	9	
		% em Mais filhos	52,6%	47,4%	
		% em Importância	90,9%	42,9%	
	Não sei	n	1	0	
		% em Mais filhos	100,0%	0,0%	
		% em Importância	9,1%	0,0%	
Total		n	11	21	
		% em Mais filhos	34,4%	65,6%	
		% em Importância	100,0%	100,0%	

Tabela VI – Relação entre as mulheres sem filhos e que desejam ter.

			Filhos		Total	Qui- quadrado de <i>Pearson</i>
			Sim	Não		
Mais filhos	Sim	n	7	5	12	0,032
		% em Mais filhos	58,3%	41,7%	100,0%	
		% em Filhos	29,2%	62,5%	37,5%	
	Não	n	17	2	19	
		% em Mais filhos	89,5%	10,5%	100,0%	
		% em Filhos	70,8%	25%	59,4%	
	Não sei	n	0	1	1	
		% em Mais filhos	0,0%	100,0%	100,0%	
		% em Filhos	0,0%	12,5%	3,1%	
Total		n	24	8	32	
		% em Mais filhos	75,0%	25,0%	100,0%	
		% em Filhos	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela VII – Relação entre a discussão prévia com: a idade, estado civil, estadio da doença e pelo facto de ter filhos e deseja ter mais (ou ter).

			Discussão prévia			Qui- quadrado de <i>Pearson</i>
			Sim	Não	Não sabe	
Idade	≤40	n	14	6	1	0,016
		%	66,7%	28,6%	4,8%	
	>40	n	2	9	0	
		%	18,2%	81,8%	0,0%	
Estado civil	Solteira	n	3	4	0	
		%	42,9%	57,1%	0,0%	
	Numa relação estável	n	13	11	1	
		%	52,0%	44,0%	4,0%	
	Viúva	n	0	0	0	
		%	0,0%	0,0%	0,0%	
Filhos	Sim	n	9	14	1	
		%	37,5%	58,3%	4,2%	
	Não	n	7	1	0	
		%	87,5%	12,5%	0,0%	
Mais filhos	Sim	n	9	3	0	
		%	75,0%	25,0%	0,0%	
	Não	n	6	12	1	
		%	31,6%	63,2%	5,3%	
	Não sei	n	1	0	0	
		%	100,0%	0,0%	0,0%	
Estadio	Estadio I ou II	n	10	10	1	
		%	47,6%	47,6%	4,8%	
	Estadio III	n	6	5	0	
		%	54,5%	45,5%	0,0%	

Tabela VIII – Distribuição da ponderação de aceitação de técnicas de PF.

		Frequência	Percentagem	Percentagem válida	Percentagem acumulativa
Aceitação	Sim	12	37,5	37,5	37,5
	Não	16	50,0	50,0	87,5
	Não sabe	4	12,5	12,5	100,0
	Total	32	100,0	100,0	

Tabela IX – Relação entre a aceitação de PF e o estadio da doença.

			Estadio		Total	Qui- quadrado de <i>Pearson</i>
			Estadio I ou II	Estadio III		
Aceitação	Sim	n	11	1	12	0,028
		% em Aceitação	91,7%	8,3%	100,0%	
		% em Estadio	52,4%	9,1%	37,5%	
	Não	n	7	9	16	
		% em Aceitação	43,8%	56,3%	100,0%	
		% em Estadio	33,3%	81,8%	50,0%	
	Não sabe	n	3	1	4	
		% em Aceitação	75,0%	25,0%	100,0%	
		% em Estadio	14,3%	9,1%	12,5%	
Total		n	21	11	32	
		% em Aceitação	65,6%	34,4%	100,0%	
		% em Estadio	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela X – Relação entre a aceitação de PF e o atraso da terapêutica.

			Atraso terapêutica			Total	Qui- quadrado de <i>Pearson</i>
			Sim	Não	Não sabe		
Aceitação	Sim	n	5	7	0	12	0,002
		% em Aceitação	41,7%	58,3%	0,0%	100,0%	
		% em Atraso	100,0%	26,9%	0,0%	37,5%	
	Não	n	0	16	0	16	
		% em Aceitação	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%	
		% em Atraso	0,0%	61,5%	0,0%	50,0%	
	Não sabe	n	0	3	1	4	
		% em Aceitação	0,0%	75,0%	25,0%	100,0%	
		% em Atraso	0,0%	11,5%	100,0 %	12,5%	
Total		n	5	26	1	32	
		% em Aceitação	15,6%	81,3%	3,1%	100,0%	
		% em Atraso	100,0%	100,0%	100,0 %	100,0%	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart, B. W. & Wild, C. P. World cancer report 2014. *World Heal. Organ.* 1-2 (2014). doi:9283204298
2. De Angelis, R. *et al.* Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EUROCARE-5 - A population-based study. *Lancet Oncol.* **15**, 23-34 (2014).
3. Loren, A. W. *et al.* Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* **31**, 2500-2510 (2013).
4. Bahadur, G. *et al.* Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum. Reprod.* **20**, 774-781 (2005).
5. Fabbri, R. *et al.* Follicle features in adolescent and young adult women with Hodgkin's disease prior to chemotherapy: A preliminary report. *Reprod. Biomed. Online* **23**, 799-805 (2011).
6. Desandes, E. & Stark, D. P. Epidemiology of Adolescents and Young Adults with Cancer in Europe. *Prog. Tumor Res.* **43**, 1-15 (2016).
7. Schmidt, L., Sobotka, T., Bentzen, J. G. & Andersen, A. N. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum. Reprod. Update* **18**, 29-43 (2012).
8. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* **66**, 7-30 (2016).
9. Stensheim, H., Cvancarova, M., Møller, B. & Fosså, S. D. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *Int. J. Cancer* **129**, 1225-1236 (2011).
10. Ross, L., Chung, K. & Macdonald, H. Fertility preservation in the female cancer patient. *J. Surg. Oncol.* **110**, 907-911 (2014).
11. Green, D. M. *et al.* Fertility of male survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.* **28**, 332-339 (2010).
12. Green, D. M. *et al.* Fertility of female survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.* **27**, 2677-2685 (2009).
13. Teresa, A., Santos, A. & Sousa, G. Recomendações Clínicas para a Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico. (2015).
14. Lee, S. J. *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J. Clin. Oncol.* **24**, 2917-2931 (2006).
15. Oktay, K. *et al.* Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* **36**, 1994-2001 (2018).
16. Rodriguez-Wallberg, K. A. & Oktay, K. Fertility preservation during cancer

