

# WORKSHOP

## PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE APÓS DOENÇA ONCOLÓGICA

**7** de **Novembro** de 2009

Hospital Cuf Descobertas, Lisboa

# **Preservação da Fertilidade Após Doença Oncológica**

7 de Novembro de 2009

Hospital CUF Descobertas, Lisboa.

## **Índice**

**3**

**A Visão do Oncologista**

*João Paulo Fernandes*

**7**

**Implicações Psicológicas**

*Conceição Faria*

**9**

**Preservação da Fertilidade Masculina**

*Daniela Sobral*

**15**

**A Visão da Medicina da Reprodução**

*Maria José Carvalho*

**16**

**Técnicas Laboratoriais de Preservação da Fertilidade**

*Carlos Plancha*

**17**

**Gravidez e Cancro**

*Jorge Lima*

# Preservação da Fertilidade Após Doença Oncológica: A Visão do Oncologista

J Paulo Fernandes

Oncologista Médico e Hematologista Clínico. Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal. E-mail: joao.fernandes@jmellosoaude.pt

## Introdução

O tratamento do cancro (e de outras doenças tratadas com agentes citostáticos ou imunossupressores) tem o potencial de causar esterilidade quer no homem quer na mulher. Em crianças, adolescentes e adultos jovens a cura potencial de muitos tumores veio pôr em evidência o problema da infertilidade como sequela da doença e seu tratamento. O adiamento da decisão de procriação para idades mais avançadas, documentado nos últimos 20 anos, torna também mais provável a ocorrência de tumores em idade fértil e antes do homem e mulher terem filhos. A fertilidade e a capacidade de constituir descendência é também um dos aspectos que faz parte do âmbito mais geral da qualidade de vida. O cancro da mama é o tumor mais frequente na mulher em idade fértil e 15% dos casos ocorrem em mulheres de menos de 40 anos; o cancro do colo do útero, embora menos frequente, é frequente na mulher jovem – cerca de 40 a 50% ocorrem em idade inferior a 35 anos. Ao longo do texto serão revistos os efeitos gonadotóxicos de fármacos e radiação, a probabilidade de ocorrência de esterilidade, as propostas de prevenção e as técnicas usadas para tratar a infertilidade. Serão apresentados os “guidelines” publicados acerca desta matéria e que, de certo modo, servem de orientação à prática clínica actual.

## A disfunção da reprodução resultado da doença oncológica

Tanto a doença oncológica como o seu tratamento podem interferir com a função reprodutora, de formas variadas (quadro 1)

Apesar de haver, ao longo dos últimos 20 a 30 anos, uma maior atenção às sequelas tardias do tratamento, e de haver uma tendência geral para tratamentos mais dirigidos e menos mutilantes, a infertilidade continua a ser um problema real. Em paralelo foi possível demonstrar que o receio de mutagenicidade e teratogenicidade eram infundados, na maior parte dos casos, e que, para a grande maioria dos tumores (totalidade?) a gravidez não compromete a sobrevivência.

## Efeitos dos citotóxicos e radioterapia no homem

O testículo é constituído por epitélio germinativo (ou seminífero) organizado em tubulos, e por componente endócrino (células de Leydig, produtoras de testosterona). As espermatogonias em diferenciação são muito sensíveis aos citotóxicos, ao contrário das células de Leydig e Sertoli (suporte e regulação das células germinativas nos tubulos). Após tratamento citotóxico o nº de

Impacto do cancro e tratamento	
Causado pelo tumor	Envolvimento directo das gónadas (testículo, ovário)
	Envolvimento do aparelho reprodutor (próstata, útero)
	Envolvimento de hipotálamo e hipófise
Causado por cirurgia	Remoção de gónadas
	Mutilação genital
	Disfunção ejaculatória (dissecção retroperitoneal, prostatectomia, etc.)
	Disfunção eréctil
Radio e quimioterapia	Depleção de células germinativas
	Perda de hormonas gonadais e gonadotrópicas
	Mutagenicidade de células germinativas
	Efeitos teratogénicos no feto
	Transmissão de fármacos no esperma

espermatozoides diminui de um modo não imediato (oligospermia surge em média cerca de 3 meses após início do tratamento) – as células em estado mais avançado de diferenciação são menos sensíveis aos efeitos citotóxicos mas são sensíveis aos efeitos mutagénicos. A recuperação da produção de espermatozoides depende da sobrevivência de espermatogónias – as “stem cells” podem permanecer no testículo e demorar anos a recuperar após efeito citotóxico<sup>1</sup>, mas habitualmente a normospermia é alcançada cerca de 3 meses após fim de quimioterapia. A perda de células germinativas tem efeitos secundários no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, com aumento de FSH no soro; apesar da redução do volume testicular a produção de testosterona é mantida pela elevação dos níveis de LH. A maior parte dos estudos mostra não haver relação entre a idade do doente e a recuperação da lesão testicular. Os fármacos alquilantes (com excepção da Dacarbazina) e o Cisplatino são os mais potentes agentes provocadores de esterilidade no homem; a dose cumulativa parece ser o factor determinante de esterilidade. No caso da radioterapia o fraccionamento de dose parece ser o factor determinante. O nadir de número de espermatozoides é alcançado em 4 a 6 meses e a recuperação faz-se em 12 a 18 meses<sup>2</sup>. Se é recuperada uma contagem normal de espermatozoides há habitualmente uma recuperação total de fertilidade (idêntica à dos casais sem doença e tratamento oncológico)

## Efeitos dos citotóxicos e radioterapia na mulher

Na mulher o comportamento das células das gónadas é oposto ao do homem – as células germinativas não são proliferativas mas as células somáticas proliferam. As células germinativas só proliferam na fase pré natal e permanecem no estado de ovócitos na altura do nascimento; de 1 milhão de ovócitos na data de nascimento há redução para cerca de 300000 na puberdade, perda progressiva por apoptose e ovulação e menos de 1000 restam na idade da menopausa. A destruição dos ovócitos resulta na perda de folículos pelo que a toxicidade das células germinativas leva directamente a insuficiência de estrogéneos. A terapêutica citostática induz frequentemente amenorreia temporária que pode durar anos. A amenorreia temporária não é dependente da idade mas a amenorreia definitiva aumenta continuamente com a idade da mulher exposta a quimioterapia. Os fármacos de maior efeito sobre a fertilidade são os alquilantes e o cisplatino em alta dose (>600 mg/m<sup>2</sup>); também na mulher a dose cumulativa é o factor mais importante na determinação da infertilidade. Na mulher a toxicidade está dependente da idade, do tipo de fármacos, da sua dose e duração. A radioterapia induz falência ovárica permanente, dependente da idade; o fraccionamento da dose não parece aqui ser determinante.

