

# Preservação da fertilidade: a importância de oferecer esta possibilidade às pacientes com doenças neoplásicas

*Preservation of fertility: the importance of providing this possibility to patients with cancer*

## Editorial

### Introdução

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA)<sup>1</sup>, as estimativas para o ano de 2010 previam a ocorrência de 500 mil novos casos de câncer no Brasil, sendo que praticamente metade seria em mulheres, das quais 8 a 10% teriam menos de 40 anos. Dentre todos os tipos de cânceres em mulheres, o de mama responde por aproximadamente 50% e o de colo uterino por aproximadamente 20% dos casos. Nota-se a importância e a responsabilidade do especialista em Ginecologia no diagnóstico e condução destes casos. Ainda segundo o INCA, a sobrevida em 5 anos é de 61% para os tumores mamários e de 49% para os tumores de colo uterino. Somente por esses dados epidemiológicos podemos notar quão grande é o problema e qual sua repercussão em saúde pública. Mais da metade das mulheres acometidas por câncer de etiologia ginecológica estarão vivas após cinco anos e grande parte delas em idade fértil, com provável e possível desejo reprodutivo.

### Efeitos do tratamento oncológico

Mulheres em idade fértil são um grupo de interesse especial para nós, ginecologistas. As terapias utilizadas para o tratamento das doenças oncológicas envolvem medicamentos citotóxicos, com alto poder de lesão de células germinativas, especialmente óvulos. A quimio e a radioterapia podem levar à perda precoce da função ovariana, principalmente por um aumento da taxa de atresia folicular. As taxas de falência ovariana chegam a até 62% dos casos<sup>2</sup>. Quando nos referimos aos riscos de falência ovariana, devemos atentar a principalmente dois aspectos: a idade da paciente e o esquema radioquimioterápico.

Sabe-se que a mulher tem uma reserva de folículos primordiais definida e que irá valer-se desta reserva ao longo de sua vida reprodutiva. Apenas como parâmetro, o maior número de folículos primordiais é atingido ainda na vida intrauterina, próximo à 20<sup>a</sup> semana de gestação, valor esse ao redor de 7 milhões de folículos. Ao nascimento esse valor reduz-se para 2 milhões e continua a reduzir-se em um processo de atresia, chegando à época da menarca aos 500 mil<sup>3</sup>. A cada ciclo menstrual esse número segue em ritmo decrescente, chegando a mulher aos seus 25 mil folículos com 38 anos de idade e somente aos 100 à época da

#### Correspondência:

José Maria Soares Júnior  
Rua Napoleão de Barros, 715 – 7<sup>o</sup> andar –  
Vila Clementino – CEP: 04024-002 –  
São Paulo (SP), Brasil

#### Recebido

02/09/2011

#### Aceito com modificações

22/09/2011

<sup>1</sup> Médico da Huntington Medicina Reprodutiva – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professor Adjunto Livre Docente do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Adjunto-Doutor da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Chefe da Disciplina de Ginecologia Endocrinológica do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP), Brasil; Diretor Clínico da Huntington Medicina Reprodutiva – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

menopausa. Portanto, é nítido que se a reserva folicular é menor, a probabilidade de ocorrer falência ovariana, em virtude do tratamento radioquimioterápico, é maior<sup>4</sup>.

Em um esquema de radioterapia, estima-se que para alcançarmos o risco de falência ovariana são necessários 20 Gy de irradiação pélvica, sendo que após os 35 anos de idade valores menores de irradiação podem já ser danosos. Quando a irradiação é mamária, as doses potencialmente capazes de atingir a pelve são mínimas e conseqüentemente também é mínimo o risco de falência ovariana por esse esquema isoladamente<sup>5</sup>.

Em esquemas quimioterápicos, o uso de agentes alquilantes, como a Ciclofosfamida, apresenta o maior risco de toxicidade ovariana e antecipação da menopausa. O risco de amenorreia pode chegar a 40% em pacientes com menos de 40 anos e a 76% em pacientes com mais de 41 anos, quando se valem desse esquema terapêutico<sup>6</sup>. Em regimes baseados em antraciclinas, como a doxorubicina, os riscos de falência ovariana são menores. O risco de falência ovariana de acordo com a idade da paciente e o esquema de tratamento quimioterápico empregado pode ser observado no Quadro 1.

