

Prevalência de amenorreia em pacientes submetidas a tratamento quimioterápico*

Prevalence of amenorrhea in patients submitted to chemotherapy

Carolina Rossoni¹, Bianca Bianco², Maria de Fátima Valente Rizzo³, Denise Maria Christofolini², Caio Parente Barbosa⁴

*Recebido da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A quimioterapia contra o câncer está associada à sequelas importantes em longo prazo, entre elas a falência reprodutiva. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de amenorreia e sintomas de climatério em mulheres em idade fértil submetidas a tratamento quimioterápico.

MÉTODO: Foi realizado um estudo observacional transversal descritivo que abrangeu duas etapas: levantamento de prontuários e entrevista por telefone com as pacientes.

RESULTADOS: Das 50 pacientes, 42 (84%) entraram em amenorreia durante ou após o tratamento. Destas, 24 não retornaram a menstruar após o término do tratamento ($p = 0,044$). Houve associação significativa em relação ao uso de ciclofosfamida e adriamicina e a presença de amenorreia nas pacientes com diversos tipos de câncer ($p = 0,007$ e $p = 0,009$). Quanto aos sintomas de climatério, 7 pacientes apresentaram diminuição da libido, 22 ressecamento vaginal, 34 fogachos, 8 dispáreunia e 16 ganho de peso durante o tratamento, sendo que em 18 casos não houve regressão dos sintomas. Apenas os sintomas de ressecamento vaginal e presença de fogachos apresentaram-se associados à amenorreia ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO: Observou-se elevada porcentagem de pacientes que entraram em falência ovariana após a quimioterapia, com consequente presença de sintomas de climatério. Demonstra-se a ne-

cessidade de informar às pacientes que serão submetidas a esse tipo de tratamento sobre a possibilidade de preservação da fertilidade.

Descritores: Amenorreia, Falência ovariana, Fertilidade, Menopausa, Preservação da fertilidade, Quimioterapia.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chemotherapy for cancer is associated with significant long-term sequelae, including reproductive failure. The objective of the study was to identify the prevalence of amenorrhea and menopause symptoms in women after chemotherapy treatment.

METHOD: It was performed a descriptive observational study composed by two stages: review of the medical records and interview by phone.

RESULTS: From the 50 patients, 42 (84%) presented amenorrhea during or after the treatment. Twenty four patients of these patients do not have periods after the end of treatment ($p = 0,044$). A significant association regarding the use of cyclophosphamide and adriamycin and the presence of amenorrhea was observed in patients with various types of cancer ($p = 0,007$ and $p = 0,009$). As symptoms of menopause, seven patients had decreased libido, 22 had vaginal dryness, 34 flushing, and 8 had dyspareunia and 16 had weight gain during treatment, and in 18 cases there was regression of symptoms. Only the symptoms of vaginal dryness and the presence of hot flushes were associated with the presence of amenorrhea ($p < 0,05$).

CONCLUSION: We observed that there were a high percentage of patients who entered in ovarian failure after chemotherapy, with consequent symptoms of menopause. It reinforces the necessity of inform patients that will undergo such treatment on the possibility of fertility preservation.

Keywords: Amenorrhea, Chemotherapy, Fertility, Fertility preservation, Menopause, Ovarian failure.

INTRODUÇÃO

A quimioterapia, tratamento contra o câncer está associada à sequelas importantes em longo prazo, como doenças relacionadas ao crescimento, problemas cardiovasculares, anomalias neurocognitivas, tumores malignos secundários e falência reprodutiva^{1,2}. A infertilidade é uma das sequelas de maior impacto da quimioterapia para o adulto jovem em tratamento contra o câncer³. Estudo realizado em 2003⁴ demonstrou que entre os pacientes

1. Residente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP, Brasil

2. Geneticistas do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP, Brasil

3. Colaboradora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP, Brasil

4. Chefe do Serviço de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC. Santo André, SP, Brasil

Apresentado em 09 de agosto de 2010

Aceito para publicação em 18 de outubro de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Caio Parente Barbosa

Avenida Príncipe de Gales, 821

09060-650 Santo André, SP

Fone/Fax: 11 4438-7299

E-mail: caiopb@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

que desejavam ter filhos após a quimioterapia, 28% dos homens e 25% das mulheres não obtiveram sucesso.

