

## Infertilidade após o tratamento oncológico

*Infertility after cancer treatment*

Kamile Denise de Oliveira <sup>1</sup>, Gleidson Brandão Oselame <sup>2</sup>, Eduardo Borba Neves <sup>3</sup>

### Resumo

**Introdução:** considerando os efeitos tóxicos da terapêutica oncológica torna-se fundamental o aprimoramento sobre técnicas disponíveis relacionadas à preservação da fertilidade. **Objetivo:** analisar a produção científica dos periódicos brasileiros relacionados à abordagem direcionada ao impacto do tratamento antineoplásico frente à infertilidade e as principais técnicas para preservação da fertilidade. **Método:** estudo de revisão de artigos indexados na base de dados do *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) utilizando o buscador *Google* acadêmico por meio dos termos “quimioterapia”, “radioterapia”, “efeitos sobre a fertilidade”, “preservação da fertilidade em doentes oncológicos”, “câncer” e “infertilidade”. **Discussão:** No sexo feminino os efeitos sobre os folículos primordiais, a falência ovárica prematura, a atrofia dos ovários, as alterações nos ciclos menstruais, as disfunções hormonais e a infertilidade causada pela remoção de órgãos do sistema reprodutor. No sexo masculino tipificaram-se as disfunções endócrinas e conseqüentemente redução na produção de esperma, os prejuízos causados as gônadas, a ejaculação retrógrada, a anejaculação após realização de cirurgia em órgão do sistema reprodutor ou em algum de seus anexos. Para a preservação em ambos os sexos identificou-se as técnicas de congelamento de sêmen, congelamento de embriões, criopreservação de células testiculares, criopreservação tecido testicular, criopreservação ovocitária, criopreservação de tecido ovárico e utilização de agonistas da GNRH (hormônio liberador de gonadotrofina). **Conclusão:** O tratamento oncológico acelera o processo de infertilidade nos homens e nas mulheres, entretanto, no que diz respeito às técnicas para preservação da fertilidade, os homens possuem a sua disposição técnicas clinicamente mais consolidadas.

**Palavras chave:** Neoplasias, Infertilidade, Preservação da Fertilidade.

---

1. Enfermeira pelo Centro Universitário Campos de Andrade

2. Enfermeiro pelo Centro Universitário Campos de Andrade e Especialista em Saúde Pública pelo Instituto Superior de Ensino, Pesquisa e Extensão e em Auditoria em Serviços de Saúde. Mestrando no Programa de Engenharia Biomédica pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

3. Doutor em Engenharia Biomédica pela COPPE/UFRJ (2009) e Doutor em Saúde Pública e Meio Ambiente pela ENSP / FIOCRUZ (2011).

E-mail do primeiro autor: kamile.denise@gmail.com

Recebido em 09/04/2014

Aceito, após revisão, em 19/04/2014

## Abstract

**Introduction:** Considering the toxic effects of cancer therapy becomes essential enhancement techniques on available related to fertility preservation. Objective: To analyze the scientific production of Brazilian journals related approach focused on the impact of anticancer treatment front of infertility and the main techniques for fertility preservation. **Method:** integrative literature in databases Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Scholar through the descriptors "chemotherapy", "radiotherapy", "effects on fertility", "fertility preservation in cancer patients", "cancer "and" infertility ". **Discussion:** In females the effects on primordial follicles, premature ovarian failure, ovarian atrophy, changes in menstrual cycles, hormonal disorders and infertility caused by the removal of reproductive organs. In male-typified whether endocrine disorders and hence reduction in sperm production, damage the gonads, retrograde ejaculation, anejaculation after undergoing surgery on the reproductive system body or any of its attachments. For preservation in both sexes identified the techniques of freezing semen, embryo cryopreservation, cryopreservation of testicular cells, testicular tissue cryopreservation, oocyte cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation and use of GnRH agonists (gonadotropin releasing hormone). **Conclusion:** The cancer treatment accelerates the process of infertility in men and woman, however, with regard to techniques for fertility preservation, men have at their disposal techniques clinically statements.

