



UNIVERSIDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Carolina David Vieira

ONCOFERTILIDADE : Avanços Clínicos, Biotecnológicos e Éticos

Juiz de Fora

2018



UNIVERSIDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC

Carolina David Vieira

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: Avanços Clínicos, Biotecnológicos e Éticos

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado na Universidade
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção
do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Nathália Barbosa do
Espírito Santo Mendes

Juiz de Fora

2018

Carolina David Viera

**PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM PACIENTES
ONCOLÓGICOS: Avanços Clínicos, Biotecnológicos e Éticos**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ms. Anna Marcella Neves Dias

Prof. Ms. Nathália Barbosa do Espírito Santo Mendes

Prof.Dr. Marcella Martins Terra

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: Avanços Clínicos, Biotecnológicos e Éticos

PRESERVATION OF FERTILITY IN ONCOLOGICAL PATIENTS: Clinical, Biotechnological and Ethical Advances

**CAROLINA DAVID VIEIRA¹, NATHÁLIA BARBOSA DO ESPÍRITO SANTO
MENDES²**

Resumo:

Introdução: Nas últimas décadas o câncer se tornou um problema de saúde pública mundial, com estimativas alarmantes para as décadas subsequentes. Embora o tratamento atual do câncer tenha aumentado consideravelmente as taxas de sobrevida para os pacientes jovens, quase que invariavelmente estará associado ao enorme risco de infertilidade, levando a um impacto negativo importante na vida destes jovens. **Objetivo:** Abordar os conceitos em preservação da fertilidade em homens e mulheres jovens tratados de câncer e relacionar os processos causadores de infertilidade durante este tratamento. Além de citar os aspectos bioéticos envolvidos durante esse processo e o futuro deste tema tão relevante para população. **Métodos:** Para tanto foram utilizados livros e artigos relacionados ao tema e pesquisas em bases de dados científicos como SciELO, BVS/BIREME, PubMed, Web of Science, sites governamentais e PAHO/WHO (Pan American Health Organization/World Health Organization). Foram selecionados artigos escritos em inglês, português ou espanhol, publicados entre 1990 e 2018. Os descritores utilizados foram: “infertilidade”, “câncer”, “oncofertilidade”, “criopreservação”, “banco de tecido ovariano”, “ooforopexia”, “reprodução assistida” e “Fertilização *in vitro*”. **Resultados:** A Oncofertilidade é um campo de estudo que busca interpor conhecimento de diversas áreas para aperfeiçoar estratégias de prevenção da função reprodutiva em sobreviventes de câncer. Os tratamentos oncológicos que mais interferem ou podem prejudicar a capacidade reprodutiva de homens e mulheres são quimioterapia, radioterapia, cirurgia e desequilíbrio hormonal. As principais técnicas utilizadas para preservação da fertilidade, em pacientes que se submeterão ao tratamento oncológico são a criopreservação de gametas masculino e feminino, ou ainda, a criopreservação de embriões, ooforopexia e posteriormente ao tratamento oncológico a fertilização *in vitro*. **Considerações finais:** Não há dúvidas sobre a importância dos ganhos psicoemocionais ao se falar em preservação da fertilidade, sendo assim, um assunto de extrema relevância para a comunidade médica e acadêmica. Tratamentos como quimioterapia, radioterapia e cirurgia tem se tornado causas de infertilidade por vezes irreversíveis para o paciente oncológico. Por esse ângulo métodos de preservação da fertilidade com maior probabilidade de sucesso são a criopreservação de semên, de oócito e de embriões.

¹ Acadêmica do Curso de Biomedicina da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – MG

² Bióloga, Mestre, Professora do Curso de Medicina e Biomedicina da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – MG

Espera-se ainda que os princípios da autonomia, da beneficência e da não maleficência sirvam de bússolas para as estratégias escolhidas.

Descritores: criopreservação. oncologia. bioética. reprodução humana. infertilidade.

Abstract:

Introduction: In the last decades, cancer has become a worldwide public health problem, with alarming estimates for subsequent decades. Although current cancer treatment has greatly increased survival rates for young patients, it will almost invariably be associated with the enormous risk of infertility, leading to a major negative impact on the lives of these young people.