A quimioterapia com múltiplos agentes constitui a base do tratamento moderno para muitos cânceres. Os ovários são dotados de um número insubstituível de folículos primordiais⁵ que são extremamente sensíveis a fármacos citotóxicos, que levam, aparentemente, a apoptose dessas células⁶, além de prejudicarem a maturação folicular⁷. O resultado final das lesões induzidas pela quimioterapia às células produtoras de esteroides do ovário (células da granulosa e da teca) e aos oócitos é a insuficiência ovariana precoce, levando à menopausa precoce e à infertilidade permanente⁸. O risco da incidência de lesão ovariana persistente após o tratamento de câncer fez com que a comunidade médica procurasse alternativas para a preservação da fertilidade em pacientes que fossem submetidas a esse tratamento. Entre elas podem-se citar a fertilização *in vitro* com congelamento de embriões, o congelamento de oócitos, a criopreservação de faixas do córtex ovariano, assim como o transplante autólogo ortotópico (que envolve o reimplante de tecido ovariano retirado da sua localização anatômica, permitindo a possibilidade de fertilização natural)⁹.

Desta maneira, os oncologistas devem informar as pacientes sobre os prejuízos do tratamento oncológico na fertilidade e encaminhá-las a centros de reprodução assistida desde o diagnóstico, a fim de que as opções para preservar a fertilidade sejam discutidas.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a incidência e a prevalência de amenorreia e outros sintomas da menopausa em mulheres submetidas a tratamento oncológico, após a menarca e até 45 anos, nos serviços de Oncologia da Faculdade de Medicina do ABC e correlacionar os dados ao tipo e duração do tratamento.

MÉTODO

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC (Protocolo CEP/FMABC registrado sob o nº 364/2006), realizou-se este estudo observacional transversal descritivo composto por duas etapas: levantamento de prontuários e entrevista por telefone. Neste estudo foram avaliadas 50 pacientes do sexo feminino, em idade fértil, submetidas a tratamento quimioterápico, provenientes do Centro de Estudos e Pesquisas de Hematologia e Oncologia (CEPHO) da Faculdade de Medicina do ABC, no Centro de Atenção Integrada à Saúde da Mulher em São Bernardo do Campo (CAISM), no Centro de Alta Complexidade em Oncologia do Hospital Anchieta de São Bernardo do Campo (CACON) e no Hospital Mario Covas em Santo André. Todas as mulheres foram avaliadas após um ano de tratamento.

Foram avaliadas as seguintes variáveis: tipo de tumor apresentado, fármaco utilizado para tratamento, tipo de tratamento (isolado ou combinado com radioterapia ou cirurgia), duração do tratamento, número de ciclos, presença e duração da amenorreia após o tratamento quimioterápico, retorno da menstruação após a amenorreia, intervalo e volume menstrual após a amenorreia, idade ao diagnóstico, idade ao tratamento e tempo de diagnóstico, idade da menarca, duração, intervalo e volume. Além disso, foi avaliada a presença de sintomas de climatério após o tratamento como a diminuição de libido, ressecamento vaginal, presença de fogachos, dispareunia e ganho de peso e se houve regressão destes sintomas.

As variáveis qualitativas foram apresentadas em termos de seus va-

lores absolutos e relativos. As variáveis quantitativas foram apresentadas em termos de seus valores de tendência central e de dispersão. Como o estudo foi realizado à distância foi solicitada autorização para divulgação dos resultados através da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), por meio de uma carta-resposta. Para se verificar a associação entre as variáveis qualitativas foram utilizados os testes de Qui-quadrado e/ou teste Exato de Fisher. Para se verificar fatores de risco para amenorreia foi utilizado o modelo de regressão logística univariada e múltipla. O nível de significância considerado para todas as variáveis foi de 5%.

RESULTADOS

Foram realizadas 50 entrevistas por telefone, com pacientes que haviam realizado quimioterapia, associada ou não a outro tratamento. A idade das pacientes ao receber o diagnóstico da neoplasia variou entre 10 e 45 anos com média de idade de $35,8 \pm 8,2$ anos. Dezesete mulheres encontravam-se na faixa de idade entre 10 e 45 anos e 33 entre 36 e 45 anos.