Podemos classificar os quimioterápicos de acordo com seu grau de gonadotoxicidade<sup>7</sup> em: alto risco: Ciclofosfamida, Colarambucil, Melfalan, Busulfan, Nitrogênio-mostarda e Procarbazona; risco intermediário: Cisplatina e Doxorubicina e de baixo risco: Metotrexate, 5-Fluorouracil, Vincristina, Bleomicina e Actinomicina D.

### ■ Opções para a Criopreservação

Analisando-se todas as possibilidades e principalmente levando-se em conta que grande parte das pacientes que são acometidas por uma doença neoplásica irá sobreviver a ela e poderão manifestar desejo reprodutivo, temos que promover a preservação da fertilidade dessas pessoas.

A exiguidade de tempo entre o diagnóstico da doença e o início de seu tratamento é um entrave que pode ser contornado e a fertilidade pode ser preservada antes que a ação gonadotóxica da radioquimioterapia tenha sido iniciada. Para isso, temos basicamente três alternativas a seguir: criopreservação de embriões, de oócitos (maduros ou imaturos) e de tecido ovariano.

### ■ Criopreservação de embriões

A criopreservação de embriões é um processo consagrado pela literatura médica. O primeiro caso relatado de nascimento vivo após a criopreservação e descongelamento de embriões foi em 1983, por Trounson e Mohr<sup>8</sup>.

Para que esse procedimento tenha êxito, é necessário que exista um parceiro ou um banco de sêmen, para que os oócitos coletados possam ser fertilizados *in vitro* e levados a embriões para posterior criopreservação. Isso pode ser particularmente um entrave em casos de mulheres solteiras, ou que não tenham relacionamentos estáveis, ou mesmo que não desejem valer-se do banco de sêmen.

Outro entrave, muitas vezes determinante para a não escolha dessa técnica, é a necessidade de estimulação hormonal ovariana. Realizar a coleta de apenas um oócito proveniente de um ciclo natural é possível, mas não seria a melhor opção quando pensamos em criopreservar embriões. O ideal é mesmo o uso de estímulo hormonal para que possamos obter um maior número de oócitos e conseqüentemente de embriões.

Porém, para tumores dependentes de hormônios, particularmente os de mama e endométrio, não é aconselhável – ou mesmo é proscrito – que se usem medicações hormonais para o estímulo da ovulação<sup>9</sup>. Em casos excepcionais, sendo tumores com receptores hormonais negativos, a estimulação ovariana pode ser realizada, porém não há consenso na literatura sobre tal conduta e nem mesmo respaldo médico-legal para tal.

Com os avanços recentes nas técnicas de criopreservação, principalmente com o advento da vitrificação (congelamento ultrarrápido, sem a formação de cristais), a taxa de sobrevivência dos embriões ao descongelamento chega a 97%<sup>10</sup>, o que leva essa técnica a ser a de escolha (quando possível) para a preservação da fertilidade.

**Quadro 1.** Tratamento quimioterápico e risco de falência ovariana de acordo com a idade da paciente

Tratamento	Idade <30 anos (%)	Idade 30–40 anos (%)	Idade >40 anos (%)
Nenhum	~0	<5	20–25
AC × 4	-	13	57–63
CMF × 6	19	31–38	76–96
CAF/CEF × 6	23–47		80–89
TAC × 6		62	
AC × 4, T × 4		38	

AC: doxorubicina-ciclofosfamida; CMF: ciclofosfamida-metotrexate-5-fluorouracil; CEF: ciclofosfamida-epirubicina-5-fluorouracil; CAF: ciclofosfamida-doxorubicina-5-fluorouracil; TAC: doxorubicina-ciclofosfamida-docetaxel; ACT: doxorubicina-ciclofosfamida-paclitaxel<sup>2</sup>.

## ■ Criopreservação de oócitos

A criopreservação de oócitos é uma opção válida para as pacientes sem parceiro ou que não querem valer-se do uso de um banco de sêmen para o desenvolvimento de embriões. Apresenta como vantagem a não obrigatoriedade de se utilizar estímulo hormonal para a obtenção de oócitos (quando a preservação é de oócitos imaturos).