Objective: To address concepts in preserving fertility in young men and women treated for cancer and to relate the processes that cause infertility during this treatment. In addition to citing the bioethical aspects involved during this process and the future of this subject so relevant to the population.

Methods: Books and articles related to the subject and research in scientific databases such as SciELO, BVS / BIREME, PubMed, Web of Science, government websites and PAHO / WHO (Pan American Health Organization / World Health Organization) were used for this purpose. The descriptors used were: "infertility", "cancer", "oncofertility", "cryopreservation", "ovarian tissue bank", "oophoropexy", "assisted reproduction" and "In vitro fertilization".

Results: Oncofertility is a field of study that seeks to bring knowledge from several areas to improve strategies for prevention of reproductive function in cancer survivors. The oncological treatments that most interfere or can impair the reproductive capacity of men and women are chemotherapy, radiotherapy, surgery and hormonal imbalance. The main techniques used to preserve fertility in patients who will undergo oncological treatment are cryopreservation of male and female gametes, or cryopreservation of embryos, oophoropexy and after in vitro fertilization treatment.

Final considerations: There is no doubt about the importance of psychoemotional gains when talking about preservation of fertility, thus being a subject of extreme relevance for the medical and academic community. Treatments such as chemotherapy, radiotherapy and surgery have become sometimes irreversible causes of infertility for cancer patients. By this angle fertility preservation methods with the greatest probability of success are the cryopreservation of sperm, oocytes and embryos. It is also hoped that the principles of autonomy, beneficence and non-maleficence serve as compasses for the strategies chosen.

Keywords: criopreservação. oncology. bioethics. human reproduction. Infertility

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 1993, a Portaria nº 170 da Secretaria de Assistência à Saúde representou o primeiro esforço do Ministério da Saúde para enfrentar, de modo organizado, a crescente demanda por tratamento de câncer no Brasil. A partir de então, várias mudanças foram feitas nas esferas de saúde pública,

no diagnóstico, no tratamento e principalmente, no prognóstico do paciente. O câncer teve seu *status* modificado, de doença que mata, para doença que pode matar.¹

Já se foram 25 anos após este primeiro passo e apesar da longa trajetória contra esta doença tão devastadora, o INCA (Instituto Nacional do Câncer) estimou que apenas em 2018, haverá cerca de 600 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo estimados 6.150 de câncer de ovário e 16.370 de câncer de colo de útero.²

Os progressos na quimioterapia e na radioterapia trouxeram esperança para pacientes com câncer. Entretanto, estes tratamentos não são isentos de toxicidade, causando frequentemente infertilidade, pois atingem não só as células tumorais como órgãos ao redor, danificando outros sistemas, como por exemplo, o sistema reprodutor.³

Estes tratamentos, em sua maioria, causam destruição das células reprodutivas, menopausa precoce, produção de óvulos imaturos e perda quase total da atividade ovariana.^{4, 5} Os efeitos colaterais do tratamento dependem do tipo de droga usada, do tempo total de tratamento e da dose administrada, porém, pelo menos uma fração da reserva ovariana será perdida em pacientes que estejam em tratamento com gonadotóxicos.^{6,7}

Neste contexto, foi importante elucidar que o tratamento sistêmico do câncer prolonga a esperança média de vida dos doentes, mas tem efeitos deletérios na sua função reprodutiva. Tem sido cada vez mais evidente encontrar um doente oncológico em idade reprodutiva, dado o aumento da incidência de certos tumores em idades mais jovens e a tendência para o adiamento do nascimento do primeiro filho para idades mais tardias. Mais ainda, importou notar que a idade jovem é geralmente um fator de mau prognóstico e, conseqüentemente, o tratamento muitas vezes implica a necessidade de radioterapia ou quimioterapia, como complemento do tratamento cirúrgico.⁸

O interesse e a preocupação em preservar a fertilidade são similares para homens e mulheres. Entretanto, as oportunidades para a intervenção diferem consideravelmente.⁶ A preservação da fertilidade em homens envolve o simples congelamento do sêmen, já em mulheres, criopreservar oócitos ainda é uma técnica muito complexa e com muitos desafios a serem superados, tais

como a extrema sensibilidade de oócitos maduros e a falta de cultivo *in vitro* para o completo desenvolvimento de folículos primordiais.⁴ Há ainda a preocupação de se enquadrar as normas legais brasileiras para a utilização desses recursos.

