

Impacto da Radioterapia e da Quimioterapia sobre o aparelho genital feminino: procedimentos terapêuticos

Radiotherapy and Chemotherapy impact on female genital apparatus: therapeutic procedures

Mauri José Piazza¹
Almir Antônio Urbanetz²
Newton Sérgio de Carvalho³

Palavras-chave

Radioterapia
Quimioterapia
Falência ovariana prematura

Keywords

Radiotherapy
Chemotherapy
Premature ovarian failure

Resumo

No presente estudo apresentamos os diversos procedimentos terapêuticos existentes com o intuito de obter-se proteção e melhoria dos danos induzidos por radioterapia e quimioterapia no aparelho genital feminino.

Abstract

The aim of this study is obtain a convenient analysis of different therapeutic methods to improve better conditions before and after radiotherapy and chemotherapy in the female genital apparatus.

¹ Professor Titular de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

³ Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Mauri José Piazza – Rua Padre Agostinho, 1.923 – apto 701 – CEP 80710-000 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: mpiazza@onda.com.br

Introdução

Para o estabelecimento de conveniente proteção ovariana e uterina antes ou depois do tratamento oncológico radioterápico e quimioterápico, deveremos analisar vários fatores envolvidos. Esta revisão direciona-se essencialmente a analisar os mais convenientes métodos terapêuticos para a manutenção e preservação das estruturas ovarianas e uterinas ou a recuperação delas por meio de radioterapia e quimioterapia.

Objetivo

Analisar todos os diferentes métodos terapêuticos existentes, com o intuito de preservar e/ou restabelecer a função de todo o trato genital feminino.

Metodologia

Foram analisados diversos trabalhos no período de 1985 a 2010 preferentemente publicados em língua inglesa e contidos na PubMed e na livreria Cochrane e foram usados os descritores como “quimioterapia e função ovariana” e “radioterapia e função ovariana”.

Terapêutica hormonal substitutiva

Com o intuito de se obter na adolescente púbere um conveniente desenvolvimento somático e a sua manutenção na mulher no menacme é essencial que exista a presença de níveis de esteroides produzidos nos ovários ou de modo símile que sejam administrados.

Numa jovem adolescente na qual tenha sido induzida a falência ovariana pela quimioterapia e/ou radioterapia, é mandatório o uso de terapêutica hormonal substitutiva para que assim suceda o desenvolvimento puberal.

Está claramente demonstrado que os esquemas de reposição hormonal são capazes de induzir aumento do tamanho e do volume uterino, espessamento e proliferação endometrial, aumento do fluxo vascular uterino e também aumento no número de receptores hormonais em diferentes células da estrutura genital.

No entanto, Larsen et al.¹(C) evidenciaram que apesar da terapêutica hormonal substitutiva, nas meninas que anteriormente haviam recebido irradiação pélvica em fase pré-puberal a resposta uterina foi menor no seu desenvolvimento do que naquelas que foram expostas à irradiação em fase mais tardia e pós-puberal.

Holm et al.²(C), estudando os danos da irradiação corporal total em 43 meninas abaixo de 15 anos que haviam recebido esquema terapêutico prévio ao transplante alogênico de medula óssea, evidenciaram que a redução do volume uterino foi menor em 40% do seu volume esperado.

Como conclusão, tem-se que na fase de adolescência o crescimento uterino é sensivelmente reduzido quando houve simultânea irradiação, mostrando assim maior sensibilidade aos fatores ionizantes da musculatura uterina.

Pritchard et al.³(C) observaram em pacientes jovens a necessidade de reposição hormonal conveniente com o intuito de uma perfeita homeostasia de todo o organismo feminino.

Proteção ovariana farmacológica

A tentativa de obter-se uma proteção ovariana contra estes agentes tem merecido, há vários anos, especial atenção de diversos pesquisadores. Várias associações hormonais tipo contraceptivos esteroides e o uso de agonistas e antagonistas do GnRH têm sido experimentados.

O uso de pílulas contraceptivas

Em 1981, Chapman et al.⁴(C) observaram, num estudo inicial, que 6 pacientes com idades de 18 a 31 anos que receberam simultaneamente pílulas orais contraceptivas e esquema de drogas quimioterápicas no tratamento da doença de Hodgkin apresentaram uma aparente proteção ovariana apesar do quadro transitório de amenorreia. Posteriormente, em 1983, Whitehead et al.⁵(C) demonstraram resultados contraditórios em grupo de pacientes tratadas pela mesma patologia, e que os contraceptivos orais não exerceriam nenhum efeito protetor sobre os ovários. Devido a esses resultados negativos é que passou a preconizar-se o emprego de outras substâncias potencialmente protetoras dos ovários.