## A preservação da fertilidade

Ao longo do tempo tem sido possível encontrar metodologias de tratamento de menor toxicidade e não causadoras de esterilidade; um exemplo clássico é o uso do regime ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina) em vez de regime MOPP (mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona e prednisona) no tratamento do Linfoma de Hodgkin em doentes jovens<sup>3</sup>. Do mesmo modo técnicas cirúrgicas poupadoras da fertilidade têm sido testadas mas estão reservadas a casos de tumores em estádios precoces e muito seleccionados – caso de traquelectomia no cancro do colo do útero ou anexectomia unilateral no caso de tumores “border-line” do ovário; no entanto a preservação da fertilidade não pode nunca comprometer um adequado tratamento do cancro. No caso do cancro da mama, tumor sensível aos estrogéneos na maior parte dos casos, a hiperestimulação ovárica executada na preparação para colheita de ovócitos pode ter riscos pelos elevados níveis de estrogéneos; a adaptação dos protocolos de estimulação nestas mulheres, que incluem Tamoxifeno ou Letrozole<sup>4</sup>, tem permitido colher ovócitos em quantidade sem comprometer a sobrevivência livre de doença; resta contudo o atraso no início do tratamento adjuvante, documentado em vários estudos<sup>5</sup>. A descrição pormenorizada das técnicas empregues, no âmbito da medicina da reprodução, não será aqui feita. Serão revistas seguidamente as várias opções actuais, no homem e na mulher, para preservação da fertilidade.

### • Disfunção ejaculatória

Nos casos de envolvimento do plexo hipogástrico por tumor ou como sequela de cirurgia (bexiga, próstata, dissecação retro peritoneal) pode haver disfunção ejaculatória e eréctil. A melhoria da técnica cirúrgica

permitiu reduzir significativamente, mas não anular, estas complicações.

O uso de simpaticomiméticos pode aumentar a emissão de sémen e resolver a ejaculação retrógrada<sup>6</sup>. A colheita de esperma pode ser feita após cateterização da bexiga em meio alcalino. Na disfunção eréctil os inibidores da fosfodiesterase (sildenafil e outros) têm-se mostrado eficazes e seguros<sup>7</sup>.

### • Ooforopexia

A ooforopexia, técnica de transposição dos ovários do campo de irradiação, usada desde 1958, é uma técnica com eficácia demonstrada<sup>8</sup> mas em estudos de pequena dimensão; a sua eficácia varia de 16 a 90%. Deve ser uma opção em doentes tratados por radioterapia mas deve ser discutida e decidida a par de outras soluções para a preservação e recuperação da fertilidade. Actualmente deve ser feita por laparoscopia.

Nos casos de gravidez conseguida em mulher com prévia irradiação uterina há aumento da frequência de complicações obstétricas e neonatais – mortes fetais, parto prematuro, baixo peso do recém-nascido<sup>9</sup>.

### • Criopreservação de esperma

É a técnica de uso mais generalizado para preservação da fertilidade no homem, adolescente ou adulto. O esperma pode ser obtido por masturbação, estimulação vibratória do pénis ou electro-ejaculação<sup>10</sup>. A colheita de esperma pode obrigar a cateterização vesical nos casos em que há ejaculação retrógrada. Para além destas técnicas, em doentes azoospermicos, é possível fazer extracção de esperma testicular (por cirurgia, em peça cirúrgica ou fragmentos de biópsia); eficácia entre 20 a 40% é relatada na literatura.

Importa salientar que nos tumores de testículo e no linfoma de Hodgkin o número de espermatozóides está frequentemente comprometido antes de qualquer tratamento.

Nas situações em que é feita apenas inseminação intra uterina artificial a gravidez é conseguida só em 30% dos casos<sup>11</sup>. A fertilização in vitro, e especialmente com injeção intra citoplasmática de esperma, é o método de maior sucesso na obtenção de gravidez a partir de sémen congelado.

### • Métodos farmacológicos no homem

Os tratamentos com hormonas têm sido tentados com o objectivo de aumentar a sobrevivência de células germinais ou promover a recuperação após tratamentos citotóxicos; embora nos modelos animais haja sugestão de eficácia, os estudos clínicos com agonistas GnRH ou antiandrogéneos não tiveram sucesso

### • Métodos farmacológicos e agonistas GnRH na mulher

O uso de pílula contraceptiva foi estudado em várias ocasiões e por vários autores; são no geral estudos observacionais ou retrospectivos, de pequena dimensão. A eficácia de protecção das

gónadas nunca foi provada<sup>12</sup>. Ao contrário da pílula anticoncepcional os análogos GnRH parecem ser promissores na preservação da função ovárica em casos de quimioterapia em doses convencionais (mas não em alta dose de quimioterapia ou com radioterapia)<sup>13</sup>. Parte dos estudos clínicos incluem também doentes com lúpus tratadas com ciclofosfamida; Blumenfeld e colaboradores têm investigado este assunto de um modo repetido em doentes com linfomas e com lúpus; o uso de Leuprolide desde o início da quimioterapia e até 6 meses diminuiu de 55 para 5% a ocorrência de falência ovárica e parece ter aumentado, mas sem significado estatístico, a fertilidade.<sup>14</sup> Dúvidas acerca de doses, início de tratamento ou duração persistem até hoje. Em estudo também encontram-se outros agentes como antagonistas GnRH e agentes anti apoptose como a esfingosina-1 fosfato.

### • Criopreservação de embriões

A criopreservação de embriões é hoje a técnica que parece conferir maior sucesso reprodutivo, mas tem óbvias limitações para alguns grupos de mulheres (sem parceiro, adolescentes) e quando é urgente iniciar quimioterapia ou radioterapia. As opções de criopreservação de embriões pré quimioterapia em oposição a estimulação e colheita após quimioterapia devem ser tomadas em função do risco da doença e urgência na quimioterapia mas também com o conhecimento de que o adiamento no processo de PMA compromete o sucesso em termos de número de embriões e gravidezes. Nas mulheres sem parceiro o recurso a dador de esperma pode ser uma solução.