Os novos tratamentos relacionados a oncofertilidade incitam a renovação de conceitos éticos e filosóficos acerca da interferência da medicina e áreas correlatas sobre o organismo humano, seu bem-estar e sua integridade. É nesse contexto que surge a bioética, que pode ser tida como uma linha do conhecimento que pretende conservar o respeito ao ser humano e seus valores ético-morais, com o objetivo essencial de garantir o bem-estar individual. Tal disciplina constrói-se a partir de questionamentos que, na esfera médico-científica, usam quatros princípios como pilares para o estabelecimento de limites entre a pesquisa e a prática. Esses princípios bioéticos aplicados à oncofertilidade são: respeito à pessoa, beneficência, justiça e não maleficência.^{10,11}

A Oncofertilidade é um campo de atuação interdisciplinar que busca associar conhecimentos em oncologia e endocrinologia reprodutiva, com a contribuição de psicólogos, assistentes sociais e outros profissionais de saúde para o desenvolvimento e o aperfeiçoamento de estratégias de preservação da função reprodutiva em pacientes que conseguiram se curar de câncer após tratamento adequado.¹² A oncofertilidade tem passado por um período de amadurecimento e transformação, em que pesem questionamentos éticos e bioéticos.

O presente trabalho objetivou citar os parâmetros da oncofertilidade e sua importância para o bem estar do paciente oncológico norteando-se sempre pelos preceitos bioéticos e enumerar os processos causadores de infertilidade durante o tratamento contra o câncer.

MÉTODOS

O presente trabalho tratou-se de um estudo descritivo, no qual foram analisados livros e artigos sobre o tema oncofertilidade. O estudo de revisão bibliográfica foi realizado através da pesquisa eletrônica em bases de dados científicos como SciELO, BVS/BIREME, PubMed, Web of Science, sites

governamentais (Ministério da Saúde, INCA e FIOCRUZ), livros e consultas à PAHO/WHO (Pan American Health Organization/World Health Organization).

Ao longo do projeto, foram lidos 58 trabalhos, sendo que, foram selecionados quarenta e um artigos escritos em inglês, português ou espanhol, publicados entre 1989 e 2018 para serem referenciados. Os descritores utilizados foram: “infertilidade”, “câncer”, “oncofertilidade”, “criopreservação”, “banco de tecido ovariano”, “ooforopexia”, “reprodução assistida” e “Fertilização *in vitro*”. Os artigos recuperados foram compilados e utilizados para a redação do Trabalho de Conclusão de Curso, de acordo com os aspectos propostos nos Objetivos do presente estudo.

RESULTADOS

Várias são as ferramentas de tratamento disponíveis para a preservação da fertilidade pós câncer, a individualização é a chave para a escolha. Assim, devem ser considerados, além do tipo de câncer e do tratamento a ser feito, fatores como a idade do paciente ao diagnóstico, idade do paciente à época esperada para remissão da doença ou para a procriação, tempo disponível e possibilidade de metástases, além, é claro, da quantidade de filhos já nascidos e do desejo de novas gestações.⁵

Ao valorizar a fragilidade e a pressão psicoemocional trazida pelo diagnóstico de um câncer e sua interferência significativa na capacidade de entendimento e aceitação, a interdisciplinaridade torna-se a essência para a abordagem adequada em oncofertilidade. Nesse contexto em que imperam incertezas, é de extrema importância o esclarecimento do paciente ou seu responsável legal e dos parentes envolvidos no processo, além do consentimento livre e esclarecido.¹³

Infertilidade Relacionada ao Tratamento Oncológico

Existem inúmeros mecanismos pelos quais o câncer pode afetar negativamente a fertilidade.¹⁴ A equipe multidisciplinar que lida com o câncer precisa ter a noção clara que tanto os efeitos diretos e indiretos da neoplasia primária como os efeitos dos tratamentos, sejam eles cirúrgicos,

quimioterápicos, radioterápicos ou multimodais, podem abrigar a gênese da infertilidade pós-câncer.⁷