**Key words:** Neoplasms, Infertility, Fertility Preservation

## Introdução

O câncer é entendido como estado patológico cuja característica principal é o descontrole relacionado à divisão celular causada por alterações nos mecanismos de controle do ciclo-celular. Resulta na formação de tumores que podem ser de dois tipos: malignos quando são capazes de invadir tecidos adjacentes através da corrente sanguínea e linfática (metástases) e os benignos que possuem crescimento lento, ordenado e não invasores.<sup>1</sup>

A dimensão tomada pelo câncer ao longo das últimas décadas tornou-se problema de saúde pública. Preocupa pelas estimativas para o ano de 2030, sendo de aproximadamente 27 milhões de casos, em que 17 milhões de pessoas morrerão e 75 milhões serão portadoras da doença anualmente.<sup>2</sup>

No ano de 2012 o câncer de próstata, mama e colo do útero lideraram a incidência no Brasil, somando um total aproximado de 130.400 casos novos em uma proporção de

risco estimado de 62 casos para cada 100 mil habitantes, 52 para 100 mil habitantes e 17 para 100 mil habitantes respectivamente.<sup>2</sup>

O avanço nos tratamentos oncológicos possibilitou maiores índices de cura e aumento da qualidade de vida. Mas em contrapartida interferiram diretamente nos planos de homens e mulheres e levantaram uma questão a ser discutida no que tange aos efeitos causados pelo tratamento em relação à fertilidade.<sup>3</sup>

A escolha do tratamento depende do tipo de câncer. Tem-se a cirurgia com a finalidade de remover o tumor ou tecido que o circunde; a radioterapia utiliza radiação ionizante e que deveria ter ação local, porém, pode acabar por atingir as células saudáveis e que se localizam ao longo do trajeto da radiação. Outra alternativa é o tratamento com quimioterapia apontada como bem sucedida no que diz respeito às altas taxas de sobrevivência. Não menos importante e também essencial em alguns casos, é o transplante de medula óssea. Este tratamento utiliza-se de quimioterapia em grande dosagem e também radioterapia, tornando-se potencialmente causadora de infertilidade.<sup>1</sup>

Neste sentido, a infertilidade é a incapacidade de após um ano de tentativas com relações sexuais sem a utilização de proteção, de se obter uma gravidez, fator notadamente sofrido após a terapia oncológica.<sup>1</sup>

A probabilidade do aparecimento de câncer para mulheres em idade reprodutiva até os 39 anos se dá numa proporção de 1 para cada 49 mulheres. Desta forma é fundamental que todas as mulheres sejam informadas sobre o risco da diminuição ou da perda da fertilidade após a utilização de terapêutica oncológica.<sup>4</sup>

Embora o impacto em relação à infertilidade masculina seja calculado dependendo da dose da quimioterapia utilizada, não é possível que seja previsto se a fertilidade será ou não afetada, o que torna imprescindível que o paciente esteja ciente sobre as opções possíveis para evitar os efeitos deletérios neste aspecto.<sup>5</sup>

Fato é que, os tratamentos com quimioterapia e radioterapia trazem esperança para muitos pacientes com câncer, mas ainda não são capazes de poupar as células não tumorais.<sup>6</sup> Os aumentos da incidência de câncer em adolescentes e jovens adultos, diagnósticos precoces e os sucessos dos novos tratamentos possibilitaram o elevado número de sobreviventes em idade reprodutiva, que sofrerão os aspectos das repercussões da doença como também os efeitos deletérios relacionados ao tratamento da patologia.<sup>7</sup>

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi analisar a produção científica indexada nos periódicos nacionais relacionados à abordagem direcionada ao impacto do tratamento antineoplásico frente à

infertilidade e as principais técnicas para preservação da fertilidade.