Análogos do GnRH

Seu uso foi preconizado, e, quando do seu emprego, o intuito é tentar preservar a função testicular nos homens, bem como nas jovens pré-púberes, que deste modo não seriam afetadas pela toxicidade das drogas quimioterápicas.

Blumenfeld et al.⁶(C) mostraram os efeitos benéficos do uso do análogo do GnRH e evidenciaram que somente 7% desenvolveram um quadro de amenorreia hipergonadotrófica irreversível.

Outros estudos randomizados irão, provavelmente no futuro, definir a respeito do uso de agonistas do GnRH com

o intuito de preservação da função ovariana e da fertilidade das pacientes submetidas a tratamento quimioterápico. Conforme Blumenfeld^{7,8}(C). Beck-Fruchter et al.⁹(B) e Clowse et al.¹⁰(A) concluíram que existem evidências de que o uso dos agonistas do GnRH exerce um efeito protetor sobre os ovários, embora esses resultados devam ser vistos com cautela.

Antagonistas do GnRH

Seu emprego e a sua recomendação seriam condicionados pela mais rápida dessensibilização hipofisária, evitando-se desse modo a espera de 7 a 14 dias para o conveniente bloqueio hipofisário. Danforth et al.¹¹(D), em estudo procedido em 2005, não conseguiram demonstrar o efeito protetor ovariano dos antagonistas do GnRH. Em vista disso fica a dúvida se no futuro os antagonistas poderiam substituir os agonistas quanto à proteção farmacológica dos ovários.

Proteção ovariana cirúrgica

A transposição dos ovários para fora da área que sofrerá processo de irradiação é um método utilizado há vários anos. A dose de irradiação será reduzida de 5 a 10% conforme Covens et al.¹²(C), e com estes procedimentos sendo caracterizados como ooforopexia ou transposição dos ovários. No entanto, a eficácia é bastante variável, entre 16 a 90%, e conforme Bisharah e Tulandi¹³(C) esta ampla variabilidade deve-se às diferentes doses de radiação ionizante empregadas, ao comprometimento da vascularização, à idade das pacientes, e ao uso associado ou não de quimioterápicos.

Inicialmente nas pacientes com doença de Hodgkin e que necessitavam de tratamento radioterápico, seus ovários eram suturados por meio de laparotomia posteriormente ao útero e seriam, deste modo, protegidos dos danos da irradiação. Morice e Juncker¹⁴(C) demonstraram que a transposição dos ovários em mulheres com idade superior a 40 anos já teria um alto risco para o desenvolvimento da falência ovariana, sendo tal problemática condicionada pela idade ou por possíveis danos à vascularização dos ovários.

Outra preocupação quanto à preservação dos ovários no tratamento do câncer do colo uterino é se não existiria um maior risco para metástases ovarianas ocultas, principalmente naquelas com estágio 1B, e Webb¹⁵(C) não encontrou diferenças significativas entre os 2 grupos analisados quanto à sobrevida em 5 anos.

No entanto, aquelas pacientes com tumores maiores de 3 cm de diâmetro terão um maior risco para metástase nos ovários e não seriam candidatas à transposição ovariana¹⁴(C).

Na atualidade, a transposição ovariana deverá estar disponível a todas as pacientes antes do tratamento radioterápico, mas elas também deverão ser informadas que tanto por radioterapia como por complicações cirúrgicas ou por dano vascular há um risco considerável do desenvolvimento de falência ovariana.

Criopreservação dos oócitos maduros

Esta é uma possibilidade que deverá ser indicada para aquelas pacientes que serão submetidas a tratamento quimioterápico ou radioterápico, mas que ainda não possuem parceiros sexuais. Este procedimento consiste no estímulo ovariano e na coleta de oócitos maduros que com outros oócitos serão empregados em fertilização *in vitro*.

No entanto, os resultados têm sido desanimadores, e o congelamento dos oócitos maduros tem permitido somente poucos casos de gravidez quando combinados com a ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides).

Melhoria na técnica para aumentar as taxas de sobrevida dos oócitos maduros tem sido o lento congelamento deles e o aumento na concentração de sucrose e pelo uso de meios de culturas com pouca quantidade de sódio. Em estudo prévio, em 2006, Borini et al.¹⁶(B) referiu a ocorrência de 18 gestações clínicas obtidas de 927 oócitos. Em outro estudo também recentemente publicado, Levi Setti et al.¹⁷(C) referiram que de 2.900 oócitos criopreservados, dos quais se obtiveram 1.087 oócitos clivados, obtiveram-se também 18 gestações.

Observaram que estando os oócitos em metáfase II, é uma célula grande e bastante frágil, e em vista disto os resultados quanto à sobrevida são bastante baixos.

Foi evidenciado que a zona pelúcida sofre intensamente durante o processo de congelamento e, conseqüentemente, ocorre uma excitose prematura dos grânulos corticais.