Embora não seja aplicável a todos os tipos de neoplasias, a cirurgia é uma potencial causa de infertilidade durante o tratamento do câncer.⁷

Há muito se sabe que a quimioterapia pode levar à diminuição da reserva ovariana ou mesmo à falência funcional precoce das gônadas em mulheres jovens. Os efeitos da quimioterapia para homens e mulheres dependem não apenas do agente em questão, mas também da dose cumulativa e da idade da paciente.^{5,7,15}

O epitélio germinativo é também bastante sensível aos efeitos da radiação.^{5,16} A radioterapia abdominal ou pélvica pode levar à falência ovariana^{5,17} e também causar danos irreversíveis à vascularização e ao desenvolvimento uterino em crianças e adolescentes.^{5,18}

No homem a carcinogênese por si só pode resultar em um estado inflamatório sistêmico e a produção aumentada de citocinas pode levar a dano direto no tecido germinativo testicular. Além disso, inúmeras neoplasias cursam com aumento da temperatura corpórea em geral, aumentando temperatura dos testículos e levando ao comprometimento da espermatogênese. As neoplasias podem também alterar o equilíbrio hormonal.⁷

Técnicas para Preservação da Fertilidade em Pacientes Oncológicos

- **Criopreservação**

A criotecnologia tem conquistado grande destaque tanto na medicina reprodutiva humana quanto na reprodução animal, seja através da criopreservação de embriões, células germinativas masculinas ou femininas ou mesmo através da criopreservação de tecido gonadal como ovário.¹⁹ A criopreservação consiste na manutenção de material biológico a temperaturas criogênicas, nas quais todas as reações químicas, processos biológicos e atividades físicas intra e extracelulares estão suspensas, contudo, as células conseguem se manter íntegras, preservando sua viabilidade.^{20,21}

Essas temperaturas são denominadas criogênicas, sendo frequentemente utilizado o nitrogênio líquido (-196°C) para alcançá-las.^{21,22} Em temperaturas entre 0° e 25°C a atividade celular torna-se lenta, mas ainda está

presente. Contudo, abaixo de -40°C as trocas físico-químicas são cessadas e, para garantir a preservação celular por tempo indeterminado, as células devem ser mantidas a temperaturas inferiores a -130°C na presença de agentes crioprotetores.²¹

O processo de criopreservação pode ser realizado por dois métodos, isto é, a congelação lenta e a vitrificação. Independente do método utilizado, a criopreservação baseia-se em cinco etapas fundamentais: 1) exposição ao Agente Crioprotetor (ACP), com a finalidade de permitir a difusão desses agentes nos compartimentos celulares; 2) resfriamento com redução da temperatura de forma gradual (congelamento lento) ou súbita (vitrificação), na qual a amostra passa da temperatura ambiente para a temperatura criogênica; 3) armazenamento ou estocagem, permitindo a preservação do material em temperatura ultrabaixa por períodos indefinidos; 4) descongelação ou aquecimento, etapa na qual ocorre o resgate do material criopreservado e retomada do metabolismo celular; e 5) diluição ou remoção do ACP, a fim de evitar, na presença de temperatura fisiológica ou ambiente, a produção de metabólitos secundários, o que intensificaria a ação tóxica destes aditivos.²⁰

Os métodos de criopreservação divergem entre si, principalmente, quanto à taxa de redução de temperatura empregada. O congelamento lento é caracterizado por uma redução gradual da temperatura, com o objetivo de reduzir o estresse térmico na fase de transição das soluções do estado líquido para o estado sólido. Além disso, é caracterizado também por uma desidratação celular gradual que evita ou reduz a formação de cristais de gelo. Nesta situação, baixas concentrações de Agentes Crioprotetores são suficientes a fim de que esses objetivos sejam alcançados.¹⁸

Por outro lado, a vitrificação consiste no método de criopreservação na qual a redução de temperatura ocorre de forma brusca, cujo objetivo é a obtenção de um sólido amorfo ou em estado vítreo, que difere do sólido cristalino por não haver formação de cristais de gelo no interior dos compartimentos celulares. Contudo, para a obtenção desse estado vítreo é necessário, além de uma alta taxa de resfriamento (por exemplo, $2.500^{\circ}\text{C}/\text{min}$), a utilização de uma solução de vitrificação com alta viscosidade, a qual é obtida com o emprego de elevadas concentrações de Agentes Crioprotetores.^{15,21}