- treatment: Clinical guidelines. *Cancer Manag. Res.* **6**, 105–117 (2014).
17. Zaletel, L. Z., Bratanic, N. & Jereb, B. Gonadal function in patients treated for leukemia in childhood. *Leuk. Lymphoma* **45**, 1797–802 (2004).
 18. Zaletel, L. Z., Bratanic, N. & Jereb, B. Gonadal function in patients treated for Hodgkin's disease in childhood. *Radiol. Oncol.* **44**, 187–193 (2010).
 19. Oktem, O. & Oktay, K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* **110**, 2222–2229 (2007).
 20. Rodriguez-wallberg, K. A. Reproductive Health and Cancer in Adolescents and Young Adults. **732**, 1–8 (2012).
 21. Wallace, W. H. B., Thomson, A. B., Saran, F. & Kelsey, T. W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62**, 738–744 (2005).
 22. Letourneau, J. M. *et al.* Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* **118**, 1710–1717 (2012).
 23. Woodruff, T. K. The Oncofertility Consortium—addressing fertility in young people with cancer. **7**, 466–475 (2011).
 24. Rashedi, A.S., de Roo, S.F., Ataman, L.M., *et al.* Survey of Fertility Preservation Options Available to Patients With Cancer Around the Globe. *J. Glob. Oncol.* **4**, 1–16 (2017).
 25. Melo, C., Fonseca, A., Silva, C., Almeida-Santos, T. & Canavarro, M. C. Portuguese oncologists' practices regarding female fertility preservation: Which barriers most relate to these practices? *Eur. J. Cancer Care (Engl)*. **27**, 1–12 (2018).
 26. Peddie, V. L. *et al.* Factors affecting decision making about fertility preservation after cancer diagnosis : a qualitative study. 1049–1057 (2012). doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03368.x
 27. Penrose, R., Beatty, L., Mattiske, J. & Koczwara, B. Fertility and cancer - A qualitative study of Australian cancer survivors. *Support. Care Cancer* **20**, 1259–1265 (2012).
 28. Melan, K., Amant, F., Veronique-Baudin, J., Joachim, C. & Janky, E. Fertility preservation healthcare circuit and networks in cancer patients worldwide: What are the issues? *BMC Cancer* **18**, 1–9 (2018).
 29. Adams, E., Hill, E. & Watson, E. Fertility preservation in cancer survivors: A national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitudes. *Br. J. Cancer* **108**, 1602–1615 (2013).
 30. Loren, A. W. *et al.* Physician perceptions and practice patterns regarding fertility preservation in hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* **48**, 1091–1097 (2013).

31. Gracia, C. & Woodruff, T. K. Oncofertility medical practice: Clinical issues and implementation. *Oncofertility Med. Pract. Clin. Issues Implement.* 1–290 (2012). doi:10.1007/978-1-4419-9425-7
32. Ortmann, B. G. O. Prevention of Early Menopause Study (POEMS): is it possible to preserve ovarian function by gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa)? 1051–1053 (2014). doi:10.1007/s00404-014-3493-0
33. 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.* **91**, 694–697 (2009).
34. Von Wolff, M. *et al.* Fertility preservation in women - A practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch. Gynecol. Obstet.* **284**, 427–435 (2011).
35. Pfeifer S, Goldberg J, M. R. Mature oocyte cryopreservation: A guideline. *Fertil. Steril.* **99**, 37–43 (2013).
36. Oktay, K., Buyuk, E., Libertella, N., Akar, M. & Rosenwaks, Z. Fertility preservation in breast cancer patients: A prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J. Clin. Oncol.* **23**, 4347–4353 (2005).
37. Andersen, C. Y. *et al.* Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum. Reprod.* **23**, 2266–2272 (2008).
38. Huang, J. Y. J., Tulandi, T., Holzer, H., Tan, S. L. & Chian, R. C. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil. Steril.* **89**, 567–572 (2008).
39. Borges, E. *et al.* Fertilization and pregnancy outcome after intracytoplasmic injection with fresh or cryopreserved ejaculated spermatozoa. *Fertil. Steril.* **87**, 316–320 (2007).
40. van Casteren, N. J., van Santbrink, E. J. P., van Inzen, W., Romijn, J. C. & Dohle, G. R. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil. Steril.* **90**, 2245–2250 (2008).
41. Albers, P., W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich, M.P. Laguna, N. Nicolai, J. O. European Association of Urology guidelines on testicular cancer. *Eur. Urol.* **40**, 102–110 (2017).
42. Martins, M., Mesquita-guimarães, J. & Martins, M. O. Preservação da fertilidade em doentes oncológicos submetidos a terapêutica gonadotóxica. **2**, (2016).