### • Criopreservação de ovócitos

Na mulher sem parceiro a criopreservação ou vitrificação de ovócitos parece ser a melhor opção; após hiperestimulação é feita colheita de ovócitos em cirurgia. Trata-se ainda de técnica experimental mas com resultados práticos obtidos (mas baixa eficácia, com gravidez obtida em <10% dos ciclos de fertilização)

### • Criopreservação de córtex ovárico

A colheita de fragmentos de ovário, com folículos primordiais, pode ser feita (laparoscopia ou laparotomia) com vista a criopreservação e posterior crescimento in vitro de folículos ou enxerto no tecido ovárico ou noutra local, por exemplo antebraço<sup>15</sup>. O sucesso a longo prazo não está ainda bem determinado e há receio de contaminação dos fragmentos por células tumorais (em especial em leucemia, linfoma e tumor da mama) com conseqüente risco de inoculação no doente. O sucesso da colheita depende da idade, sendo máximo nas crianças até 10 anos<sup>16</sup>. No geral é um método a explorar no futuro, em especial na população pediátrica, pela não necessidade de estimulação; continua a ser considerado um método experimental.

### • Criopreservação de ovário inteiro para transplantação

A transplantação do ovário completo tem também sido tentada; o maior obstáculo parece ser o risco de isquémia e conseqüente

compromisso funcional. A preservação do pedículo vascular pode tornar mais viável esta técnica, testada em animal de laboratório. É possível fazer a auto transplantação (orto ou heterotópica) ou a cultura de folículos in vitro.

### • Uso de ovócitos de dador

O uso de ovócitos de dador para FIV e o tratamento hormonal para manutenção da gravidez têm sido usados com sucesso<sup>17</sup>

### • Restauração da espermatogénese

Em teoria é possível fazer a restauração da espermatogénese através da injeção nos tubulos testiculares de “stem cells” de espermatogonias colhidas de doentes na fase pré quimioterapia e criopreservadas; pelo menos um ensaio clínico está a ser conduzido<sup>18</sup>. Esta técnica poderá ser útil em crianças em pré puberdade; mais uma vez há o receio teórico de reintrodução de células tumorais no doente (para além das contra indicações absolutas em leucemia e tumor do testículo)

### A prática clínica e os “guidelines”

Na prática clínica a criopreservação de esperma tem sido a única modalidade para preservação de fertilidade oferecida de modo sistemático aos doentes. Na mulher a única modalidade considerada não experimental, além da ooforopexia no caso de radioterapia, é a estimulação ovárica, colheita de ovócitos, fertilização in vitro e criopreservação de embriões; na nossa experiência em Portugal raramente tem sido empregue.

Na literatura médica nos últimos anos têm sido publicados alguns “guidelines” emitidos por entidades como a ESMO (European Society for Medical Oncology) e ASCO (American Society of Clinical Oncology) e que são uma excelente linha de orientação da prática clínica.

### • ESMO, 2009<sup>19</sup>

#### No homem

1. A criopreservação de sémen de 3 amostras com 48 horas de intervalo é recomendada;
2. Nos casos de azoospermia a extracção de esperma testicular pode ser uma opção;
3. Em crianças pré puberdade pode ser promovida a inclusão em ensaios de preservação de tecido testicular/“stem cells”;
4. Não há estudos que suportem a manipulação farmacológica como protecção das gónadas.

#### Na mulher

1. A transposição ovárica está documentada como uma medida eficaz;
2. A criopreservação de embriões é a única técnica estabelecida para preservação da fertilidade nos casos de quimioterapia;
3. A criopreservação de ovócitos pode ser uma opção mas tem ainda um carácter experimental;

4. A criopreservação de tecido ovárico é também uma técnica considerada experimental;
5. O recurso a manipulação farmacológica com agonista GnRH ou outros é ainda experimental.

• **ASCO, 2006**<sup>20</sup>

### No homem

1. Criopreservação de espermatozoides é o único método recomendado;
2. Não há qualquer evidência que suporte a protecção farmacológica;
3. A preservação de tecido testicular é totalmente experimental.

### Na mulher

1. A criopreservação de embriões é considerada uma técnica de eficácia bem documentada;
2. A criopreservação de ovócitos deve ser considerada ainda de aplicação não geral e deve estar limitada a uso no contexto de ensaio clínico;
3. A criopreservação de tecido ovárico deve ser considerada ainda de aplicação não geral e deve estar limitada a uso no contexto de ensaio clínico;
4. Manipulação farmacológica/supressão ovárica – sem resultados definitivos, só deve ser oferecida em ensaio clínico;
5. Ooforopexia nos casos de irradiação pélvica;
6. A traquelectomia pode ser uma opção no cancro do colo do útero.

### Conclusões

A preservação da fertilidade deve ser uma preocupação do oncologista na sua relação com o doente e deve ser sempre promovida uma discussão sobre este tema e sobre as opções disponíveis na prática clínica. A Medicina da Reprodução tem desenvolvido um enorme leque de soluções que permitem a qualquer doente considerar como possível a procriação.

Na visão do oncologista deve ser sempre colocada em primeiro lugar a preocupação com a cura do doente, definindo claramente as prioridades e os tempos possíveis para as técnicas de preservação da fertilidade. A oncologia, a ginecologia/obstetrícia e a medicina da reprodução têm a obrigação de caminhar lado a lado na procura das melhores soluções para os doentes.

### Bibliografia:

1. Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, da Cunha MF, Lipshultz LI. Impact of cyclophosphamide on long term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992; 70:2703
2. Gordon W Jr, Siegmund K, Stanicic TH, et al. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWOG-8711). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:83
3. Viviani S, Santoro A, Ragni G, et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 601
4. 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: 2630
5. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med*

2005;353:64

6. Ochsenkuhn R, Kamischke A, Nieschlag E. Imipramine for successful treatment of retrograde ejaculation caused by retroperitoneal surgery. *Int J Androl* 1999;22:173
7. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;170:1278
8. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: na underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:367
9. Critchley HO. Factors of importance for implantation and problems after treatment for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:9
10. Schmiegelow ML, Sommer P, Carlsen E, et al. Penile vibratory stimulation and electroejaculation before anticancer therapy in two pubertal boys. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:429
11. Sanger WG, Olson JH, Sherman JK. Semen cryobanking for men with cancer – criteria change. *Fertil Steril* 1992;58:1024
12. Longhi A, Pignotti E, Versari M, Asta S, Bacci G. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma. *Oncol Rep* 2003; 10:151
13. Meirou D, Assad G, Dor J, Rabinovici J. The GnRH antagonist cetrorelix reduces cyclophosphamide induced ovarian follicular destruction in mice. *Hum Reprod* 2004; 19:1294
14. Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 1):138
15. Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 526
16. Poirot C, Vacher-Lavenue MC, Helardot P, et al. Human ovarian tissue cryopreservation: indications and feasibility. *Hum Reprod* 2002;17:1447
17. Fosas N, Marina F, Torres PJ, et al. The births of five Spanish babies from cryopreserved donated oocytes. *Hum Reprod* 2003;18:1417
18. Radford J. Restoration of fertility after treatment for cancer. *Horm Res* 2003;59(Suppl 1):21
19. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):178
20. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917

# Cancro e Infertilidade: Dupla Maldição

## Aspectos Psicológicos

Conceição Faria

Instituto Superior de Psicologia Aplicada, Lisboa, Portugal. E-mail: conceicao\_faria@hotmail.com

### Introdução

Neste trabalho pretende-se por em relação cancro (doença oncológica) e fertilidade/infertilidade, sabendo que nos dois factores estão muitas vezes vivências antagónicas de Vida e Morte mas que nesta situação têm que coexistir num mesmo espaço/tempo.