Essa tecnologia já foi pensada há muitos anos, antes mesmo da própria fertilização *in vitro* ter sido desenvolvida. Em 1932, Huxley<sup>11</sup>, cita uma técnica de congelamento de oócitos, chamada de *Processo de Bokanovsky*, utilizada para a clonagem de seres humanos. Porém, saindo da ficção científica e chegando à ciência real, o primeiro relato de nascimento de uma criança após o descongelamento de oócito e posterior fertilização *in vitro*, foi em 1986 por Chen et al.<sup>12</sup>. Apesar desse relato de sucesso, os resultados iniciais eram desapontadores. As taxas de sobrevivência oocitária, fertilização e gestação eram mínimas. O congelamento de oócitos endurecia a zona pelúcida, lesava seu fuso meiótico (sensível às variações de temperatura) e gerava grande formação de microcristais pelo citoplasma.

No entanto, como citado anteriormente, a técnica de vitrificação também veio a modificar sobremaneira esse cenário. A não formação de cristais pelo congelamento ultrarrápido e o advento da técnica de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) que ultrapassa a barreira do espessamento da zona pelúcida, associados ao uso de crioprotetores mais modernos e em alta concentração (como o DMSO - Dimetilsulfóxido) trouxeram grandes melhorias nos resultados. Estudos recentes apontam taxas de sobrevivência oocitária pós-descongelamento de até 96%, com 73% de taxa de fertilização, 38% de taxa de implantação uterina por embrião e até 63% de gestação<sup>13</sup>. Essa viabilidade pode ser tão grande a ponto de a taxa de gestação com oócitos a fresco ser a mesma se a compararmos com a obtida com oócitos vitrificados em programas de ovodação<sup>14</sup>. Contudo, vale lembrar que nesses casos a idade da doadora dos oócitos é fundamental para esses resultados.

Em casos de pacientes com tumores dependentes de hormônios (como câncer de mama), esquemas alternativos de indução da ovulação podem ser utilizados. Esses esquemas incluem o uso de SERM's (Tamoxifeno) ou inibidores da Aromatase (Letrozole ou Anastrozole), situações em que os níveis de Estradiol mantêm-se baixos ou não há ação sobre os receptores hormonais mamários<sup>15</sup>. São esquemas interessantes, já que na estimulação ovariana convencional com gonadotrofinas, os níveis de estradiol podem superar em dez vezes os valores fisiológicos pré-ovulatórios. A estimulação hormonal ovariana pode ser realizada no intervalo entre a cirurgia e o início da quimioterapia, que costuma ser de até seis semanas. É importante citar que a criopreservação de oócitos imaturos pode ser uma boa opção para a preservação da fertilidade, especialmente em casos em que a estimulação hormonal ovariana não é possível. Os resultados também podem ser melhores, já que a célula tem menor volume (com menor formação de cristais) e não apresenta o fuso meiótico. O inconveniente para essa modalidade é a necessidade de maturação *in vitro* (IVM – *In vitro Maturation*) após o descongelamento, levando o oócito ao estágio de metáfase II para sua fertilização, técnica que ainda apresenta baixas taxas de sucesso em termos de fertilização e gestação<sup>16</sup>.

## ■ Criopreservação de tecido ovariano

A criopreservação de tecido ovariano constitui-se em uma técnica de exceção, por ainda ser experimental. Embora existam relatos de casos de sucesso<sup>17</sup>, as taxas são muito baixas e os poucos casos são considerados raridades.

A retirada do tecido ovariano é realizada no mesmo tempo cirúrgico que a cirurgia oncológica. Com o auxílio de aparelhos especiais (*tissue slicer plate*), são retiradas tiras extremamente finas (com 1 mm de espessura) do córtex ovariano e estima-se que em cada mm<sup>2</sup> de tecido ovariano sejam encontrados 35 folículos primordiais<sup>18</sup>. As amostras de tecido ovariano são congeladas também pela técnica de vitrificação. Quando no momento desejado para o restauro do tecido, ele é descongelado e pode ser transplantado. Existem três tipos de enxertos: autólogo (autotransplante), quando é transplantado no mesmo indivíduo de que foi retirado, alotransplante, quando é transplantado em outro indivíduo e o xenotransplante, quando é transplantado para outra espécie de animal (mais comumente em ratos imunossuprimidos).

