

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 19/08/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Renata Lack Ranniger

**FERTILITY PRESERVATION IN FEMALE WITH CANCER IN
BRAZIL: PERCEPTIONS AND ATTITUDES OF INFERTILITY
SPECIALISTS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Área de Concentração em Tocoginecologia, da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu – UNESP.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho

**Botucatu
2022**

Renata Lack Lanniger

FERTILITY PRESERVATION IN FEMALE WITH
CANCER IN BRAZIL: PERCEPTIONS AND ATITUDES
OF INFERTILITY SPECIALISTS

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu para obtenção de título de Mestra
em Tocoginecologia e Obstetrícia área de
concentração em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TEC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Ranniger, Renata Lack.

Fertility in women with cancer in Brazil : infertility
specialists perceptions and attitudes / Renata Lack Ranniger.
- Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho
Capes: 40101150

1. Mulheres - Doenças. 2. Aparelho genital feminino -
Câncer. 3. Oncologia. 4. Preservação da fertilidade.
5. Infecundidade feminina.

Palavras-chave: Câncer em mulheres; Oncofertilidade;
Preservação da fertilidade.

“Talvez não tenha conseguido fazer o
melhor, mas lutei para que o melhor fosse
feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças
a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King



Dedicatória

Dedico esta tese:

*Aos meus pais por dedicarem sua vida à
minha formação intelectual e moral.*



Agradecimento Especial

À Prof. Dra Rívia Mara Lamaita pela sua imensa generosidade comigo e pela oportunidade de trabalhar sob sua orientação na realização dessa dissertação.

Ao Prof.Dr Agnaldo Lopes da Silva Filho pela amizade e pelo incentivo constante ao estudo, por me abrir as portas de volta à universidade.

À Maria Eduarda e Iuri por caminharem ao meu lado.



Agradecimientos

À **FEBRASGO** que abriu as portas para realização deste trabalho.

Ao **Dr. Agnaldo** e toda sua equipe da FEBRASGO, pelo auxílio na triagem dos especialistas em infertilidade e na coleta de dados.

A **Dra. Rivia Mara Lamaita**, pelo tão valioso auxílio na elaboração dessa dissertação.

À todos os **colegas médicos especialistas em infertilidade associados à FEBRASGO** cuja participação foi imprescindível para a realização deste trabalho.

Ao **Hospital Mater Dei**, pelo apoio técnico.

À **UNESP** por me permitir retornar ao ambiente universitário e à defesa dessa dissertação.

Aos **colaboradores do Setor de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu -UNESP** pela disponibilidade e ajuda. Em especial à Solange pela presteza e tão valioso atendimento sempre.

Aos **professores da Pós-graduação do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia** da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP pelos ensinamentos.

À amiga que a UNESP me deu, **Dra. Valdete Silva**, que nunca me deixou desistir, me incentivou e auxiliou. Obrigada Val, você é luz no caminho daqueles que passam por você.

À minha irmã **Caroline** pelo amor e apoio constantes.

Em especial ao **Iuri e Maria Eduarda** por sempre estarem ao meu lado. Esta conquista é nossa.

Finalmente, à **minha família** por estarem presentes em todos os momentos, sempre torcendo pelo meu sucesso.



Sumário

SUMÁRIO

RESUMO.....	14
SUMMARY.....	16
1. INTRODUÇÃO.....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
2. OBJETIVOS.....	25
2.1 Objetivo geral.....	25
2.2 Objetivos específicos.....	25
3. ARTIGO – Fertilty preservation in female cancer in Brazil: perceptions and atitudes of infertility specialists.....	27
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
ANEXOS.....	52