Ao longo da história da humanidade a infertilidade assumiu em diversas sociedades um papel importante. Em todas as civilizações encontramos rituais ligados à fertilidade à manutenção da mesma e à infertilidade.

Na maioria das sociedades prevaleceu a falsa noção de que a infertilidade era exclusivamente um problema das mulheres. Durante muitos anos os homens foram considerados “férteis” pelo que todo o estudo, tratamento e peso da infertilidade recaía sobre as mulheres. Só muito recentemente se considerou a infertilidade masculina, sabendo-se hoje que cerca de 40% dos factores podem ser atribuídos à mulher, 40% ao homem e 20% a factores mistos.

Mas sabemos também que a parentalidade tem sido durante os últimos anos da história da humanidade algo quase sempre só da mulher. Apesar de todas as modificações sociais, resultantes entre outros factores do controlo da fertilidade através da pílula ( a mulher já não é condenada a ter filhos) e do acesso da mulher ao mundo do trabalho, há ainda hoje uma enorme pressão social para o exercício da maternidade. Uma mulher pode ser muito poderosa a vários níveis mas na maior parte dos casos só se realiza plenamente se paralelamente a outras conquistas alcançar a “plenitude de Ser Mãe”. Actualmente é muito difícil saber exactamente quantos casais são afectados pela infertilidade, pois apesar de muitos avanços para alguns é ainda um tabu levando a que escondam o seu problema.

No entanto calcula-se que em cada seis casais tenha dificuldade de concepção. Nas últimas décadas assistimos a um aumento significativo da infertilidade devendo-se tal a uma convergência de vários factores (físicos, psíquicos, sociológicos e ambientais) entre eles o adiamento da idade da maternidade; o aumento da incidência de doenças sexualmente transmissíveis, a prática mais generalizada do aborto, o início precoce da vida sexual com o consequente aumento de processos inflamatórios com compromisso da fisiologia reprodutiva. A infertilidade começou por ser um problema médico e consequentemente as investigações acerca deste problema incidiram sobretudo nas causas anatómicas, fisiológicas e patológicas. No entanto tem-se tornado mais evidente que nem todos os casos de infertilidade podem ser explicados por causas orgânicas

e o interesse nos factores psicológicos tem vindo a ser valorizado ao longo do tempo (Matos,1995) As primeiras investigações sobre os aspectos emocionais da infertilidade efectuadas nos anos 50 incidiam, sobretudo, no elemento feminino do casal e no seu perfil psicológico, sugerindo que as mulheres inférteis tinham medos ligados ao nascimento e ao parto, estavam em conflito com a sua feminilidade e demonstravam várias dificuldades psicosexuais. Durante os anos 60 e 70 foram realizados uma série de estudos que descreviam as mulheres como emocionalmente imaturas, demonstrando distúrbios de personalidade e características que poderiam sugerir uma imagem de grave perturbação psicológica (Matos,1995). Foi também nesta altura que foi estudada a infertilidade psicogénica associada a medos e ansiedades (conscientes ou não) como :o medo da fecundação, da gravidez, do traumatismo de parto, a rivalidade com o bebé pela atenção do cônjuge. A histórias traumáticas na infância relacionadas com partos e nascimentos na família, etc. Mas nenhum destes estudos conseguiu estabelecer uma ligação directa entre a personalidade e o sintoma, concluindo-se que não existe um perfil tipo da mulher infértil. Foram realizados estudos posteriores que demonstram claramente que os indivíduos inférteis não podem ser descritos como um grupo de indivíduos psicologicamente perturbados. Foi também esclarecida a inexistência de qualquer acontecimento passado comum que possa ter o papel de traumatismo psíquico causador da infertilidade (Faria,1990).

Entre as várias teorias que tentam explicar a infertilidade encontramos a Teoria do Filtro Reprodutivo, que defende que muitos casos de falha reprodutiva resultam de uma adaptação no sentido da inibição da reprodução se as condições não foram favoráveis como por exemplo a ausência de desejo , o medo da maternidade , a falta de suporte social, estratégias de “coping” limitadas, baixa auto-estima, inabilidade e conflitos conjugais (Leal e Pereira, 2005)

Neste contexto a história individual e o relacionamento familiar e social assumem extrema importância na procura da etiologia da infertilidade em cada casal. Intimamente ligado á infertilidade está sempre o desejo de ter um filho e/ou o desejo de estar grávida (Faria 1995). Desejo este que se desenvolve na mulher e no homem desde a infância, a partir de movimentos de identificação com as figuras parentais e que pode ser motivado por várias razões:auto-recriação, filiação e renovação da vida, excitação e imprevisto, criatividade e responsabilidade, possibilidade de exercer influencia no desenvolvimento de outro ser humano, representação genética em gerações futuras, realização pessoal, aceitação social, aquisição de identidade sexual e de estatuto de individuo adulto etc. (Santos 1993) A outro nível, o desejo de um filho tem raízes no inconsciente de cada

sujeito) Caldera 2006), ao ter um filho uma mulher reencontra a sua própria mãe e prolonga-a.

Ao nível consciente, conceber um filho significa tentar perpetuar-se para ultrapassar o seu próprio destino, representando a criança o símbolo da sua continuidade enquanto ser humano e da sua herança biológica e cultural. A não descendência pode constituir uma confrontação com a ideia da própria morte uma vez que impossibilita o prolongamento e perpetuação das tradições familiares, das esperanças, objectivos e dos sonhos que ficaram por concretizar.

A infertilidade é sentida como uma crise importante que pode desorganizar completamente o projecto de vida e as perspectivas futuras do casal, dando-lhe a sensação de perda de controlo sobre o seu corpo e a sua vida. E se a infertilidade é subsequente ou concomitante a uma situação oncológica?