### **Metodologia**

Tratou-se de um estudo de revisão com abordagem qualitativa. Este método propicia a consistência e a generalização dos resultados constituindo-se de um bom norte para a avaliação do que há de mais relevante nas publicações científicas nos últimos anos acerca desta questão. Tem o intuito de integrar informações, pertencentes a uma determinada área do conhecimento, que se encontram dispersas por entre os diferentes estudos anteriormente realizados.<sup>8</sup>

Utilizaram-se os seguintes termos para a busca inicial: “quimioterapia”, “radioterapia”, “efeitos sobre a fertilidade”, “preservação da fertilidade em doentes oncológicos”, “câncer” e “infertilidade”; na base de dados do *Scientific Electronic Library Online* (Scielo) utilizando o buscador *Google acadêmico*. Como critérios de inclusão adotaram-se: artigos completos, teses e dissertações, de livre acesso, escritos em português e publicados nos últimos 10 anos (entre os anos de 2003 a 2013). Os critérios de exclusão foram artigos que não tratassem de infertilidade após o tratamento oncológico diretamente.

### **Resultados**

A busca inicial resultou em 3782 trabalhos, que após a realização de aplicação

do filtro quanto à periodicidade obteve-se o total de 2809 artigos. Posteriormente foram analisados os títulos que fossem similares ao assunto e em língua portuguesa, resultando em um total de 62 artigos.

Após a busca inicial, no corte cronológico estabelecido, os artigos foram analisados quanto à pertinência para inclusão na presente revisão pelos seguintes critérios: inicialmente o idioma (somente foram selecionados os artigos em português), o título do trabalho, posteriormente pela leitura do resumo e, por fim, a leitura completa do texto. Após esses procedimentos, foram selecionados 13 (treze) artigos que compuseram a amostra final do estudo. Estes foram submetidos à análise qualitativa de seu conteúdo, buscando as informações relevantes relacionadas às três categorias de análise pré-definidas: (1) Infertilidade feminina relacionada ao tratamento oncológico; (2) Infertilidade masculina relacionada ao tratamento oncológico; e (3) Técnicas para preservação da fertilidade.

### **Discussão**

O sucesso das novas terapêuticas oncológicas somadas ao diagnóstico precoce juntamente com a incidência de tumores em jovens adultos em idade reprodutiva repercutem sobre o fator fertilidade.<sup>1</sup>

O avanço das terapias contra o câncer tem permitido a cura de muitos pacientes. Um

número maior de pacientes curados irá significar um número maior de pacientes com possíveis complicações relacionadas aos efeitos tóxicos do tratamento. Portanto, torna-se imprescindível discutir sobre questões de fertilidade.<sup>9</sup>

O efeito da terapêutica antineoplásica não se dá apenas em células tumorais, mas também em outras células do corpo, principalmente as que se caracterizam pela alta proliferação celular. Neste aspecto, o sistema reprodutor composto por células de linhagem germinativa e em constante processo de proliferação sofre efeitos tóxicos de maior ou menor intensidade dependendo do tipo e extensão do tratamento.<sup>1</sup>

O tratamento quimioterápico deixa sequelas relevantes a longo prazo. Uma das mais importantes é a falência reprodutiva que faz com que o fator infertilidade cause grande impacto para o adulto jovem no decorrer do tratamento.<sup>9</sup>

Os riscos em relação à perda de fertilidade estão associados a alguns fatores tais como tipo de quimioterapia utilizada, dose e idade do paciente. Em situações em que é necessária a utilização de agentes quimioterápicos alquilantes, que são os que apresentam maior agressividade em relação à saúde reprodutiva e irradiação pélvica, estas são tidas como fatores determinantes para possível infertilidade.<sup>1</sup>

Em relação às cirurgias, muitas vezes fazem parte do tratamento e por muitas vezes a melhor escolha, o que infelizmente, por muitas vezes, define a situação futura de homens e mulheres no que diz respeito à fertilidade.<sup>10</sup>

### **Infertilidade feminina relacionada ao tratamento oncológico**

A terapia antineoplásica pode ser realizada por cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Estas poderão interferir no fator fertilidade, seja pela retirada de órgãos do sistema reprodutor, por falência ovárica prematura ou também amenorreia hipergonadotrófica, geralmente antes dos 40 anos de idade. A idade do paciente, as doses utilizadas e o tipo de droga são determinantes em relação ao prejuízo a fertilidade sendo que as drogas alquilantes são as que mais causam dano ao sistema reprodutivo.<sup>1, 11</sup>