Independente do método empregado, a adição de um ACP representa um fator chave para o sucesso da criobiologia, sendo indispensável sua presença para que as células possam resistir às injúrias resultantes do procedimento de criopreservação.^{23,24} Contudo, os metabólitos resultantes da degradação dos ACP's pela célula podem ser tóxicos para as células, sendo este um fator limitante para o sucesso da utilização dos mesmos.²⁵

Com o desenvolvimento e crescimento das técnicas de reprodução assistida, a criopreservação de gametas em homens e mulheres com câncer mantém a possibilidade da paternidade biológica, mesmo que a infertilidade definitiva seja o desfecho após o tratamento do câncer.⁷

O futuro da preservação da fertilidade masculina caminha no sentido de romper uma importante barreira: a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide (ICSI) que requer células germinativas maduras, que não se desenvolvem antes do período da puberdade masculina²⁶. Portanto o foco das pesquisas tem sido a busca por alternativas de preservação das células gaméticas em homens com câncer na fase pré-puberal ou na infância.²⁷

A técnica de criopreservação de embriões tem por princípio a produção de oócitos maduros por estimulação ovárica através da administração de gonadotropinas (nomeadamente o Hormônio Folículo Estimulante – FSH). Posteriormente é feita a punção e Fertilização *in vitro* dos oócitos maduros e é rapidamente aplicada a técnica de criopreservação.^{28,29, 30}

Em pacientes mais jovens ou sem parceiro, em que a preservação de embriões não é um procedimento possível, a criopreservação de oócitos maduros pode ser a melhor opção. Esta técnica implica que a mulher passe pelo mesmo processo de estimulação ovárica com recurso das gonadotrofinas realizado para a técnica anterior, sendo que os oócitos daí resultantes são criopreservados para uso posterior.³⁰

A criopreservação de tecido ovariano, por sua vez, tem sido objeto de inúmeros estudos, com dados recentes que mostram a recuperação completa da função gonadal após transplante autólogo de tecido ovariano congelado-descongelado em roedores, ovelhas, primatas⁵ e humanos.³¹

Por dispensar estimulação ovariana, a estratégia posta em prática atenderia muito bem as portadoras de neoplasias hormônio-dependentes ou que necessitam de abordagem imediata. Particularmente sob esse aspecto, a

coleta do tecido cortical ovariano para a criopreservação oferece a vantagem de poder ser feita em qualquer momento do ciclo menstrual, por procedimento de videolaparoscopia, e possibilitar a aquisição de centenas de milhares de folículos primordiais.^{32,33}

Pretende-se tornar viável o reimplante do tecido congelado depois da remissão, podem-se obter gravidezes até mesmo por método natural. A grande limitação está, ainda, no risco presumido de que o tecido congelado reimplantado contenha focos metastáticos que possam levar à reincidência do câncer. Apesar dos avanços, essa técnica ainda é considerada experimental.⁵

- **Ooforopexia**

A ooforopexia consiste na transposição lateral do ovário, fixação e marcação com clips, de modo a conseguir a maior distância possível da principal área irradiada. Está indicada para manter a função menstrual e fertilidade em mulheres que vão ser submetidas à radioterapia pélvica. Porém, as taxas de sucesso publicadas para a ooforopexia são muito inconsistentes, variando entre 16 e 90%.³⁴

Técnicas de Reprodução Assistida Pós tratamento Oncológico

A inability de gerar um filho é para muitos casais, catastrófico. A frustração de perspectivas pessoais, sociais e mesmo religiosas pode ser causadora de fortes emoções. Assim, circunstâncias que envolvam a infertilidade estão frequentemente associadas a alterações emocionais, como ansiedade, depressão, raiva, discórdia e desvalorização pessoal, que por sua vez podem potencializar fatores de subfertilidade pré-estabelecida.^{13,35} A esperança de poder gerar uma criança após um câncer é fator de melhoria da autoestima e pode até mesmo contribuir para a melhor aceitação do tratamento antineoplásico e seus efeitos adversos.⁵