Outro mecanismo que interfere e reduz a fertilização dos oócitos maduros é a formação de gelo intracelular durante o processo de congelamento, o que danifica os eixos de distribuição dos cromossomos ao longo da placa equatorial dos oócitos em metáfase II.

Desse modo, foi detectado que o processo de congelamento com a redução da temperatura até -196°C é capaz também de induzir danos nas estruturas da membrana celular conforme Ghetler et al.¹⁸B.

Em vista desses fatos, os bancos de oócitos maduros mostram uma baixa taxa de sucesso, e atualmente tem sido preconizado o processo de ultracongelamento do tecido ovariano, reali-

zado com uma maior rapidez, tornando-se conhecido como processo de vitrificação dos oócitos conforme Yoon et al.¹⁹(C), Katayama et al.²⁰(C), Falcone et al.²¹(B), Porcu et al.²²(C) e Borini et al.¹⁶(B).

Criopreservação de oócitos imaturos e sua maturação *in vitro*

A criopreservação de tecido ovariano é a única opção adequada e consiste basicamente em 3 técnicas distintas: fragmentos da cortical ovariana, ovário inteiro com pedículo vascular, ou obtenção de folículos isolados.

O intuito básico seria que nesse momento os oócitos seriam mais indiferenciados e não possuiriam o fuso delicado, e evitaria-se, assim, o dano aos cromossomos, os quais estariam também protegidos pela membrana nuclear.

Na sequência, para o desenvolvimento dos folículos ovarianos, poderão ser empregadas estratégias distintas como a cultura *in vitro*, os transplantes xenólogos (em animais) ou transplantes autólogos ou heterólogos.

Existem vários fatores que afetam a criopreservação de oócitos, como os agentes crioprotetores quando sucedem diferentes pressões osmóticas, que são possíveis de danificar a membrana ou as suborganelas celulares, o processo de congelamento celular lento, como foi descrito no processo de vitrificação¹⁷(C), e os efeitos deletérios que a criopreservação é capaz de induzir nos oócitos¹⁸(B).

As taxas de sobrevivência após a criopreservação dos oócitos variam entre 25 e 40%, conforme Tulandi et al.²³(C) e Meiorow et al.²⁴(C) observaram que os oócitos criopreservados pelo método de congelamento lento tiveram menores taxas de fertilização e clivagem, o que condicionou o desenvolvimento de embriões de menor qualidade, quando comparados com oócitos frescos.

Oktay et al.²⁵(A) demonstraram que as taxas obtidas com a criopreservação estão ainda distantes e insuficientes para caracterizar essa técnica como estabelecida e definitiva.

A perda da função ovariana está definitivamente consolidada como dependente do tipo e da dose do quimioterápico empregado, do tempo de tratamento, da via de administração, do sexo e idade da paciente e da doença básica condicionante conforme Howata et al.²⁶(B).

Borini et al.¹⁶(B) demonstraram que houve melhoria nas taxas de gestação à custa da mudança da temperatura inicial dos crioprotetores, diminuição da quantidade de sódio e sua troca por compostos orgânicos, adição de um crioprotetor tipo trealose no interior dos oócitos, e que no processo de vitrificação não há

necessidade de estabelecer o equilíbrio osmótico entre os meios intra e extracelulares na fase de congelamento das células.

Transplante de ovários inteiros com anastomose vascular

Essa técnica vem sendo testada há vários anos e Wang et al.²⁷(C) descreveram sobre o emprego dessa técnica em ratas, e a função reprodutora normal nestes animais foi obtida em 57% destes. Diversos estudos em humanos já vêm sendo procedidos, mas, até o momento, resultados com gestação ainda não foram obtidos, embora aparentemente a função folicular tenha sido evidenciada em 75% dos casos. Outra preocupação que permanece quanto a esse procedimento diz respeito ao risco de transmissão de células neoplásicas malignas que possam estar situadas dentro do ovário, o que induziria uma maior de recidiva da doença.

Tratamentos adjuvantes

Também o uso relativamente recente de substâncias que protegeriam o útero dos danos da radioterapia abrem uma nova possibilidade e, seguramente, diversas linhas de pesquisa.

Lefaix et al.²⁸(B) e Letun-Konirsch, Guis e Delanian²⁹(C) descreveram seus resultados iniciais com o emprego de pentoxifilina associado ao tocoferol no sentido de inibir a proliferação fibroblástica e a produção de matriz extracelular ao nível do tecido conjuntivo das pacientes anteriormente submetidas a radioterapia. A pentoxifilina mostrou capacidade de aumentar a atividade da colagenase, e pela sua associação com a vitamina E é capaz de melhorar e acelerar o reparo tecidual. Em um destes protocolos antifibrosantes, a dose empregada foi de 800 mg/dia de pentoxifilina e 1000 UI de vitamina E ao dia, por um período de 12 meses.