Sabemos que ambas as situações geram crises profundas que implicam reorganização e readaptação a situação nova. São ambas consideradas como “crises major” na listagem de “life events” que obrigam á desorganização e reorganização psicológica, crises estas que podem por isso mesmo ser momentos de profunda desorganização psíquica ou pelo contrário momentos de crescimento psicológico e descoberta de novos recursos egoicos, mas que são sempre momentos de grande necessidade de apoio e suporte emocional. Com as mudanças sociológicas que implicam o adiar da maternidade cada vez mais temos situações em que a doença oncológica surge na idade fértil do individuo, pondo em causa duas valências por vezes antagónicas Morte e Projecto de Vida.

Cada uma por si e ambas em conjunto remetem para a eterna questão da Morte e Imortalidade, a infertilidade não é mortal mas mata a continuidade, a doença oncológica “Mata”. Qualquer doente oncológico, por muito favorável que seja o seu prognóstico, é confrontado com a ideia da morte e da sua finitude (pelo menos terrena para os mais religiosos). Da doença oncológica e muitas vezes da sua cura (através dos seus tratamentos) vem muitas vezes a infertilidade, o que implica que mesmo que o individuo não “morra” acabe sempre por continuar um pouco morto porque a sua reprodução ficou inviabilizada.

O individuo com doença oncológica sofre pois uma nova perda profunda. Depois da crise profunda que implicou uma reacção emocional á doença, tendo passado por várias fases de vivência emocional como:

Choque

Negação

Raiva

Depressão

Aceitação

O individuo aceita a doença, imaginemos até que tem uma “boa aceitação” da doença, que a evolução da mesma até é favorável mas tem a nova perda inerente da infertilidade que daí advém.

Daí a extrema importância de todas as práticas e métodos que possibilitem a manutenção da fertilidade, no jogo da Vida/Morte os factores psicológicos têm extrema importância...sabemos que a depressão é um factor de risco importante para o adoecer de cancro

e também é um factor de risco para o agravar da doença. Se ao doente oncológico for dada a possibilidade e a esperança da manutenção da sua fertilidade é uma parte de si que já não morrerá e um motivo mais para manter-se vivo e no combate das pulmões de vida contra as pulsões de morte a esperança, o desejo de manter-se vivo, a manutenção da auto-estima são extremamente importantes. Um doente oncológico é alguém que mesmo que recuperado fisicamente fica na maior parte das vezes lesado na sua auto estima e auto imagem (mais acentuado ainda se houve perda de partes significativas de si como no caso da mama para as mulheres) por isso todos os processos que impeçam perdas maiores só poderão ser benéficos no processo de reabilitação física e psíquica.

No entanto temos que ter em conta que um doente oncológico é confrontado com uma panóplia de informações e decisões pelo que todas as decisões relativas á manutenção da sua fertilidade devem ser trabalhadas, de preferência num contexto psicológico onde o paciente possa partilhar todos os seus medos, ansiedades, valores, crenças e mitos. O trabalho psicológico neste contexto peca pela urgência, muitas vezes a questão é posta ou quando o doente já está bastante debilitado (lembro algumas entrevistas a pacientes vindos do IPO, muito fragilizados pela doença e tratamentos que eram confrontados com a “necessidade “de congelamento de esperma e sem muito tempo ou disponibilidade física ou emocional para discutir essa opção), ou quando acaba de ser invadido por uma noticia devastadora. No entanto dentro do possível será benéfico ter em conta a história de vida do sujeito, a sua história reprodutiva, as suas estratégias de coping e características de personalidade de forma a que as decisões e questões etico-morais inerentes á tomada de decisões nesta matéria possam ser feitas de forma o mais informada e consciente possível. Em conclusão: Cancro e Fertilidade/Infertilidade são acontecimentos de vida carregados de emoções , ajustamentos e dificuldades psicológicas, a junção destes factores num mesmo individuo/tempo provoca uma reacção emocional por vezes devastadora que implica suporte emocional.

## Bibliografia

- Canavarro, M C “Psicologia da Gravidez e da Maternidade” Ed Quarteto. Coimbra 2000  
Faria, C “Infertilidade: Desejo ou maldição” Análise Psicológica Série IV, 1900  
Kubler-Ross, E (1969) On death and dying.Touchstone. New York  
Lazarus RS (1966) Emotion and adaption. Oxford University press. London  
Leal, Nota de Abertura in Análise Psicológica Serie IV 1900  
Leal, I e Pereira “Infertilidade: Algumas considerações sobre causas e consequências” in Psicologia da Gravidez e Parentalidade Ed Fim de Seculo 2005  
Leal”Da psicologia da Gravidez á Psicologia da Parentalidade” in Psicologia da Gravidez e Maternidade, Ed Quarteto  
Matos, I “Sobre a infertilidade e as novas tecnologias de reprodução” in Análise Psicológica, SerieXIII (1995)



# Preservação da Fertilidade Masculina

Daniela Sobral

Especialista em Ginecologia/Obstetrícia pela Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Médico de Assistência à Reprodução (CEMEARE), Lisboa Hospital dos Lusíadas, Lisboa - E-mail: daniela-sobral@netcabo.pt

## Introdução

A Oncologia e a Medicina da Reprodução têm sofrido enormes avanços nos últimos anos. Os avanços no campo da doença oncológica, levaram a um significativo aumento do número de sobreviventes. Estima-se que em 2010, 1/250 dos adultos jovens vai ser sobrevivente de um cancro na infância. À medida que um maior número de sobreviventes atinge a idade fértil, ganha cada vez mais importância, a interferência dos tratamentos utilizados no potencial reprodutivo. A preservação da fertilidade torna-se uma prioridade. Tem havido uma tendência demográfica para ter filhos mais tarde e por isso neoplasias como as da próstata, pulmões e colorectal estão a ser observadas em homens que desejam preservar o seu potencial reprodutivo. A utilização apropriada de cirurgia conservadora e de outras técnicas que reduzem a toxicidade da terapêutica nos órgãos reprodutivos, assim como os avanços nas técnicas de reprodução assistida (que permitem atingir uma gravidez mesmo com baixo número de espermatozóides normais e com fraca mobilidade, recorrendo à microinjecção intracitoplasmática ICSI)) melhoraram significativamente as perspectivas globais para os sobreviventes oncológicos, tanto na manutenção da fertilidade, como na possibilidade de terem descendência genética.

## Efeito do cancro e seus tratamentos na Fertilidade Masculina

O efeito prejudicial do cancro na fertilidade masculina é multifactorial dependendo da idade na altura do tratamento (menos importante nos homens do que nas mulheres), do tipo de cancro, do tipo de fármaco, sua dose e método de administração, da duração do tratamento, do local e extensão de irradiação ou da cirurgia. Por vezes a fertilidade já estava previamente afectada. A Infertilidade masculina pode resultar da própria doença (ex: cancro do testículo, Dç Hodgkin), de problemas anatómicos (ejaculação retrógrada ou anejaculação), da Insuficiência hormonal primária ou secundária ou do dano ou depleção das células germinativas estaminais. A quimioterapia e a radioterapia podem provocar variadas alterações no esperma (a nível do número, mobilidade, morfologia e integridade do DNA) que podem ser permanentes ou transitórias.

