

Repercussões do tratamento quimioterápico sobre a função ovariana

MARCOS MENDONÇA

Professor associado II do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

CARLOS RENATO MAULAI SANTOS — GABRIEL SILVA OLIVEIRA — GUILHERME GONTIJO SOARES — IZABELA LOURENÇO SILVA

Médicos graduados na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

MARCELLA BIASO BACHA GUERRA — MARIA FERNANDA VIANNA SILVA

Acadêmicas do 12º período de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Resumo

Os tratamentos quimioterápicos atuais têm aumentado bastante a sobrevivência de pacientes acometidas por diversos tipos de câncer; porém, podem causar falência ovariana e infertilidade. É importante o médico estar atento aos riscos de ocorrência dessas sequelas para tentar preservar a qualidade de vida das pacientes. Este artigo apresenta uma revisão acerca de recursos propedêuticos que podem ser utilizados na avaliação da função ovariana e de dados sobre a possível disfunção ovariana pós-quimioterapia. Normalmente essa disfunção não ocorre imediatamente após o tratamento, manifestando-se mais tarde como menopausa precoce. Procedimentos podem ser realizados com o intuito de se preservar a fertilidade e/ou a função ovariana.

Summary

New chemotherapeutic treatment have been raising the lifetime of the patients with cancer. However, important sequelae of these treatments, as ovary failure and infertility, may occur. It is important to the doctor to be aware of the risks of these side effects occurrence in order to maintain the quality of life for those patients. This article presents a review about the propedeutic resources that can be used to analyze the ovarian function and important data about the possible ovary dysfunction after chemotherapy. In most patients the ovary dysfunction will not occur immediately after the treatment expressing later as an early menopause scene. Some procedures can be performed in order to try to preserve the fertility and the ovary function.

Unitermos: Tratamento quimioterápico; falência ovariana; infertilidade.

Keywords: Chemotherapy; ovarian failure; infertility.

Introdução

Mais de meio milhão de casos novos de câncer em mulheres são diagnosticados a cada ano nos EUA. Pode-se observar taxa global de sobrevivência em cinco anos de 52%, variando de 4% a 96%, de acordo com o local da neoplasia, conforme dados do National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results. A evolução dos recursos terapêuticos nos últimos anos permitiu o aumento das taxas de sobrevivência dessas pacientes, com o surgimento de repercussões tardias de terapias, que antes eram infrequentes. Hoje essas repercussões assumem um papel importante na

qualidade de vida de pacientes sobreviventes de câncer. Dentre as complicações tardias observadas está a disfunção ovariana. A quimioterapia causa depleção do pool de folículos primordiais e afeta a produção de esteroides pelo ovário. Esse prejuízo da função ovariana tem relação direta com a idade da paciente, tipo e dose da droga utilizada, tempo de tratamento, via de administração, doença em tratamento e presença de tratamento prévio para infertilidade. Outras consequências tardias da terapia oncológica, diretamente relacionadas à função ovariana da paciente, são as disfunções sexuais (1, 4).

Embora a terapia com quimioterápicos possa gerar infertilidade e problemas sexuais nas pacientes, muitos profissionais de saúde não as informam durante a proposição do tratamento.

Nos últimos anos, a preocupação com a qualidade de vida após o tratamento para o câncer impulsionou as investigações no sentido de prevenir, ou ao menos minimizar, o dano gonadal em pacientes com doenças oncológicas. Os métodos atualmente disponíveis para preservação da fertilidade feminina em pacientes que serão submetidas à quimioterapia são: congelamento de embriões, congelamento de oócitos e congelamento de tecido ovariano. A cirurgia ginecológica conservadora também é uma opção para a manutenção da fertilidade feminina e a ooforopexia é a opção para os casos de radioterapia localizada.

Esse artigo visa, através de revisão da literatura, fornecer dados sobre o prejuízo da função ovariana em pacientes submetidas à quimioterapia para tratamento de doenças oncológicas.