O tratamento da infertilidade tem gerado evolução e envolve o comprometimento e a disponibilidade quer seja do casal quer dos profissionais envolvidos.³⁵

As técnicas de reprodução assistida desenvolvidas levaram o casal a maior possibilidade de solucionar os problemas de infertilidade, que não teriam opção de tratamento.³⁶ Por Reprodução Assistida entende-se um conjunto de

métodos empregados por uma equipe especializada que tem como principal objetivo tentar viabilizar a gestação em mulheres com dificuldades de engravidar. Na área da Oncofertilidade as técnicas de reprodução assistida mais utilizadas são fertilização *in vitro* (FIV), transferência de embriões, injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), transferência tubária de gametas e transferência de embriões congelados.³⁷

A fertilização *in vitro* (FIV) é uma técnica de reprodução assistida que consiste na colocação, em ambiente laboratorial, de um número significativo de espermatozoides, 100 mil, ao redor do oócito, previamente selecionado. Após oito dias de incubadora com temperatura e gases controlados os embriões, que devem estar em fase de blastocisto eclodido ou expandido, serão transferidos para a cavidade uterina.³⁷

A injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) é uma técnica de reprodução humana que consiste em introduzir um único espermatozoide previamente selecionado dentro do óvulo e, dessa forma, realizar a fecundação.³⁵

Esta técnica é especialmente indicada em casos de infertilidade de fator masculino grave ou quando há uma amostra limitada de espermatozoides. A ICSI pode ser realizada a partir de uma amostra de sêmen criopreservada. Após o descongelamento dos espermatozoides, são selecionados os de melhor qualidade, que serão utilizados para a fecundação dos oócitos.³⁵

Aspectos Bioéticos

O surgimento de novas tecnologias e o avanço do tratamento de doenças antes consideradas fatais, como o câncer, incita a renovação de conceitos éticos e filosóficos acerca da interferência da medicina e áreas correlatas sobre o organismo humano, seu bem-estar e sua integridade. É nesse contexto que surge a bioética, que pode ser tida como uma linha do conhecimento que pretende conservar o respeito ao ser humano e seus valores ético-morais, com o objetivo essencial de garantir o bem-estar individual.^{38,39}

A utilização de técnicas de reprodução assistida apresenta por si só problema ético e, quando associados ao câncer e seu tratamento, esse problema duplica. A notícia do diagnóstico de câncer representa um período de

stress psicossocial em que muitas vezes o paciente não se encontra mentalmente capacitado para se debruçar sobre as suas opções reprodutivas. No entanto é fundamental saber quais são as suas expectativas relativas a este tema e informá-lo acerca das opções disponíveis.³⁹

Em termos práticos, no entanto, esta informação não é muito bem realizada. Quer seja por limitação de conhecimento do oncologista acerca dos métodos disponíveis, quer seja por ser dada maior importância à doença e seu tratamento do que às consequências reprodutivas. O doente muitas vezes não chega a receber informação acerca dos efeitos dos tratamentos na sua vida reprodutiva ou da existência de procedimentos de preservação de fertilidade.⁴⁰

Invocando os princípios de autonomia, beneficência e não maleficência, a segurança para o paciente é a principal consideração ética para o uso de técnicas de preservação da fertilidade após o câncer, pois de nada adiantará adotar estratégias para tanto se não houver o bem-estar físico necessário para a paternidade e, principalmente, a maternidade saudável.⁴¹

Outro problema diz respeito à execução de técnicas de preservação da fertilidade em menores de idade e a obtenção do consentimento informado. Este tema tem sido alvo de alguma controvérsia, pela validade da execução destas técnicas. Por um lado é argumentado que a preservação da fertilidade faz sentido porque salvaguarda a autonomia reprodutiva da criança e previne problemas não só reprodutivos como também psicossociais futuros, mas por outro lado, existe a incapacidade de compreensão dos procedimentos por parte da criança e a possibilidade de submeter o menor a procedimentos potencialmente invasivos.⁴¹

Neste sentido, a evidência clara de benefício para o menor, o consentimento dos pais e a opinião do paciente (especialmente se pós-pubertário) devem ser sempre assegurados.⁴⁰

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não há dúvidas sobre a importância dos ganhos psicoemocionais ao se falar em preservação da fertilidade depois do câncer, já que a impossibilidade da concepção biológica é razão de grande apreensão e destaca a impotência percebida frente a uma doença grave. Preservar a função gonadal e, dessa

forma, a fertilidade ampara a intenção de oferecer a melhor qualidade de vida possível aos sobreviventes do câncer, principalmente no Brasil, em que a população é jovem e muitos pacientes terão a doença antes de constituir a prole pretendida.