Resumo

Resumo

A preservação da fertilidade em mulheres com câncer é um direito universal e uma prioridade global da oncologia. Contudo, há uma falta de comunicação entre especialistas em infertilidade e oncologistas com relação à preservação da fertilidade em mulheres com câncer. O presente estudo busca avaliar as percepções e atitudes de especialistas em infertilidade na preservação da fertilidade em mulheres com câncer no Brasil. Métodos: Um questionário online foi enviado a especialistas em infertilidade filiados à Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Resultados: Responderam 100 (30,9%) dos 323 especialistas em infertilidade da FEBRASGO, a maioria localizada nos estados do sul e sudeste do Brasil. A experiência em Reprodução Humana variou de um a 40 anos (média $\pm$ desvio padrão: 15,5 $\pm$ 10,2 anos). Considerando as mulheres com câncer em idade reprodutiva nas quais foi indicada a preservação da fertilidade, 60,3% $\pm$ 28,8% delas realizaram o procedimento (variando de 10 a 100%). Três barreiras principais para a preservação da fertilidade foram apontadas: custo (41%), conhecimento e aceitação de médicos oncologistas (35%) e acessibilidade (9%). A maioria dos especialistas em infertilidade (58%) considerou a idade acima de 40 anos como limite para preservação da fertilidade em mulheres com câncer. Os cânceres de mama e ovário, leucemia e linfoma foram considerados os tipos mais relevantes a serem considerados para a preservação da fertilidade, enquanto os cânceres de pulmão, tireoide, gástrico e cerebral estavam no sítio oposto. Conclusões: Este é o primeiro estudo brasileiro sobre as impressões de especialistas sobre o acesso de pacientes com câncer à preservação da fertilidade. Enquanto a maioria dos pacientes brasileiros com câncer são tratados no sistema público de saúde, a maioria dos especialistas em fertilidade está no setor privado. Atualmente, o modelo de atendimento é fragmentado e um fluxo de trabalho mais integrado entre especialistas em câncer e fertilidade é fundamental para melhorar o acesso à preservação da fertilidade. Mais estudos são necessários sobre o tema, incluindo também oncologistas clínicos, hematologistas, especialistas em câncer de mama e impressões das pacientes.

Palavras-chave: Oncofertilidade; Preservação da fertilidade; Mulheres com câncer.



Summary

Summary

Oncofertility is a universal right and a global oncology priority. However, there is a lack of communication between infertility specialists and their clinical oncologists on topics relating to fertility preservation. The present study aims to evaluate the perceptions and attitudes of infertility specialists regarding fertility preservation in women with cancer in Brazil. Methods: An online questionnaire was sent to infertility specialists affiliated to the Brazilian Federation of Associations of Gynecology and Obstetrics (FEBRASGO, in the Portuguese acronym). Results: A total of 100 (30.9%) of 323 FEBRASGO infertility specialists responded, most located in the southern and southeastern Brazilian states. Experience in Human Reproduction ranged from one to 40 years (mean $\pm$ standard deviation: 15.5 ± 10.2 years). Considering women with cancer in reproductive age in whom fertility preservation was indicated, $60.3\% \pm 28.8\%$ of them performed the procedure (ranging from 10 to 100%). Three main barriers to fertility preservation were appointed: cost (41%), knowledge and acceptance of medical oncologists (35%) and accessibility (9%). Most infertility specialists (58%) considered age above 40 years as the limit for fertility preservation in women with cancer. Breast and ovarian cancers, leukemia, and lymphoma were considered the most relevant types to be considered for fertility preservation, while lung, thyroid, gastric and brain cancers were on the opposite site. Conclusions: This is the first Brazilian study on specialists' impressions on cancer patient's access to fertility preservation. While most Brazilian cancer patients are treated in the public health system, most fertility specialists are in the private sector. Currently, the model of care is fragmented and a more integrated workflow between cancer and fertility experts is fundamental to improve fertility sparing access. Further studies are needed on the topic, also including clinical oncologists, hematologists, breast cancer specialists, and patients' impressions.

Keywords: Oncofertility; Fertility preservation; Female cancer.

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

O número total de casos de câncer vem aumentando em todas as raças e etnias nos últimos anos (1). O aumento da incidência de câncer foi registrado em 8 dos 18 tipos de câncer mais comuns, incluindo o câncer de mama (1). Estima-se que no Brasil, tenhamos 316.820 novos casos de câncer em mulheres ao ano (2). Não temos estatísticas de quantas mulheres em idade reprodutiva têm câncer ao ano no Brasil, no entanto sabe-se que é estimado que cerca de 10% dos casos de câncer em mulheres afetem mulheres com menos de 45 anos (3), o que nos reporta a uma taxa de mais de 30.000 mulheres ao ano com câncer em idade reprodutiva no Brasil. Observa-se ainda que a taxa de mortalidade por câncer tem se reduzido entre as mulheres (1), o que leva a um sensível aumento na taxa de sobrevivência e consequente aumento da importância da conservação da fertilidade nessas mulheres com câncer em idade reprodutiva.

Diante do diagnóstico de câncer, o principal objetivo do tratamento é a cura e o aumento da sobrevivência das pacientes. Muitas vezes o diagnóstico de câncer, sobretudo em mulheres jovens leva à uma pressão muito grande para que se inicie o tratamento da doença em si, deixando de lado outros cuidados que devem ser observados como a preservação da fertilidade. Não é incomum que a preservação da fertilidade feminina não seja rotina na linha de cuidados da maior parte das pacientes. No entanto, especialmente para a população feminina, a preservação da função ovariana é um importante determinante da qualidade de vida (4,5). A capacidade de gerar filhos é importante para a maioria das mulheres, a procriação é um instinto humano básico e a incapacidade de gerar um filho pode ser devastadora tanto para homens como para mulheres.