Avaliação da função ovariana

A avaliação da função gonadal inclui a avaliação da progressão puberal, análises plasmáticas das gonadotrofinas e esteroides sexuais, histórico menstrual e exame ultrassonográfico de útero e ovários. As variáveis mais usadas para se avaliar a função ovariana são as medidas do volume ovariano e as dosagens dos seguintes hormônios: hormônio antimulleriano (AMH), hormônio folículo-estimulante (FSH), inibina B e estradiol (2, 12).

Em um estudo realizado pelo Centro de Biologia Reprodutiva da Universidade de Edinburgh foram recrutadas 50 mulheres na pré-menopausa (idades variando de 28 a 52 anos) que apresentaram câncer de mama precoce. Essas mulheres foram submetidas a dosagens séricas de hormônios e medidas ovarianas ultrassonográficas antes do tratamento quimioterápico e seguidas posteriormente no intervalo de um ano durante o regime de quimioterapia (13).

As concentrações séricas de AMH mostraram uma rápida queda durante a quimioterapia, atingindo concentrações indetec-

táveis em diversas mulheres ($p < 0,0001$). As concentrações de inibina B mostraram uma queda menor ($p < 0,0001$) enquanto os níveis de estradiol (E2) se mantiveram. Tanto o número de folículos antrais quanto o volume ovariano também mostraram diminuição ($p < 0,0001$ e $p < 0,05$, respectivamente).

Esses dados confirmam o valor das dosagens de AMH como um indicador precoce da idade ovariana, incluindo a avaliação da perda da função ovariana induzida pela quimioterapia. Além disso, as dosagens de FSH e AMH podem ser úteis para a comparação da toxicidade ovariana de diferentes regimes quimioterápicos (13).

Os efeitos da quimioterapia na função ovariana

A destruição e a disfunção ovarianas são efeitos colaterais importantes do tratamento quimioterápico curativo. A infertilidade e a menopausa precoce possuem grande impacto na qualidade de vida e na autoestima das pacientes. A quimioterapia citotóxica pode causar danos às gônadas femininas e a extensão e a evolução dessa destruição são dependentes da droga utilizada, da dose recebida pela paciente, do tempo de tratamento e da idade. Atualmente não existem boas estimativas sobre a magnitude dos riscos relacionados a esses parâmetros (1, 8).

Muitas drogas quimioterápicas são gonadotóxicas, como a procarbazina, cisplatina e os agentes alquilantes (ciclofosfamida, melfalano, clorambucil), e todas elas podem causar danos às funções gonadais (1, 2, 10, 11).

A disfunção ovariana após a quimioterapia tem sido descrita na literatura como a queda dos níveis de hormônios produzidos nos ovários (8, 9) e a perda prematura de folículos que irão resultar em menopausa precoce. Byrne et al. (7) acompanharam o tratamento para câncer em mulheres abaixo de 20 anos de idade e observaram que 42% das pacientes submetidas à radioterapia e à quimioterapia apresentaram menopausa precoce aos 31 anos, comparadas com o grupo-controle, que foi de 5%. Estas possuíam o risco de desenvolver osteoporose. Procarbazina e os alquilan-

Pontos-chave:

- > A destruição e a disfunção ovarianas são efeitos colaterais importantes do tratamento quimioterápico curativo;
- > A infertilidade e a menopausa precoce possuem grande impacto na qualidade de vida e na autoestima das pacientes;
- > A quimioterapia citotóxica pode causar danos às gônadas femininas.

Até o momento, há apenas duas práticas bem estabelecidas para a preservação da fertilidade em mulheres submetidas a regimes quimioterápicos gonadotóxicos. A primeira delas seria a ooforopexia (as mulheres têm o ovário removido do local que receberá a radiação) para as pacientes que receberão radioterapia. A segunda alternativa, usada principalmente para aquelas que se submeterão à quimioterapia, é a obtenção de oócitos maduros antes do tratamento gonadotóxico para a fertilização *in vitro* e posterior criopreservação do embrião.

tes utilizados no tratamento da doença de Hodgkin são particularmente gonadotóxicos. Mackie *et al.* mostraram que mais da metade das pacientes em estudo apresentaram disfunção ovariana após quimioterapia única com clorambucil, procarbazona, vimblastina e prednisolona — ChIVPP. A alternância de ciclos de ChIVPP e ABVD (adriplastina, bleomicina, vimblastina e dacarbazona) mostrou uma redução no risco de infertilidade e de menopausa precoce.