Quimioterapia : O efeito tóxico dos agentes é dirigido principalmente contra as células germinativas dentro dos tubulos seminíferos. Os agentes alquilantes são os que mais induzem alterações espermáticas permanentes. Os antimetabolitos, como 5-fluorouracil e metotrexato, parecem induzir uma toxicidade reversível. Para além

## Opções para preservar a fertilidade masculina:

Intervenção	Definição	Comentário	Considerações
Criopreservação do esperma após masturbação	Congelamento do esperma obtido através de masturbação	Técnica mais estabelecida de preservação da Fertilidade nos homens; grandes estudos coorte em homens com cancro	Procedimento em ambulatório 250 € (+ 100€/ano)
Criopreservação do esperma após métodos alternativos de colheita de esperma	Congelamento do esperma obtido através electroejaculação aspiração ou extracção testicular sob sedação, ou amostra de urina pós masturbação.	Séries com muito poucos números e casos clínicos	Extracção de tecido testicular (TESE) (1500 €/+250€ (+ 100€/ano) Procedimento cirúrgico em ambulatório
Protecção gonadal durante a radioterapia	Utilização de protecção (escudos) para reduzir a dose de radiação fornecida aos testículos	Análise de série de casos	Se possível em campos seleccionados de Radioterapia dependendo da anatomia É necessário experiência
Criopreservação de tecido testicular Enxerto testicular Isolamento de Espermatogonias	Congelamento de tecido testicular ou células germinativas com reimplante após tratamento oncológico ou maturação em animais	os únicos disponíveis em rapazes pré púberes.  Não foi testado em humanos  Aplicação com sucesso em modelos animais	Procedimento cirurgico em ambulatório
Supressão Testicular com análogos da GnRH	Utilização de terapêuticas hormonais para proteger o tecido testicular durante a quimioterapia ou radioterapia	Estudos NÃO confirmaram a eficácia deste procedimento.	

(ASCO2006)

do tipo de fármaco, a dose e a duração da administração também têm a sua influência.

**Radioterapia :** Os testículos são um dos órgãos mais radiosensíveis de todo o corpo, sendo os tipos celulares mais imaturos os mais sensíveis às lesões. Já foi claramente estabelecido o limiar de irradiação a partir do qual é induzido dano permanente ou temporário nos testículos adultos. Em relação aos rapazes na puberdade ou pré puberdade esse limiar não existe. As espermatogónias podem ser afectadas por doses tão pequenas como 15 cGy enquanto para os espermatozoides maduros essa dose é de 200cGy. A capacidade de recuperação do epitélio germinativo depende também da dose recebida. Com 100cGy a espermatogénese recupera em 9 a 18 meses e em 30 meses após doses de 200 a 300cGy. Se a dose for maior de 400cGy a recuperação pode demorar 5 anos. Estas doses podem provocar azoospermia (ausência de espermatozoides no ejaculado) permanente, sendo a susceptibilidade muito variável entre os indivíduos.

A **criopreservação do esperma**, combinada com as técnicas de reprodução medicamente assistida, é uma solução eficaz e segura.

A **protecção gonadal** durante a radioterapia deve se utilizada.

A **criopreservação de tecido testicular ou das células germinativas com reimplante após tratamento ou maturação em animais** são os únicos métodos disponíveis nos rapazes antes da puberdade.

Os estudos realizados sobre a **supressão testicular com análogos da GnRH** não confirmaram a sua eficácia.

Foi conseguida, recentemente, a formação de células germinativas a partir de células estaminais embrionárias. Isto vem abrir novos e fascinantes cenários para a investigação futura. Vai, no entanto, demorar alguns anos a explorar se estes métodos são éticos, seguros e eficazes.

Na criopreservação do esperma, a recolha é na maioria das vezes obtida por masturbação. A ESMO (2009) recomenda que sejam realizadas 3 colheitas com 48h de abstinência. Após a liquefacção é medido o volume total do ejaculado e é efectuado um espermograma segundo os critérios da OMS. Usualmente todo o esperma é diluído com um volume apropriado de crioprotector antes do acondicionamento e congelação. Esta mistura é deixada à temperatura ambiente durante alguns minutos. Os criotubos são preenchidos com 1 ml do esperma diluído, selados e depois suspensos acima da superfície do azoto líquido durante 30 min. Os criotubos são submergidos no azoto líquido para o armazenamento final. Para o descongelamento os criotubos são removidos do azoto líquido e introduzidos durante alguns minutos na incubadora, sendo depois o esperma lavado para retirar o crioprotector. A colheita deve ser realizada previamente ao tratamento. No entanto a qualidade espermática muitas vezes já está afectada na altura do diagnóstico. A criopreservação do esperma resulta numa perda significativa da mobilidade e viabilidade dos espermatozoides, muito variável de caso

para caso. Actualmente com disponibilidade da ICSI, os parâmetros do esperma na altura do congelamento têm cada vez menos relevo. Os doentes devem ser informados, na altura da colheita, de que a hipótese de uma gravidez está intimamente relacionada com a qualidade do esperma. Mesmo com as novas tecnologias existentes, não pode ser garantido o êxito, quando da utilização da amostra para uma futura gravidez. Uma das preocupações major é a potencial repercussão da doença e tratamentos na descendência. Apesar do potencial mutagénico, já conhecido, de algumas formas de terapêutica oncológica, não se verificou um aumento da frequência de anomalias congénitas na descendência dos sobreviventes de cancro na infância.

Assim, na maioria dos casos, os sobreviventes de cancro não devem ser desencorajados de terem crianças. No entanto, o verdadeiro risco genético nos descendentes de doentes oncológicos ainda não é conhecido sendo necessários mais estudos.

As técnicas de preservação da fertilidade apresentam alguns dilemas éticos tendo o doente que dar o seu consentimento informado. (Anexo 1). Este problema é muito mais delicado no que diz respeito às crianças. Se já ocorrer espermatogénese pode realizar-se a criopreservação do esperma sendo o consentimento dado pelo doente e seus pais. Nos outros casos, pode ser realizada a preservação de tecido testicular imaturo com a perspectiva da futura possibilidade de utilização de células germinativas imaturas para transplante ou maturação in vitro, mas só em centros com experiência e no âmbito de ensaios clínicos.