A perda da função gonadal e consequente deficiência de estrogênio

promove disfunção sexual, prejuízos ao sistema esquelético, cardiovascular e neurológico, além de comprometer a função reprodutiva da mulher.

São muitos os fatores que influenciam na tomada de decisão de pacientes, cuidadores e profissionais da saúde a se engajarem nos cuidados da preservação da fertilidade, entre eles podemos citar: crenças da paciente, alfabetização em saúde da paciente, abordagem e habilidade dos médicos, relação médico-paciente (4).

É fundamental que mulheres que serão submetidas a tratamentos oncológicos sejam encaminhadas ao especialista em medicina reprodutiva para aconselhamento, avaliação de riscos e benefícios dos tratamentos disponíveis e tomada de decisão sobre a preservação e fertilidade futura (6). Sem dúvida, é um desafio para a comunidade médica a preservação da fertilidade na mulher com câncer, sobretudo no que concerne na identificação e redução da ameaça que o próprio tratamento do câncer representa para a fertilidade. Exemplos incluem a redução da dose de radiação e eliminação de agentes alquilantes em tratamentos de alguns tipos de câncer. Tais modificações nos tratamentos podem ajudar a preservar a fertilidade sem comprometer cuidados com o câncer.

A melhor opção de tratamento para cada paciente levará em conta a idade, paridade, condições clínicas e sociais, gonadotoxicidade do tratamento proposto e tempo disponível para realizar a técnica proposta de preservação da fertilidade e os riscos inerentes da terapia hormonal ou procedimento cirúrgico a ser realizado. O estágio da doença na apresentação e as características biológicas do tumor determinam a estratégia de tratamento em pacientes com câncer de mama (5), pacientes com tumores pequenos e sem metástase geralmente são submetidas à cirurgia primária, outras com estágios mais avançados podem receber terapia anti-estrogênio por mais de 05 anos. Os regimes padrão de radioterapia para câncer de

mama não estão associados à toxicidade ovariana significativa, embora a radiação de dispersão interna possa atingir a pelve e os ovários. Assim, pacientes com câncer de mama em estágio inicial que não recebem quimioterapia e cuja fertilidade inicial está dentro da faixa normal têm uma ameaça relativamente pequena à fertilidade relacionada ao tratamento.

Um estudo desenvolvido por Von Wolff e cols. em 2015, (7), a partir da coleta de dados de pacientes oncológicas submetidas à preservação da fertilidade, evidenciou importantes diferenças na técnica escolhida pelas pacientes. Mulheres sem filhos optaram por tratamentos mais invasivos como criopreservação de tecido ovariano (40% dos casos), óvulos ou embriões (23 % dos casos), quando comparadas com mulheres com 01 ou mais filhos onde 19 % optaram por congelamento de tecidos e 7% para congelamento de óvulos ou embriões. A frequência de aplicações de GnRH diminuiu lentamente, enquanto a criopreservação de tecidos, oócitos e zigotos aumentou (7). Mulheres com menos de 20 anos optaram predominantemente por agonistas de GnRH e criopreservação de tecido ovariano; mulheres com idade entre 20 e 40 anos foram submetidas a diversas técnicas; e mulheres acima de 40 anos optaram por agonistas de GnRH. O número médio de oócitos aspirados por ciclo de estimulação diminuiu com o aumento da idade (7).

Sabe-se que apesar dos grandes avanços das técnicas de reprodução assistida, ainda é pequena a porcentagem de pacientes em idade reprodutiva com câncer que são referenciadas para equipes de reprodução assistida. Bastings et al, em um estudo holandês publicado em 2014 demonstrou que apenas 9,8% das pacientes com indicação para tratamento de reprodução assistida foram encaminhadas para tratamento (8). Pacientes com idade entre 20 e 29 anos ou diagnosticados com câncer de mama ou linfoma foram encaminhados com mais

frequência em comparação com pacientes com idade inferior a 20 anos ou pacientes diagnosticados com outras malignidades (8).

Furui et al em 2018 apontou que as informações fornecidas para pacientes com câncer no Japão são insuficientes para a tomada de decisão sobre a preservação da fertilidade e que as jovens japonesas em tratamento oncológico necessitam de mais informações para iniciarem tratamento (9) , pois embora 80,8% das sobreviventes adultas jovens com câncer tenham respondido que receberam informações sobre função reprodutiva e infertilidade, apenas 55,8% receberam informações sobre métodos de preservação da fertilidade. Além disso, apenas 43% das sobreviventes adultas jovens com câncer receberam informações pré-tratamento sobre métodos de preservação da fertilidade.