Uma revisão de 1.067 mulheres, após cinco anos que se submeteram à quimioterapia para tratamento de câncer diagnosticado na adolescência, demonstrou risco quatro vezes maior que o grupo-controle para desenvolver menopausa no início da terceira década de vida. O risco relativo era 9,2 vezes maior para as pessoas que usaram agentes alquilantes e 27 vezes para aquelas que receberam radioterapia subdiafragmática aliada ao uso de alquilantes (7, 10).

Meirow & Nugent (3) estudaram um grupo composto por 168 pacientes, sendo que 47 delas apresentavam leucemia mielocítica aguda, 36 com linfoma não Hodgkin, 47 com doença de Hodgkin e 38 com câncer de mama, e um segundo grupo com 63 pacientes submetidas a transplante de medula óssea. Verificaram, avaliando as dosagens de FSH e LH (> 15UI/l) e a presença de amenorreia após seis meses de tratamento quimioterápico completado, que 34% sofreram alguma disfunção ovariana. O grupo que apresentou preservação da função ovariana era mais jovem (27,4 + 8,3 anos) se comparado com aquelas que tiveram disfunção ovariana (34,7 + 8 anos), $p < 0,001$. As limitações desse estudo são que cada doença possui um protocolo de tratamento utilizando drogas diferentes. Mas foram separados em cinco grupos, sendo eles: agentes alquilantes, cisplatina, alcaloides de plantas, antimetabólitos e antibióticos. Esse estudo, no primeiro grupo, apresentou valor significativo para promoção de disfunção de ovário após o uso de quimioterápicos. Os agentes alquilantes demonstraram valor significativo ($p < 0,004$; OR = 3,98) e, além disso, o tratamento com cisplatina causou efeitos deletérios no ovário com OR = 1,77, mas

$p = 0,32$. Sobre o grupo que se submeteu ao transplante de medula óssea, 92% das pacientes apresentaram falhas na função ovariana. Análises realizadas nesse conjunto não revelaram correlação do resultado com a idade, com o protocolo de tratamento e com o tratamento profilático hormonal com GnRH-a.

Ortin *et al.*, em 1990, realizaram um estudo retrospectivo com sobreviventes de doença de Hodgkin (idade < 16 anos quando diagnosticada a doença) que utilizaram MOPP (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona e prednisolona), tratamento utilizado anteriormente para essa doença. Setenta e cinco de 86 meninas avaliadas possuíam função menstrual normal. Nenhuma paciente que recebeu apenas três ciclos de MOPP desenvolveu disfunção ovariana e a idade da menarca não foi alterada. No entanto, eles afirmam que a idade reprodutiva provavelmente possa ter diminuído (10).

Verificamos com essa revisão, que os quimioterápicos, em especial os agentes alquilantes, promovem alteração na função ovariana e que a idade, a dose e o tipo de quimioterápicos possuem relevância para esse resultado.

Opções para a preservação da fertilidade

Até o momento, há apenas duas práticas bem estabelecidas para a preservação da fertilidade em mulheres submetidas a regimes quimioterápicos gonadotóxicos. A primeira delas seria a ooforopexia (as mulheres têm o ovário removido do local que receberá a radiação) para as pacientes que receberão radioterapia. A segunda alternativa, usada principalmente para aquelas que se submeterão à quimioterapia, é a obtenção de oócitos maduros antes do tratamento gonadotóxico para a fertilização *in vitro* e posterior criopreservação do embrião. No entanto, esse método só é aplicável para mulheres sexualmente maduras e que tenham um parceiro ou doador de sêmen. Para aquelas que não têm um parceiro, a criopreservação de óocitos maduros é uma opção, apesar de as taxas de subsequentes gravidezes serem menores. Essas técnicas, no entanto, não são possíveis de serem utili-

zadas por muitas pacientes com câncer, pois elas precisam de um período de estimulação ovariana que atrasa o tratamento. São técnicas também inapropriadas para pacientes pré-púberes, nas quais as estratégias para preservação da fertilidade permanecem experimentais (12).