Os efeitos deletérios sentidos por mulheres submetidas à quimioterapia e radioterapia estão diretamente relacionados à função reprodutiva. Os ovários sofrem a ação da terapêutica antineoplásica e resulta muitas das vezes em menopausa prematura, e por consequência, a infertilidade.<sup>12</sup>

Estes efeitos deletérios atuam essencialmente nas células germinativas e são denominados citotóxicos e pode gerar infertilidade principalmente em mulheres

mais velhas. Tal situação decorre pela reserva folicular de ter seu auge durante a vida intra-uterina durante a 20ª semana de gestação, decaindo após o nascimento e chegando a uma taxa baixíssima em mulheres com idade avançada.<sup>13</sup>

Os medicamentos citotóxicos têm alto poder de lesão sobre as células reprodutivas, principalmente em relação aos óvulos. Por um fator denominado atresia folicular gera a perda da função ovariana e tal situação esta diretamente relacionada ao fator idade e protocolo adotado.<sup>13</sup> Agentes alquilantes constituem as drogas que mais causam falência ovárica prematura e quanto maior for à dose destes agentes, maiores serão as chances para desenvolver a falência ovárica prematura.<sup>11</sup> No câncer de mama um agente alquilante muito utilizado é a ciclofosfamida que quando administrado numa dose superior a 300 mg/Kg desencadeia disfunção ovulatória em 80% dos casos.<sup>4</sup>

A idade do doente associada a fatores como terapia e protocolo interferem nos efeitos que poderão ser gerados. Em mulheres mais velhas, devido a possuírem menor reserva folicular lideram a prevalência no que diz respeito à falência ovárica e infertilidade permanente.<sup>11</sup> Na radioterapia, o útero sofre alterações irreversíveis, na musculatura e irrigação vascular. Pode-se ainda observar um quadro de hipoproliferação endometrial hormônio-resistente.<sup>11</sup>

Os folículos primordiais localizados nos ovários são insubstituíveis. Os fármacos antineoplásicos apesar de constituírem a base do tratamento moderno, provocam por sua toxicidade um prejuízo na maturação folicular e também apoptose destas células.<sup>9</sup> Cirurgias como extração parcial ou total de órgãos do sistema reprodutivo, radioterapia e quimioterapia implicam na infertilidade feminina. Tais tratamentos são utilizados em tumores de ovários, útero e mama frequentemente. Além dos ciclos menstruais irregulares ou ausentes decorrentes das terapias, efeitos como atrofia dos ovários ou destruição dos óvulos podem ser percebidos.<sup>12</sup>

O tratamento de radioterapia craniana pode levar a amenorreia e infertilidade como consequência de sua ação sobre o hipotálamo e hipófise, pois originam hipogonadismo hipogonadotrófico.<sup>11</sup>

Dependendo da intensidade de radiação, tamanho do tumor e localização, casos que necessitem de radioterapia sobre a região do baixo abdômen podem gerar consequências como a destruição dos ovários. Da mesma forma são sentidos os efeitos da quimioterapia que dependendo da dose e tipo de droga também pode afetar diretamente a função dos ovários.<sup>10</sup>

No estudo de Hawkins e Smith (1989) citado por Moraes<sup>6</sup> revela que a questão sobre danos a fertilidade após o tratamento oncológico não é recente. Neste estudo foram

comparadas mulheres que se submeteram a radioterapia com mulheres que não foram submetidas. O estudo demonstrou a relação de problemas na gestação, respectivamente, 38% e 12% sofreram abortos espontâneos, 62% e 9% tiveram trabalho de parto prematuro e 62% e 6% conceberam crianças abaixo do peso.

Em outro estudo conduzido por Rossoni et al.,<sup>9</sup> com 50 pacientes pós tratamento oncológico, 84% entraram em amenorreia durante ou após o tratamento revelando elevada porcentagem de pacientes que entraram em falência ovariana após a quimioterapia.