O esperma só pode ser utilizado pelo próprio de acordo com a lei n.º 32/2006 de 26 de Julho - Procriação medicamente assistida, que no Artigo 22. sobre Inseminação post mortem refere: "O sémen que, com fundado receio de futura esterilidade, seja recolhido para fins de inseminação do cônjuge ou da mulher com quem o homem viva em união de facto é destruído se aquele vier a falecer durante o período estabelecido para a conservação do sémen."

A Associação Americana de Oncologia Clínica reuniu um painel de peritos que desenvolveram orientações para a preservação da fertilidade (<http://www.asco.org/guidelines/fertility>).

Pretenderam responder a três questões:

1. Os doentes oncológicos estão interessados em preservar a fertilidade?
2. Qual é a qualidade das evidências que apoiam as opções disponíveis para preservar a fertilidade?
3. Qual o papel do oncologista no aconselhamento sobre as varias opções de preservação da fertilidade?

Em relação à primeira questão concluíram que a preservação da fertilidade tem uma grande importância para a maioria dos doentes oncológicos. A maioria dos sobreviventes prefere ter descendência biológica. Os sobreviventes que ficaram inférteis devido ao tratamento apresentam maior stress emocional e a sua qualidade de vida a longo prazo pode ser afectada pela depressão.

Nas crianças esta é uma questão difícil de conceptualizar, mas que pode potencialmente ser traumática na idade adulta. As modalidades

disponíveis para crianças pré púberes são limitadas pela imaturidade sexual e por serem essencialmente experimentais

2 - Quanto à qualidade das evidências que apoiam as opções disponíveis para preservar a fertilidade, podemos observar na tabela anterior. A Criopreservação de esperma é o método com maior hipótese de sucesso. O facto dos métodos de preservação da fertilidade ainda serem pouco aplicados na população oncológica, limita um maior conhecimento sobre o sucesso e os efeitos das diferentes intervenções.

3 - O Oncologista deve discutir infertilidade como um potencial risco da terapêutica e responder questões sobre se as opções de preservação da fertilidade diminuem as hipóteses de sucesso do tratamento oncológico ou comprometem a saúde da descendência. Deve referenciar os doentes para especialista em reprodução e psicólogos o mais precocemente possível. Segundo a ASCO por vezes os Oncologistas não discutem estes assuntos com os seus doentes por falta de tempo devido à discussão prioritária de complicações imediatas ou potencialmente fatais, os dados sobre os riscos de infertilidade dos vários regimes de quimioterapia serem escassos, por o cancro e tratamentos oncológicos variarem na sua probabilidade de causar infertilidade, pela importância da fertilidade para os sobreviventes oncológicos não ser muitas vezes reconhecida, por crença de que os custos das intervenções para preservação da fertilidade são proibitivos, por mau prognóstico do doente oncológico, por acreditarem que os doentes não estão interessados e eventualmente por desconforto emocional na discussão de temas relacionados com fertilidade.

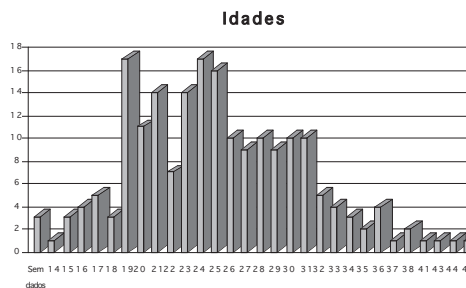
### A preservação de esperma na Maternidade Dr. Alfredo da Costa

Na Unidade de Medicina da Reprodução da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, realizamos, em 2002, uma avaliação de todos os casos de preservação da fertilidade masculina da nossa Instituição de modo a estabelecer as tendências actuais para a melhor prática clínica na preservação do esperma. O estudo foi coordenado pela Dra. Maria José Carvalho e realizado por mim em colaboração com as Biólogas Dra. Sonia Correia e Dra. Sonia Jorge. A preservação do esperma é oferecida na MAC desde 1992. Até ao final de 2001 foram efectuados 198 pedidos e mais 16 pedidos no início de 2002.

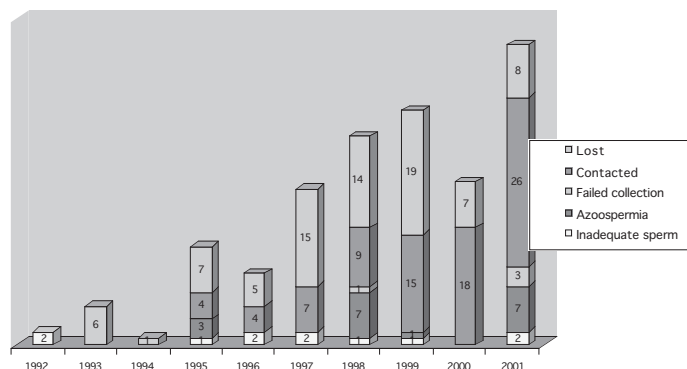
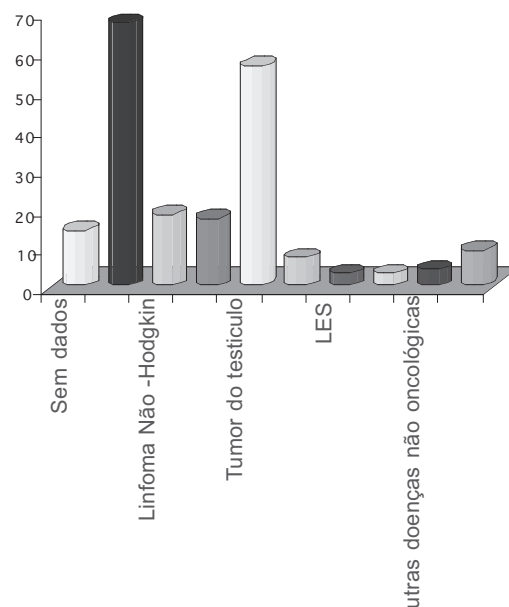
As condições necessárias para que fosse efectuada a conservação do esperma eram as seguintes:

1. Pedido do medico assistente acompanhado do respectivo relatório
2. Serologias negativas para a sida, hepatite B e C
3. Contacto anual com o serviço de modo a que a conservação seja mantida
4. O esperma só utilizado pelo próprio
5. O esperma pode ser utilizado no serviço desde que o casal cumpra as condições para PMA

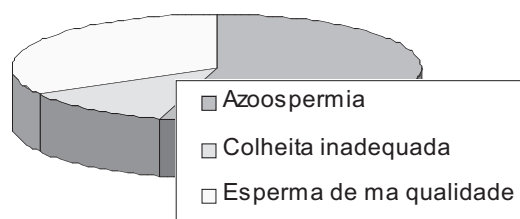
As causas mais comuns pelas quais a auto conservação foi pedida foram o Linfoma de Hodgkin e não Hodgkin e os Tumores testiculares.