O tumor de mama foi o de maior incidência correspondendo a 66% dos casos (33/50), seguido por linfoma não-Hodgkin em 6% dos casos (3/50), linfoma de Hodgkin em 6% (3/50) e leucemia linfóide aguda em 4% dos casos (2/50). Os outros tipos de tumor apresentaram incidência isolada e correspondem a 18% da amostra.

Das 50 pacientes avaliadas, 42 (84%) entraram em amenorreia durante ou após o tratamento. Destas, 24 (57,1%) pacientes não retornaram a menstruar ao final do tratamento. Entre as 18 pacientes que após um período de amenorreia apresentaram ciclos regulares, observou-se duração média da amenorreia de 6,34 meses, variando entre 3 e 44 meses. Foi encontrada diferença estatística significativa ($p = 0,009$) quando comparada a presença de amenorreia durante e após o tratamento oncológico (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos dados de incidência de amenorreia em pacientes tratadas com quimioterapia

	Amenorreia	Ausência de Amenorreia
Durante do tratamento	42	8
Após o tratamento	24	18

$p = 0,009$

Em relação ao fármaco utilizado para o tratamento do tumor, houve associação significativa em relação ao uso de ciclofosfamida (C) e da associação entre ciclofosfamida e adriamicina (A) e a presença de amenorreia nas pacientes com diversos tipos de câncer ($p = 0,04$ e $p = 0,04$, respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2 – Presença de amenorreia em pacientes tratadas com ciclofosfamida, adriamicina e ciclofosfamida associada a adriamicina

Tratamento	Com Amenorreia	Sem Amenorreia
Ciclofosfamida*	32	3
Adriamicina	31	4
Ciclof.+adriam*	29	2

* $p = 0,04$

Quanto às pacientes com câncer de mama, houve maior incidência de amenorreia quando tratadas com associação de ciclofosfamida e adriamicina. Não houve associação significativa entre a presença de

Tabela 3 – Distribuição dos sintomas de climatério em pacientes que entraram em amenorreia após o tratamento com quimioterápicos.

Qtde de Sintomas	Libido	Ressecamento	Peso	Dispareunia	Fogacho*	Sudorese*	Outros	Número de Pacientes	Média de Idade
1	0	0	1	0	3	1	0	5	34,1+12,9
2	1	1	1	0	7	5	1	8	35,1+5,5
3	1	3	2	0	6	6	0	6	39,0+5,7
4	1	11	6	6	11	8	1	11	36,5+8,3
5	3	4	3	2	4	4	0	5	39,4+4,0
total	6	19	13	8	31	24	2	35	36,8+2,3

* p < 0,05

amenorreia e a utilização de adriamicina e/ou outros fármacos ou ainda com o tratamento com ciclofosfamida e/ou outros fármacos. Ainda, em relação aos outros tipos de câncer, devido ao baixo número de pacientes, não foram observadas correlações estatísticas significantes entre o tratamento com algum fármaco específico e a presença de amenorreia.

Em relação à idade das pacientes, quando o grupo foi dividido em pacientes com mais de 35 anos (33 pacientes) e abaixo de 35 anos (17 pacientes) não foi encontrada associação com a presença de amenorreia, embora haja uma tendência à significância na associação de mulheres acima de 35 anos e a presença e manutenção da amenorreia (p = 0,060).

Trinta e quatro mulheres tratadas com quimioterápicos (68%) apresentaram sintomas de climatério, sendo que 5 pacientes apresentaram apenas um sintoma, 8 pacientes apresentaram dois sintomas, 6 pacientes apresentaram três sintomas, 11 pacientes apresentaram quatro sintomas e 4 pacientes apresentaram cinco sintomas de climatério. O sintoma mais frequentemente apresentado foi a presença de fogachos, presente em 31 mulheres, seguido de sudorese, presente em 24 mulheres, ressecamento vaginal presente em 19 mulheres, ganho de peso, presente em 13 mulheres, dispareunia em oito mulheres e diminuição da libido em seis mulheres. Apenas os sintomas de fogachos e sudorese apresentaram diferença estatisticamente significativa (p < 0,05) entre mulheres que entraram ou não em amenorreia, estando associados à presença de amenorreia (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Os avanços no tratamento das neoplasias malignas têm permitido a sobrevida e melhoria na qualidade de vida de um número cada vez mais alto de pacientes^{10,11}. Atualmente, mais de 70% das crianças tratadas contra o câncer são curadas e estima-se que 1:1000 adultos são sobreviventes da terapia oncológica^{12,13}. Porém, o sucesso do tratamento com radioterapia e quimioterapia está associado à significativa morbidade na vida adulta. Quanto maior o número de pacientes curados de seus tumores, maior a relevância dos efeitos em longo prazo relacionados ao seu tratamento. A preservação da fertilidade é uma questão importante para pacientes após o tratamento oncológico, visto que o diagnóstico é realizado em grande número de pacientes que ainda não constituíram família. Estudos mostraram que cirurgia, radioterapia, a doença propriamente dita e a quimioterapia podem levar a infertilidade⁴.