Ressalta-se que menos de 25% dos médicos realizam orientações e encaminhamentos de mulheres em idade fértil para especialistas em reprodução humana previamente ao tratamento oncológico.<sup>6</sup>

### **Infertilidade masculina relacionada ao tratamento oncológico**

Entre as ações sofridas decorrentes da utilização de quimioterapia e radioterapia sobre o sistema reprodutor masculino, se destaca as disfunções endócrinas como a redução dos níveis de testosterona e redução de forma prolongada na produção de espermatozoides.<sup>14</sup>

As lesões que são causadas sobre o epitélio germinal masculino dependem do tipo de tratamento, da dose e duração do

tratamento além da localização do tumor. Tais lesões podem culminar com comprometimento da fertilidade ou até mesmo a ausência total de espermatozóides no ejaculado.<sup>1</sup>

Os agentes antineoplásicos podem causar diminuição na produção ou até mesmo ausência total de espermatozóides sendo que os agentes alquilantes são responsáveis pelo maior prejuízo das gônadas masculinas por interferir no DNA por meio da alquilação.<sup>14</sup> Cirurgias que removam parcial ou totalmente o sistema reprodutor resultam em infertilidade. Pode-se citar a orquidectomia uni ou bilateral ou de zonas anexas como a próstata e bexiga e que pode gerar ejaculação retrograda e anejaculação.<sup>1</sup>

Os testículos são altamente sensíveis a radiação. Os danos permanentes ou temporários que são causados a eles quando expostos à radioterapia é diretamente proporcional à quantidade de radiação recebida.<sup>15</sup> A radioterapia não só é prejudicial quando aplicada sobre os testículos de forma direta ou indireta, mas também, quando há exposição de partes do cérebro responsáveis pela produção de hormônios relacionados à espermogênese.<sup>1</sup>

Em casos de tumores de testículo e linfoma de Hodgkin, os homens além de experimentarem os efeitos devastadores sobre a fertilidade causados por tais patologias tais como ejaculação retrógrada que ocorre

quando o conteúdo ejaculatório não segue seu curso normal e retorna para a bexiga e por vezes até mesmo a anejaculação. Ainda são assombrados pelos efeitos relacionados à perda da fertilidade que os tratamentos podem gerar sobre o epitélio germinal.<sup>1</sup>

No estudo conduzido por Carvalho<sup>1</sup>, foram comparadas amostras de esperma colhidas previamente e após o tratamento oncológico em um intervalo de 14 anos. Foram avaliados 121 pacientes com idade entre 15 a 46 anos, acometidos por Linfoma de Hodgkin, tumor de testículo, Linfoma não Hodgkin e Leucemias. Destes, apenas 21% apresentaram valores normais de espermograma. Entre as alterações evidenciadas destacam-se as morfológicas com 50% e de mobilidade com 28%. A análise de esperma destes pacientes depois de submetidos ao tratamento oncológico evidenciou que estes valores de mantiveram ou se apresentaram menos favoráveis em relação à manutenção da fertilidade, revelando situações de azoospermia em alguns casos.

Nos tumores de testículos estima-se que a recuperação da espermatogênese possa ser alcançada num período de cinco anos. No entanto, sobretudo após a quimioterapia 15 a 30% dos sujeitos tem a função reprodutiva afetada de forma permanente.<sup>5</sup>

### **Técnicas para preservação da fertilidade**

São descritas várias técnicas para a

preservação da fertilidade. A escolha deve considerar a idade, o tipo de câncer, o tipo e dose do tratamento e qual é a disponibilidade de tempo antes que o tratamento seja iniciado.<sup>11</sup> No processo de congelamento de embriões, estes são adquiridos após a estimulação ovárica e posterior fertilização em laboratório. Estes embriões são congelados em nitrogênio líquido a 196° C sendo que o tempo que assim permanecem é indefinido.<sup>10</sup>

No que se refere à preservação da fertilidade dos homens, o congelamento de sêmen apresenta resultados confiáveis. Após coletadas as amostras devem ser congeladas e podem ser guardadas por tempo indefinido para que possa ser utilizadas quando seja necessário.<sup>10</sup>