Anazodo et al, realizou uma revisão sistemática da atual prática internacional de modelos de cuidados em oncofertilidade e apontou que as principais barreiras para a preservação da fertilidade são: a falta de colaboração entre oncologistas e especialistas de infertilidade, o alto custo dos tratamentos /acesso inadequado e a falta de treinamento em como abordar a paciente (6). A questão financeira é sem dúvidas uma barreira, especialmente no Brasil, onde as técnicas disponíveis têm um custo elevado e o acesso ao sistema público é raro e tortuoso.

É essencial incluir a preservação da fertilidade na linha de cuidados das pacientes oncológicas. Os profissionais de saúde precisam estar preparados para discutir opções de preservação da fertilidade e/ ou encaminhar todas as pacientes em potencial a especialistas em infertilidade (10,11). O atendimento integral às portadoras de câncer inclui o aconselhamento sobre as possíveis ameaças à fertilidade no processo das tomadas de decisões de forma ágil, eficiente e em um contexto multidisciplinar. (6)

No contexto atual de aumento da incidência de câncer e de aumento da sobrevida das pacientes (2), é fundamental compreender as percepções e atitudes de especialistas em medicina reprodutiva em relação à preservação da fertilidade em mulheres com câncer no Brasil.

É importante que ocorra uma mudança de atitude e uma reforma organizacional em toda a comunidade de saúde que ajudará a garantir que o direito à preservação da fertilidade esteja no centro do tratamento da paciente com câncer. As pacientes precisam receber uma comunicação de maior qualidade e em tempo hábil para melhorar o acesso a cuidados adequados à sua idade para a preservação da fertilidade. Os cuidados de oncofertilidade incluem gerenciamento de disfunção sexual, hormonal, contracepção complexa e apoio psicossocial relacionado à fertilidade (6). Os resultados deste estudo podem propiciar a definição de estratégias com intuito de formular ações coordenadas para que a preservação da fertilidade esteja integrada ao atendimento de mulheres com câncer no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. **J Natl Cancer Inst.** 09 2017;109(9) doi:10.1093/jnci/djx030.
 - 2 - Instituto Nacional do Cancer. (2020, May 5). **Brasil - estimativa dos casos novos.** INCA. <https://www.inca.gov.br/en/node/3291>.
 - 3 - Howlader N. SEER Cancer Statistics Review,1975-2018. In: Noone AM KM, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). editor. **National Cancer Institute Bethesda, MD**, https://seercancer.gov/csr/1975_2018/, based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/: SEER; 2021.
 - 4 - Panagiotopoulou N, Ghuman N, Sandher R, Herbert M, Stewart JA. Barriers and facilitators towards fertility preservation care for cancer patients: a meta-synthesis. **Eur J Cancer Care (Engl)**. Jan 2018;27(1) doi:10.1111/ecc.12428.
 - 5 - Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. **N Engl. J Med.** Feb 2009;360(9):902-11. doi:10.1056/NEJMra0801454.
 - 6 - Anazodo A, Laws P, Logan S, et al. How can we improve oncofertility care for patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care. **Hum Reprod Update.** 03 2019;25(2):159-179. doi:10.1093/humupd/dmy038.
 - 7 - Von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J, et al. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. **Reprod Biomed Online.** Nov 2015;31(5):605-12. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.07.013.
 - 8 - Bastings L, Baysal O, Beerendonk CC, Braat DD, Nelen WL. Referral for fertility preservation counselling in female cancer patients. **Hum Reprod.** Oct 2014;29(10):2228-37. doi:10.1093/humrep/deu186.
 - 9 - Furui T, Takai Y, Kimura F, et al. Fertility preservation in adolescent and young adult cancer patients: from a part of a national survey on oncofertility in Japan. **Reprod Med Biol.** 2018;18(1):97-104.
 - 10 - Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. **J Clin Oncol.** 07 2018;36(19):1994-2001. doi:10.1200/JCO.2018.78.1914.
 - 11 - Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. **BMC Med.** Jan 2016; 14:1. doi:10.1186/s12916-015-0545-7.
-

2. Objetivos

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

No contexto atual de aumento da incidência de câncer e de aumento da sobrevida das pacientes, é fundamental compreender as percepções e atitudes de especialistas em infertilidade. No entanto é importante que sejam feitos novos estudos visando não só os especialistas em infertilidade, mas também oncologistas, hematologistas, especialistas em câncer de mama e impressões dos pacientes. No Brasil tanto as estatísticas quanto os estudos acerca da oncofertilidade ainda são muito incipientes. Esperamos que esse estudo seja o pioneiro de muitos e que os resultados dele ajudem a propiciar a definição de estratégias para a construção de um novo modelo de atendimento integrado às mulheres com câncer no Brasil.



Anexas