O impressionante avanço no tratamento do câncer nas últimas décadas levou a um aumento direto da atenção à qualidade de vida dos sobreviventes¹⁴. Concomitantemente, o avanço das técnicas de reprodução assistida, permitiu que muitos pacientes que fizeram tratamento

contra o câncer fossem capazes de conceber, se a preocupação com a fertilidade for considerada antes, durante e após o tratamento¹⁵.

Nos últimos anos a preocupação com a qualidade de vida após o tratamento para câncer impulsionou as investigações no sentido de prevenir, ou ao menos minimizar, a lesão gonadal em pacientes com doenças oncológicas. Baseados nisso, a ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) e a ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) recomendaram que os oncologistas avaliassem os possíveis danos da terapia oncológica na fertilidade e alertassem os pacientes sobre esses danos e as possibilidades existentes para minimizá-los^{16,17}. A quimioterapia contra o câncer de mama parece adicionar, aproximadamente, 10 anos na idade ovariana em termos de função reprodutiva. Infelizmente, muitas mulheres jovens não são totalmente alertadas ou bem informadas sobre os potenciais efeitos reprodutivos adversos da quimioterapia na fertilidade e as possíveis consequências do tratamento¹⁸.

Das 50 pacientes tratadas com quimioterapia para remissão da doença, 42 entraram em amenorreia (84%) durante o tratamento e apenas 18 (42,8%) voltaram a ter ciclos regulares após o término do tratamento (p = 0,044). Houve significância em relação ao uso de ciclofosfamida e da associação entre ciclofosfamida e adriamicina e a presença de amenorreia nas pacientes (p = 0,04 e p = 0,04, respectivamente). Esses dados indicam que o tratamento com quimioterápicos parece influenciar de forma negativa a fertilidade feminina. Outros autores também indicaram a ciclofosfamida como o agente mais comumente envolvido, com danos aos oócitos e às células da granulosa¹⁹⁻²¹. Biópsias de ovários de pacientes em quimioterapia baseada em ciclofosfamida revelaram ausência ou redução do número de oócitos inativos associada à fibrose e nenhuma evidência de maturação folicular²², enquanto estudos em animais mostraram que a exposição à ciclofosfamida causa destruição folicular exponencialmente proporcional ao aumento da dose²⁰.

Alguns estudos demonstraram que a incidência de amenorreia também é dependente da combinação de agentes. O regime quimioterápico de ciclofosfamida e doxorubicina levou a incidência de amenorreia de 68% das pacientes, contra a incidência de 57% em pacientes tratadas com ciclofosfamida, doxorubicina e paclitaxel e 23% das tratadas com ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil²³. Outro estudo demonstrou a incidência de amenorreia de 64% em mulheres que receberam tratamento combinado de doxorubicina, ciclofosfamida e taxane contra 55% de incidência em mulheres tratadas apenas com ciclofosfamida²⁴.

Outro fator importante na determinação da amenorreia é a idade da paciente. Foi observado um aumento de risco de 4,6 vezes maior de amenorreia em pacientes acima de 40 anos, em relação as pacientes abaixo de 40 anos²⁴. No presente estudo não foi encontrada associa-

ção entre a presença de amenorreia e a idade das pacientes, embora haja uma tendência à significância na associação de mulheres acima de 35 anos e a presença e manutenção da amenorreia ($p = 0,060$).

Em 2006, aproximadamente 1 em cada 700 adultos jovens com câncer sobreviveu da doença, e há previsões de que em 2010 será 1 para 250 adultos que sobreviverão de câncer na infância²⁵. Como resultado houve maior procura de ajuda para preservação da fertilidade, que refletiu na proliferação de técnicas para preservar a fertilidade através de reprodução assistida. As opções vão desde técnicas bem estabelecidas clinicamente, como criopreservação do embrião, até as mais experimentais, como criopreservação de tecido ovariano²⁶.