Apesar do papel amplamente reconhecido do tratamento antineoplásico – quimioterapia, radioterapia e cirurgia – para o tratamento contra o câncer, a infertilidade causada por eles futuramente nos pacientes oncológicos pode ser irreversível.

O campo da preservação da fertilidade em pacientes oncológicos é relativamente novo, mas em desenvolvimento célere. Os métodos de preservação da fertilidade com maior probabilidade de sucesso e mais bem estabelecidos são a criopreservação de sêmen, de oócitos e de embriões, sem comprometer a probabilidade de sucesso do tratamento oncológico. Abordagens cirúrgicas conservadoras e a ooforopexia abdominal alta, prévia à radioterapia pélvica, podem também estar indicadas.

Espera-se que os princípios da autonomia, da beneficência e da não maleficência sirvam de bússolas para as estratégias escolhidas, com o devido respeito à opinião do paciente quando em condições de compreender minimamente o que se passa. As decisões sobre a pesquisa e tratamento em oncofertilidade requerem atenção aos valores pessoais, às emoções e às suas implicações para a tomada de decisões de longo prazo e essas discussões levam tempo.

REFERÊNCIAS

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria/SAS nº 170, de 17 de dezembro de 1993. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 19753-6, 1993.
- 2 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de Câncer: Câncer de colo de útero. Rio de Janeiro; 2017 [citado 2018 Fev 20]. Disponível em:
http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio
- 3 Schaver LR . Sexuality and Fertility after Cancer. American Society of Hematology. 2005; 523-7.

- 4 Hulvat, MC, Jeruss JS. Maintaining fertility in young women with breast câncer. *Oncology Journal*. 2009; 10(6): 308-17.
- 5 Carvalho BR, Rodrigues JK, Campos JR, Marinho RM, Caetano JPJ, Rosa-e-Silva ACJS. Visão geral sobre preservação da fertilidade feminina depois do câncer. *reprod clim*. 2014; 29(3):123–9
- 6 Oktay K. Fertility Preservation: A comprehensive approach to the young woman with cancer. *Journal of the Cancer Institute*. 2005; (34):57-9.
- 7 Alvarenga C, Cardoso APG, Cocuzza MS, Srougi M. Preservação da fertilidade em homens jovens com câncer: conceitos atuais e o futuro. *Rev Med*. 2012;91(3):223-8.
- 8 Sousa G, Santos ATA. *Recomendações Clínicas para a Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico*. Coimbra: Sociedade portuguesa da medicina da reprodução; 2015.
- 9 Jeruss JS, Woodruff T. Preservation of Fertility in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009; (360):902-11.
- 10 Análise crítica da atual situação ética e legal das técnicas de reprodução assistida no Brasil - Manual de defesa profissional. São Paulo. FUNPEC, 2005.
- 11 United States Department of Health & Human Services [homepage na internet]. Belmont report: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research [citado 23 Set 2013]. Disponível em:
<http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.html>.
- 12 Woodruff TK. The emergence of a new interdiscipline: oncofertility. *Cancer Treat Res*. 2007; 138: 3-11.
- 13 Álvares C. Entre o social e biológico: repensando a maternidade à luz das novas técnicas de reprodução assistida. *Revista Lusófona de Estudos Culturais*. 2015;3(1):99–110.
- 14 Sabanegh JES, Ragheb AM. Male fertility after cancer. *Urology*. 2009;73:225.
- 15 Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, et al. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *J Clin Oncol*. 2011;29:1607-11.