Foi observada, progressivamente, a ocorrência de melhoria na resistência vascular ao nível do endométrio e conseqüente melhor resposta à terapêutica hormonal substitutiva.

Conclusões

Analisando todos os possíveis danos sobre o aparelho genital feminino, podemos concluir que diversos agentes têm sido usados, e observou-se que a sua ação protetora sobre os ovários ainda é inadequada.

A criopreservação de oócitos maduros tem mostrado melhores resultados do que as biópsias de tecido ovariano previamente obtidos e depois retransplantados em locais ortotópicos ou heterotópicos.

Tratamentos adjuvantes com algumas drogas que protegeriam o útero dos danos da radioterapia ainda são promessas, e seus resultados, pouco promissores atualmente.

Conforme alguns estudos, tem sido promissor o emprego de antagonistas do GnRH que exerceriam alguma proteção aos oócitos.

Agradecimentos

Os autores Dr. Mauri J. Piazza, Dr. Almir A. Urbanetz e Dr. Newton S. de Carvalho transferem todos os direitos autorais e o *copyright* destes artigos ao editor e ao Comitê Editorial de Femina.

Leituras suplementares

- Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Müller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(1):96-102.
- Holm H, Nyson K, Brocks V, Hertz N, Jacobsen N, Muller J. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogenic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:259-63.
- Pritchard KI. Adjuvant therapy of the very young woman. *Breast*. 2007;Suppl 2:S 136-46.
- Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease. *JAMA*. 1981;245:1323-28.
- Whitehead E, Shalet SM, Morris-Jones PH, et al. Gonadal function after combination chemotherapy for Hodgkin's disease in childhood. *Arch Dis Child*. 1982;47:287-91.
- Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin A and B as markers. *Moll Cell Endocrinol*. 2002;187:93-105.
- Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes or ovaries. *Oncologist*. 2007;12:1044-54.
- Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril*. 2008;89:166-73.
- Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian proctetants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008;14(6):553-61
- Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Leppert PC et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Women Health* 2009;18(3):311-19
- Danforth DR, Arbogast LK, Fridman CI. Acute depletion of murine primordial follicle reserve by gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*. 2005;83:1333-8.
- Covens AL, van der Putten HW, Fyles AW, Leung PM, O'Brien PF, et al. Laparoscopic ovarian transposition. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996;17:177-82.
- Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:367-70.
- Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiotherapy combination. *Fertil Steril*. 2000;74:743-8.
- Webb GA. The role of ovarian conservation in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122:476-84.
- Borini A, Sciajno R, Bianchi V, Sereni E, Flagmini C, Coticchio G. Clinical outcome of oocyte cryopreservation after slow cooling with a protocol utilizing a high sucrose concentration. *Human Reprod*. 2006;21:512-17.
- Levi Setti PE, Albani E, Novara PV, Cesana A, Morreale G. Cryopreservation of supernumerary oocytes in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*. 2006;21:370-75.
- Ghetler Y, Yavin S, Shalgi R, Arav A. The effect of chilling on membrane lipid phase transition in human oocytes and zygotes. *Hum Reprod*. 2005;20:3385-89.
- Yoon TK, Chung HM, Lim JM, Han SY, Ko JJ, Cha KY. Pregnancy and delivery of healthy infants developed from vitrified oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril*. 2000;74:180-81.
- Katayama KP, Stehlik J, Kuwayama M, Kato O, Stehlik E. High survival rate of vitrified human oocytes results in clinical pregnancy. *Fertil Steril*. 2003;80:223-24.
- Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril*. 2004;81:243-57.
- Porcu E, Fabbri R, Damiano G, Fratto R, Giunchi S, Venturoli S. Oocyte cryopreservation in oncological patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113 Suppl 1:S14-S16.
- Tulandi T, Huang JYJ. Preservation of female fertility. *Obstet Gynecol* 2008;112:1160-72
- Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Eng J Med*. 2005;353(3):318-21.
- Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86:70-80.
- Howata O. Methods for cryopreservation of human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. 2005;10:729-34.
- Wang X, Chen H, Yin H, Kim SS, Lin Tan S, Gosden RG. Fertility after intact ovary transplantation. *Nature* 2002;415(6870):385
- Lefaix JL, Delanian S, Vozenin MC, et al. Striking regression of subcutaneous fibrosis induced by high doses of gamma rays using a combination of pentoxifylline and alpha-tocopherol: an experimental study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:839-47.
- Letun-Kornisch H, Guis F, Delanian S. Uterine restoration by radiation sequelae regression with combined pentoxifylline-tocopherol: a phase II study. *Fertil Steril*. 2002;77:1219-8.