Alguns autores²⁷ estudaram a taxa de recorrência da doença em mulheres com câncer de mama que foram submetidas à estimulação ovariana com o uso de gonadotrofinas e letrozole antes da quimioterapia. Recorrências e câncer na mama contralateral ocorreram em 3,8% das pacientes submetidas à estimulação e em 8,1% do grupo controle. Esse estudo sugere ser improvável que a estimulação ovariana com letrozole e gonadotrofinas afetem de forma negativa a taxa de recorrência de câncer de mama durante um período de dois anos.

CONCLUSÃO

O tratamento contra o câncer envolve o risco de comprometimento da fertilidade e a produção insuficiente de hormônios sexuais com consequências em longo prazo para os pacientes. Esses efeitos adversos devem ser discutidos com o paciente antes do início do tratamento na tentativa de preservar a função gonadal.

O tratamento do câncer é de extrema importância, e, aliado a ele, várias técnicas de reprodução assistida podem proporcionar alívio das incertezas quanto ao estado fértil futuro das pacientes. A escolha da técnica mais apropriada depende de vários fatores, que incluem a idade e o tempo disponível antes do início da quimioterapia. Durante o acompanhamento os oncologistas devem ficar atentos e monitorar a função gonadal. As deficiências endocrinológicas e os problemas com a fertilidade podem ser reduzidos com uma cooperação interdisciplinar entre oncologistas, ginecologistas e endocrinologistas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a FAPESP pela concessão de bolsa de iniciação científica à aluna Carolina Rossoni, processo n07/58761-6.

REFERÊNCIAS

- Bhatia S, Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2(2):124-32.
- Tauchmanová L, Sella C, Rosa GD, et al. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002;95(5):1076-84.
- Brougham MF, Wallace WH. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2005;131(2):143-55.
- Gaffan J, Holden L, Newlands ES, et al. Infertility rates following POMB/ACE chemotherapy for male and female germ cell tumours - a retrospective long term follow-up study. *Br J Cancer* 2003;89(10):1849-54.
- Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):526-34.
- Tilly JL, Kolesnick RN. Sphingolipids, apoptosis, cancer treatments and the ovary: investigating a crime against female fertility. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585(2-3):135-8.
- Falcone T, Bedaiwy MA. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17(1):21-6.
- De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 2010;376(9744): 911-21.
- Simon B, Lee SJ, Partridge AH, et al. Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin* 2005;55(4):211-28.
- Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, et al. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006;21(10):2583-92.
- Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130(2):148-55.
- Birch JM, Marsden HB, Jones PH, et al. Improvements in survival from childhood cancer: results of a population based survey over 30 years. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6633):1372-6.
- Maltaris T, Koelbl H, Seufert R, et al. Gonadal damage and options for fertility preservation in female and male cancer survivors. *Asian J Androl* 2006;8(5):515-33.
- Pinter AB, Hock A, Kajtar P, et al. Long-term follow-up of cancer in neonates and infants: a national survey of 142 patients. *Pediatr Surg Int* 2003;19(4):233-9.
- Brydøy M, Fosså SD, Dahl O, et al. Gonadal dysfunction and fertility problems in cancer survivors. *Acta Oncol* 2007;46(4):480-9.
- American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005;83(6):1622-8.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917-31.
- Duffy SW, Smith RA, Gabe R, et al. Screening for breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2005;14(4):671-97.
- 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. *Mol Cell Endocrinol* 2002;187(1-2):671-77.
- Meirow D, Lewis H, Nugent D, et al. Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Hum Reprod* 1999;14(7):1903-7.
- Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer* 2001;91(3):613-21.
- Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39(4):1403-9.
- Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116(13):3102-11.
- Tham YL, Sexton K, Weiss H, et al. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 2007;30(2):126-32.
- Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33(1):29-33.
- Teles JS, Brandes A, Bianco B, et al. Insuficiência ovariana precoce em mulheres submetidas a tratamento contra câncer de mama: alternativas para a preservação da fertilidade. *Reprod & Clim* 2010; Em processo de publicação.
- Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2630-5.