Apesar dos óocitos maduros não poderem ser extraídos nas pacientes pré-púberes, o tecido ovariano contendo células germinativas pode ser removido e armazenado antes do tratamento gonadotóxico. O congelamento de tecido cortical ovariano surge como uma possibilidade de preservar não só a função reprodutiva da paciente, mas também a capacidade de produção endógena de esteroides sexuais, evitando a necessidade de reposição hormonal posterior e, portanto, melhorando a qualidade de vida dessas pacientes em longo prazo. O restabelecimento da função ovariana pós-reimplante de tecido ovariano congelado-descongelado já foi descrito por alguns autores, inclusive com nascimento de criança sadia após falência ovariana pós-quimioterapia comprovada, seja por gestação espontânea ou por técnicas de reprodução assistida (5, 12).

Tentativas têm sido feitas para proteger o ovário dos danos citotóxicos através da

supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário usando análogos de gonadotrofinas. Dados preliminares sobre animais sugerem que a proteção das gônadas contra agentes alquilantes pode ser conseguida, mas ensaios mais adequados ainda são necessários para a sua confirmação.

Conclusão

É importante o melhor entendimento da fisiopatologia dos danos aos folículos primordiais causados pela quimioterapia, a fim de se descobrir potenciais agentes inibitórios desses danos, como, por exemplo, os análogos de gonadotrofinas. Assim teremos meios de preservação da função ovariana, que permitem uma abordagem mais simples, dispensando procedimentos invasivos e que atrasem o início da quimioterapia.

Deve-se enfatizar também o papel do médico no conhecimento das implicações que envolvem a quimioterapia em pacientes do sexo feminino, e seu dever em informar as pacientes e torná-las conscientes das consequências do tratamento. E, dessa forma, propor os procedimentos disponíveis para preservação da fertilidade e/ou da função ovariana caso esse seja o desejo da paciente.

Referências

- BATHA, L.E.; WALLACE, W.H.B. & CRITCHLEY, H.O.D. — Late effects of the treatment of childhood cancer on the female reproductive system and the potential for fertility preservation. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 109: 107-14, 2002.
- SINGH, K.L.; DAVIES, M. & CHATTERJEE, R. — Fertility in female cancer survivors: Pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Human Reproduction Update*, 11: 69-89, 2005.
- MEIROW, D. & NUGENT, D. — The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reproduction Update*, 7: 535-43, 2001.
- CARTER, J.; ROWLAND, K. et al. — Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecologic Oncology*, 97(1): 90-5, 2005.
- SILVA, A. — Preservação de fertilidade. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 28(6): 365-72, 2006.
- NISHIO, S.; USHIJIMA, K. et al. — Fertility preserving treatment for patients with malignant germ cell tumor of the ovary. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 32(4): 416-21, 2006.
- BYRNE, J.; FEARS, T.R. et al. — Early menopause in long term survivors of cancer during adolescence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 166: 788-93, 1992.
- MEIROW, D. — Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 169: 123-31, 2000.
- FABBRI, R.; VENTUROLI, S. et al. — Ovarian tissue banking and fertility preservation in cancer patients: histological and immunohistochemical evaluation. *Gynecologic Oncology*, 89: 259-66, 2003.
- LEVITT, G.A. & JENNEY, M.E.M. — The reproductive system after childhood cancers. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 105(9): 946-53, 1998.
- FARTHING, A. — Conserving fertility in the management of gynecological cancers. *An. International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 113(2): 129-34, 2006.
- WALLACE, W.H.B.; ANDERSON, R.A. & IRVINE, D.S. — Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncology*, 6: 209-18, 2005.
- ANDERSON, R.A.; THEMEN, A.P.N. et al. — The effects of chemotherapy and long term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Human Reproduction*, 21(10): 2583-92, 2006.
- BUEKERS, T.E.; ANDERSON, B. et al. — Ovarian function after surgical treatment for cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, 80: 85-88, 2001.

Endereço para correspondência:

Marcos Mendonça
Rua Gustavo Pena, 44
Sala 404 — Bairro Horto
31015-060
Belo Horizonte-MG