Os enxertos autólogos ainda podem ser ortotópicos, ou seja, o tecido ovariano será transplantado sobre o ovário remanescente, ou heterotópicos, quando são transplantados para outra região do organismo (mais comumente no tecido celular subcutâneo do braço ou do abdômen).

Os transplantes de tecido ovariano ainda deixam algumas questões em aberto. Eles exigem procedimento cirúrgico, seja para a remoção ou para a recolocação do tecido. Há também o risco de contaminação por células neoplásicas, em casos de tumores ovarianos: pacientes que estão curadas da doença podem sofrer nova contaminação por células tumorais presentes no enxerto. No caso de xenotransplante, há também o risco da introdução de antígenos provenientes de outras espécies.

Dessa forma, a maturação *in vitro* de oócitos obtidos do tecido preservado pode ser uma ótima opção, já que não haveria a necessidade de um transplante e esses riscos estariam minimizados ou ausentes.

## Considerações finais

Ao nos depararmos com pacientes apresentando doenças neoplásicas, é nosso dever esclarecer sobre as possibilidades de perda da fertilidade após o tratamento, bem como sobre todas as opções disponíveis para a preservação da função reprodutiva.

Será de decisão conjunta da equipe médica com a paciente e familiares a melhor alternativa para a preservação da fertilidade, seja por criopreservação de embriões, oócitos ou de tecido ovariano. Um infertilêuta deve ser consultado para auxiliar nesse processo decisório, orientando sobre as particularidades de cada situação. A utilização do material criopreservado somente poderá ser efetivada após longa análise de todos os aspectos envolvidos com a neoplasia e suas consequências. Não pode ser desvinculada dessa análise a sobrevida livre da doença e a cura clínica. Não cabe ao médico decidir pela paciente se esta deverá utilizar o material criopreservado, mesmo em situações em que a sobrevida não seja longa ou em casos nos quais a cura não está completamente obtida. A possibilidade de reativação do tumor sempre deve ser considerada. A definição de limites de segurança é muito complexa e a decisão deverá ser em conjunto com a equipe multidisciplinar (infertilêuta e oncologista), paciente e familiares. O desenvolvimento do conhecimento médico é cada vez mais rápido, seja em direção a novos tratamentos com altas taxas de cura para os diversos tipos de neoplasia, como para novos métodos de preservação da fertilidade com ainda maiores taxas de sucesso. Se há possibilidade de preservação da fertilidade, ela deve ser discutida e considerada.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil: síntese de resultados e comentários. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010 [citado 2011 Ago 10]. Disponível em: <[http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=5](http://www1.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=5)>
2. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast*. 2007;16(Suppl 2):S175-81.
3. Faddy MJ. Follicle dynamics during ovarian ageing. *Mol Cell Endocrinol*. 2000;163(1-2):43-8.
4. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer*. 2011. [Ahead of print].
5. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):738-44.
6. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1718-29.
7. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004;10(3):251-66.
8. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*. 1983;305(5936):707-9.
9. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation in women with breast cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(4):753-62.
10. Rezazadeh Valojerdi M, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Hassani F, Movaghar B. Vitrification versus slow freezing gives excellent survival, post warming embryo morphology and pregnancy outcomes for human cleaved embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(6):347-54.
11. Huxley A. Admirável mundo novo. Porto Alegre: Globo; 1932.
12. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*. 1986;1(8486):884-6.
13. Cobo A, Domingo J, Pérez S, Crespo J, Remohí J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(5):268-73.
14. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2239-46.
15. von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. 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*. 2011;284(2):427-35.
16. Smits JE, Thompson JG, Gilchrist RB. The promise of in vitro maturation in assisted reproduction and fertility preservation. *Semin Reprod Med*. 2011;29(1):24-37.
17. 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(9443):1405-10.
18. Posada MN, Kolp L, García JE. Fertility options for female cancer patients: facts and fiction. *Fertil Steril*. 2001;75(4):647-53.