Amostras de espermas frescos ou congelados são utilizados para realizar as técnicas de preservação medicamente assistidas que são inseminação intrauterina, fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática.<sup>1</sup>

Uma indicação importante da criopreservação de células testiculares é quando houver necessidade de transplante de medula óssea em pacientes jovens pelo dano que o transplante causa aos androgênios. A técnica propõe a retirada para após o transplante implantação das células germinativas para que repovoem os testículos. Não é indicada em casos de tumores de



testículo e em leucemias. Em outros tipos de cancer a provável reinserção de células tumorais não está bem definida, e é considerada uma técnica promissora.<sup>14</sup>

Em se tratando de congelamento do tecido testicular, este é uma técnica experimental, porém, cabe ressaltar que em situações que prejudiquem a qualidade do esperma, caso de alguns tumores, e que este não possa ser criopreservado, talvez seja uma alternativa viável.<sup>10</sup>

O tratamento de criopreservação de esperma é eficaz em casos de fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática do que quando realizado a inseminação intra-uterina<sup>16</sup>. A criopreservação de embriões é um método bastante conceituado. Primeiramente ocorre a estimulação folicular que ocorre com a utilização de tratamento hormonal, posteriormente é feito a punção ovárica e são captados os ovócitos para que seja realizada a fertilização *in vitro*. O sucesso de tal técnica depende da idade da paciente, da taxa de reserva ovárica e quais foram às taxas obtidas de ovócitos fecundados após o tratamento.<sup>4</sup>

A criopreservação de embriões é uma técnica de grande probabilidade de sucesso, mas que limita mulheres sem parceiro, adolescentes ou quando o início do tratamento deve acontecer de forma imediata<sup>16</sup>. Apesar de ser um entrave para mulheres sem parceiro ou que não aceitam doadores de esperma, é uma técnica promissora que oferece até 97%

de chances de êxito. Os oócitos devem ser captados e então fertilizados e criopreservados. Só não é indicado em casos de mulheres com tumores hormônio – dependentes, pois necessita estimulação hormonal para que seja obtido o maior número de ovócitos e posteriormente embriões.<sup>10</sup>

Outra técnica possível é a criopreservação de tecido testicular, utilizada quando há ausência de espermatozoides no ejaculado, quer seja por impossibilidade de colheita ou por lesão da função testicular. O processo ocorre através de biopsia, o tecido é dividido e congelado, porém tem a desvantagem de ser um processo mais demorado e não muito indicado quando qualquer tempo é fundamental. Fato é que apenas de 1 a 30% dos casos utilizam as amostras depois de finalizado o tratamento.<sup>1</sup>

A criopreservação ovocitária é utilizada principalmente por mulheres sem parceiro ou que não desejam doadores de sêmen. Neste caso o que são congelados são os ovócitos que se encontram em metáfase II, não fertilizados. Um grande problema relacionado a tal técnica é que diferentemente dos embriões, os ovócitos são mais sensíveis ao congelamento, fator que pode causar um endurecimento na zona pelúcida do ovócito diminuindo as chances de sucesso quanto à fertilização.<sup>4</sup>

A criopreservação de ovócitos pode ser uma alternativa quando não se tem parceiro ou se rejeita doador de sêmen. Tem a vantagem de não necessitar de estimulação hormonal e possa ser utilizada em casos de tumores hormônio dependentes, porém trata-se de uma técnica que apresenta resultados não muito satisfatórios em relação à fertilização e gestação.<sup>10</sup>

O congelamento de óvulos é uma técnica que apresenta bons resultados e não esbarra em fatores éticos, considerando o fato de serem células e não embriões, estas poderão ser descartadas a qualquer tempo quando assim haja necessidade. Após o processo de indução ovárica, os óvulos são colhidos e congelados.<sup>10</sup>

A transposição ovárica ou ooforopexia é utilizada em casos onde em que há necessidade do paciente receber radiação pélvica. Através de uma cirurgia laparoscópica os ovários são transpostos para fora da pelve e então fixados. As chances de sucesso são entre 60 a 85% mas apesar disso, em alguns casos, podem ocorrer questões como a perda folicular relacionada ao procedimento cirúrgico ou ainda isquemia decorrente de efeitos indiretos da radioterapia.<sup>4</sup>