- 16 Zhang J, Li L. Stem cell niche: microenvironment and beyond. *J Biol Chem.* 2008;283(15):9499-503.
- 17 Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol.* 1999;150:245–54.
- 18 Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Muller J. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:259–63.
- 19 Castro SV, Carvalho AA, Silva CMG, Faustino LR, Figueiredo JR, Rodrigues APR. Agentes crioprotetores intracelulares: características e utilização na criopreservação de tecido ovariano e oócitos. *ion. Acta Scientiae Veterinariae.* 2011; 39(2): 957.
- 20 Rubinsky B. The energy equation for freezing of biological tissue. *Journal of Heat Transfer.* 1989; 111(4): 988-97.
- 21 Carvalho AA, Faustino LR, Castro SV, Figueiredo JR, Rodrigues APR. Caracterização dos danos celulares em gametas femininos e embriões após criopreservação. *Acta Scientiae Veterinariae.* 2012; 40(3): 1046.
- 22 Bakhach J. The cryopreservation of composite tissues - Principles and recent advancement on cryopreservation of different type of tissues. *Organogenesis.* 2009; 5(3): 119-26.
- 23 Matsumoto K, Raharjo SHT, Dhekney S, Moon PA, Litz RE. Criopreservação e embriogênese somática de calos de *Dimocarpus longan*. *Pesquisa Agropecuária Brasileira.* 2004; 39: 1261-3.
- 24 Mycock DJ, Wesley-Smith J, Berjak P. Cryopreservation of somatic embryos of four species with and without cryoprotectant pre-treatment. *Annals of Botany.* 1995; 75: 331-6.
- 25 Fahy GM. Cryoprotectant toxicity neutralization. *Cryobiology.* 2010; 60: 45-53.
- 26 Agarwal A. Fertility after cancer. A prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril.* 2004;81:342-8.
- 27 Oehninger S. Strategies for fertility preservation in female and male cancer survivors. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12:222–31.

- 28 Gunasheela D, Gunasheela S. Strategies for fertility in young patients with cancer: A comprehensive Approach. Indian Journal of surgical oncology. 2014; 5(1): 17-29.
- 29 Muñoz M. Fertility Preservation and Reproduction in Cancer Patients. Clinical and Translational Oncology. 2016;18(2): 1229-36.
- 30 Benedict C, Thom B, Kelvin JF. Fertility Preservation and cancer: challenges for adolescent and young adult patients. Current Opinion in Supportive and Palliative Care. 2016; 10(1): 87-94.
- 31 Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet. 2004; 364:1405–10.
- 32 Rosa e Silva ACJS, Carvalho BR, Rosa e Silva JC, Silva de Sá MF. Ovarian Function Preservation After Cancer. Nova Science Publishers. 2008; 1:139-53.
- 33 Poirot CJ, Vacher-Lavenu MC, Helardot P, Guibert J, Brugières L, Jouannet P. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. Hum Reprod. 2002;17:1447–52.
- 34 Matosa MJ, Torresc I, Sousad S, FreitasP, Carvalhoa D. Preservação da fertilidade na mulher com cancro. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2012;7(2):44-51
- 35 Leite TH, Henriques RAH. Bioética em reprodução humana assistida: influência dos fatores sócio-econômico-culturais sobre a formulação das legislações e guias de referência no Brasil e em outras nações. Revista de saúde coletiva. 2014; 24(1): 31-47.
- 36 Montagnini HML, Blay SL, Novo NF, Freitas V, Cedenho AP. Estados emocionais de casais submetidos à fertilização in vitro. Estud. Psicol. 2009;26(4):475–81.
- 37 Passos MG, Pithan LH. A doação compartilhada de óvulos no Brasil sob enfoque do direito e da bioética. Revista da AMRIGS. 2015;59(1):55–9.
- 38 Cunha SP, Meziara FC, Moisés ECD, Barbosa HF, Duarte LB, Cavalli RC et al. Ética e leis em ginecologia e obstetrícia. Manual de defesa profissional. Natal: FUNPEC; 2005.
- 39 Ciocci E, Borges Jr E, Cortezzi, SS. Bioética e direito em reprodução humana assistida. 5ª ed. São Paulo: Atheneu;2011.

- 40 Patrizio P, Caplan AL. Ethical Issues Surrounding Fertility Preservation in Cancer Patients. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2010; 53(4): 717-26.
- 41 Rosa e Silva ACJS, Carvalho BR. Ovarian function preservation after câncer. *Nova Science Publishers*. 2008; 1:139-53.