Apesar de ser uma opção que não proporciona grandes taxas de sucesso, apresenta como uma alternativa que pode ser utilizada em crianças que não possuem óvulos

para ser congelados, ou ainda em pacientes que sejam restritas a indução ovárica através de hormônios. Tal técnica se dá através de cirurgia videolaparoscópica, parte do tecido ovariano é extraído e congelado para posterior implante. Para que ocorra a gravidez esse método é associado à indução de óvulos e fertilização *in vitro*.<sup>10</sup>

A criopreservação de tecido ovárico é experimental, porém, promissora podendo ser aplicada em doentes que não chegaram à puberdade e por não exigir a estimulação ovárica que não atrasa o início do tratamento. Esta técnica consiste na recolha do córtex ovárico onde se localizam a maioria dos folículos primordiais, este processo se dá através da laparotomia ou laparoscopia, o córtex é cortado em faixas par que seja bem conservado por crioprotetores.<sup>11</sup>

Criopreservação de tecido ovárico é uma técnica experimental com taxas de sucesso bem baixas. Exige procedimento cirúrgico que retira tiras finas de 1 mm do córtex ovariano onde estão localizados os folículos primordiais e são posteriormente congelados. Para a recolocação do tecido é necessária nova intervenção cirúrgica e corre-se o risco de juntamente com o enxerto serem recolocadas células tumorais.<sup>13</sup>

A criopreservação de tecido ovárico se dá pela exérese, por via laparoscópica, de uma amostra do córtex ovárico onde são localizados os folículos primordiais. São

retiradas amostras com aproximadamente 1 mm de espessura que após são criopreservadas utilizando-se crioprotetores. Depois de aproximadamente 2 anos e descartada a possibilidade de recidiva da doença, o tecido deve ser reimplantado e espera-se que após algumas semanas após o enxerto, a função ovariana seja estabelecida. Recomenda-se que a gravidez ocorra entre 3 a 5 anos. Tem a vantagem de que o tecido possa ser colhido a qualquer tempo, independente de ciclo específico, o que não compromete o início da terapêutica. Como desvantagens podem ocorrer lesões no tecido ovárico decorrentes de isquemia e reperfusão após o descongelamento ou pior, células tumorais podem ser reimplantadas juntamente com o tecido.<sup>4</sup>

Apesar de ser uma técnica ética, comprovada e que serve em casos de terapêutica agressiva que proporcione complicações como menopausa e talvez infertilidade permanente, os benefícios em relação criopreservação de tecido ovárico ainda são analisados com cautela devido aos baixos índices de gravidez após sua aplicação.<sup>12</sup>

Outra opção é a utilização dos agonistas da GnRH (Hormônio liberador de gonadotrofina), tratamento medicamentoso que tem como finalidade diminuir os efeitos tóxicos causados pelo tratamento oncológico sobre os ovários. A ação destes medicamentos

age como que houvesse hipoestrogenismo hipogonodotrófico e um possível aumento da molécula denominada esfingosina - 1 - fosfato que evitaria a morte das células, mas trata-se de uma terapêutica experimental e não muito utilizada.<sup>4</sup>

Quando houver necessidade de radiação e que este procedimento coloque em risco a reserva ovariana pode-se adotar a técnica de transposição ovariana. Por videolaparoscopia os ovários são transpostos, ou para traz do útero, órgão que não sofre os efeitos deletérios da radioterapia e atua neste caso como protetor dos ovários ou para outra localidade, até que, ao fim do tratamento possam voltar as suas origens.<sup>10</sup>

### **Conclusões**

O impacto do tratamento neoplásico no homem resultante da quimioterapia e radioterapia sobre o sistema reprodutor desencadeia disfunções endócrinas como a redução dos níveis de testosterona e redução de forma prolongada na produção de espermatozóides. Os estudos demonstraram que após estes tratamentos apenas 21% apresentaram valores normais de espermograma e de 15 a 30% dos sujeitos tiveram a função reprodutiva afetada de forma permanente.

Nas mulheres os efeitos deletérios relativos à quimioterapia e radioterapia estão diretamente relacionados à função

reprodutiva. Os ovários sofrem a ação da terapêutica antineoplásica resultando em infertilidade. Destaca-se que os agentes quimioterápicos alquilantes podem desencadear disfunção ovulatória em mais de 80% dos casos.

As metas em aumentar a sobrevivência dos pacientes portadores de doenças oncológicas estão sendo atingidas com sucesso. A preservação da fertilidade masculina está mais avançada do que a preservação da fertilidade feminina devido às técnicas como conservação de sêmen serem muito utilizadas e eficazes comprovadamente, enquanto a maioria das técnicas disponíveis para mulheres, além de experimentais, ora esbarram em fatores relacionados aos tipos de tumores, ora na idade ou ora na mulher não possuir parceiro.

Apesar do objetivo primário em relação à temática do câncer ainda ser a cura, é fundamental que haja preocupação com os efeitos secundários que o tratamento da doença pode gerar. Cabe destacar que mesmo sendo de suma importância a preservação da fertilidade em doentes oncológicos, esta possibilidade não deve comprometer o cronograma de início do tratamento visto que em se tratando de tal patologia cada minuto é essencial e de nada valeria ter se preservado a fertilidade e não a vida.

## Referências

1. Carvalho PSR. Preservação da fertilidade masculina em doentes oncológicos [Dissertação]. Lisboa, Portugal: Repositório da Universidade de Lisboa; 2010.
2. Instituto Nacional de Câncer. Ministério da saúde. Estimativa/2012 Incidência de câncer no Brasil. [acesso em 09 Mar 2013]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=2>
3. Vairoletti E. Fertilidade uma questão a ser discutida. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. 2010; 3(14):38-41.
4. Freitas C, Brazão K, Farinha A, Vieira J, Ferreira M. Preservação da fertilidade na mulher com doença oncológica. Acta Med Port. 2011; 24(S4):881-8.
5. Gonçalves JANPR. Avaliação do impacto do tratamento de quimioterapia na fertilidade masculina [Dissertação]. Coimbra, Portugal: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2010.
6. Moraes LG. Preservação da fertilidade em pacientes portadoras de neoplasias malignas. Rev Med Res. 2010; 12(1):35-44.
7. Silva ACJR. Preservação de fertilidade. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006; 28(6):365-72.
8. Gil AC. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social. 5º ed. São Paulo: Atlas; 2008.

9. Rossoni C, Bianco B, Rizzo MDFV, Christofolini DM, Barbosa CP. Prevalência de amenorreia em pacientes submetidas a tratamento quimioterápico. *Rev Bras Clin Med.* 2010; 8(6):469-72.
10. Castellotti DS, Cambiaghi AS. Preservação da fertilidade em pacientes com câncer. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008; 30(5):406-10.
11. Lopes SPF. Preservação da fertilidade em doentes oncológicos [Dissertação]. Porto, Portugal: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2010.
12. Costa SA. A infertilidade e o transplante de tecido ovárico: tradução e glossário [Dissertação]. Aveiro, Portugal: Universidade de Aveiro; 2011.
13. Ferreira FP, Junior JMS, Motta ELA. Preservação da fertilidade: a importância de oferecer esta possibilidade às pacientes com doenças neoplásicas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011; 33(9):223-6.
14. Ferrari AL. Preservação da função testicular (endócrina e reprodutiva) em ratos wistar após criopreservação e transplante (2011) [Tese]. Brasil, Rio Grande do Sul: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2011.
15. Sobral D. Preservação da Fertilidade Masculina. Workshop Preservação da fertilidade após doença oncológica Hospital CUF Descobertas, Lisboa. 2009; p 9-14.
16. Fernandes JP. Preservação da fertilidade após doença oncológica: A visão do oncologista. Workshop Preservação da fertilidade após doença oncológica Hospital CUF Descobertas, Lisboa. 2009; p 3-6.