As idades dos pacientes encontraram-se entre os 14 e os 46 anos.



O número de pedidos foi aumentando e foi diminuindo o nº de casos em que não foi possível efectuar a conservação.



No total, só em 16% dos casos, não houve condições para efectuar a autoconservação. Apesar de não termos informações sobre a situação clínica em muitos desses casos, numa percentagem significativa estes homens já tinham começado a quimioterapia. A maioria dos médicos fica relutante em enviar o doente para a autoconservação se este já iniciou a quimioterapia mas como o esperma contido no ejaculado iniciou a sua maturação 3 meses antes é pouco provável que seja adversamente afectado pela quimioterapia recente. Teoricamente os doentes podem ser referenciados no início do tratamento após a sua doença ter estabilizado. Claro que o ideal é que o doente seja referenciado o mais precocemente possível. Não houve diferença significativa em relação à patologia ou à idade entre o grupo de pacientes que efectuaram e que não efectuaram a autoconservação.

Num número grande de casos (>50%) os pacientes que efectuaram a preservação não nos voltaram a contactar. Dos poucos casos em que o espermograma foi repetido só em 25% dos casos estava normal.

Tentámos contactar telefonicamente os 198 homens para termos conhecimento da sua condição clínica actual. Na altura do nosso estudo só conseguimos contactar 115 doentes tendo 42% sido perdidos. Recebemos poucos pedidos para a utilização do esperma congelado. Pensamos que entre as razões para este facto se podem encontrar: morte, reaparecimento da doença, divórcio, volta da fertilidade, razões psicológicas como reordenação das prioridades da vida após uma doença com risco de vida e a associação da conservação do esperma com um período da vida que querem esquecer.

Sete casais demonstraram desejo reprodutivo, em dois casos foram conseguidas gravidezes espontâneas, em dois casos tentou-se técnicas de PMA sem sucesso. Num dos casos foi conseguida gravidez após ICSI com posterior nascimento de uma criança saudável do sexo feminino. O número de pedidos para a utilização do esperma congelado foi muito pequeno. Num estudo, também de 2002, de Blackhall e al só 27% dos homens utilizaram as suas amostras.

Até à altura em que iniciámos o estudo ainda não tínhamos recebido nenhum pedido de descongelamento. Após o nosso contacto telefónico houve alguns casos em que o espermograma estava normal e daí se seguiu o pedido de descongelamento que decidimos não efectuar até ao final do nosso estudo.

## Conclusões:

A Preservação da Fertilidade é frequentemente possível nos doentes oncológicos.

A criopreservação electiva de esperma é um método eficaz e fácil de assegurar a fertilidade para homens ou rapazes pós púberes, que tenham que ser submetidos a terapêutica cirúrgica ou médica em que corram risco de Infertilidade.

Para as crianças na pré puberdade só dispomos de métodos experimentais que apenas devem ser realizados num contexto de um ensaio clínico.

Estas técnicas levantam algumas objecções éticas que devem ser ultrapassadas com regras pré estabelecidas e consentimento informado.

É necessário uma maior comunicação entre os Oncologistas e os Especialistas em Medicina da Reprodução, sendo fundamental a sua colaboração no tratamento destes doentes. A fertilidade futura é por vezes esquecida nos doentes com o diagnóstico de cancro, por vezes parece que quando são tratadas pelos oncológicos é cedo demais para abordar a questão mas depois quando chegam ao ginecologista pode ser tarde demais.

Este por vezes é um assunto difícil de debater com o doente ainda em choque com o diagnóstico de cancro, mas pode ser visto como uma aposta no futuro.

## Bibliografia

Agarwal A, Allamaneni SS. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005; (34):9-12

Agarwal A, Sai T. Implications of systemic malignancies on human fertility. *Reprod Biomed Online.* 2004;9(6):673-9

Apperley JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemoradiotherapy. *Blood Reviews.* 1995 No.9, 93-116

ASCO's Guideline on Fertility Preservation

Bahadur, R Chatterjee, D Ralph Testicular tissue cryopreservation in boys. *Ethical and legal issues Human Reproduction*, vol 15 n6 p 1416-1420. 2000

Blatt, Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *J. Med. Pediatr. Oncol.* Jul 1999; 33(1):29-33

Brison DR. Fertility preservation in cancer patients. *Hum Fertil (Camb)* Aug 2002; 5(3):99-101

Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, Steinhorn SC, Hassinger DD, Austin DF, Bragg K. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* Nov 1987; 317(21):1315-21

Byrne J, Fears TR, Mills JL, Zeltzer LK, Sklar C, Nicholson HS, Haupt R, Reaman GH, Meadows AT, Robison Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *LL. Pediatr Blood Cancer* Jun 2004; 42(7):589-97

Chapple A, Salinas M, Ziebland S, McPherson A, McFarlane A. Fertility issues: the perceptions and experiences of young men recently diagnosed and treated for cancer *J Adolesc Health.* 2007; 40(1):69-75

de Vries MC et al Department of Medical Humanities Attitudes of physicians and parents towards discussing infertility risks and semen cryopreservation with male adolescents diagnosed with cancer. (Metamedica), VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Sep;53(3):386-91.

Elford KJ, Spence JE. The forgotten female: Pediatric and adolescent gynecological concerns and their reproductive consequences. *J Pediatr Adolesc Gynecol* Apr 2002; 15(2):65-77

Marsden DE, Hacker N. Fertility effects of cancer treatment. *Aust Fam Physician* ; 32(1-2):9-13

Eileen A McLaughlin, cap. 21 Textbook of Assisted Reproductive Techniques pg261-272 Cryopreservation and storage of sperm

ESMO - Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):178

- Flamant F, Schweisguth O. Fertility and the progeny of children surviving cancer treatment *Bull Cancer* 1979; 66(2):171-6
- Gandini L, Lombardo F, Salacone P, Paoli D, Anselmo AP, Culasso F, Dondero F, Lenzi A. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Human Reproduction* 2003 Vol. 18, No.4 pp 796-801.
- Green DM Fertility and Pregnancy Outcome after Treatment for Cancer in Childhood or Adolescence. *Oncologist* 1997; 2(3):171-179
- Geijsen N, Horoschak M, Kim K, Gribnau J, Eggen K, Daley GQ. Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature* 2004;427:148-54.
- Hawkins MM. Is there evidence of a therapy-related increase in germ cell mutation among childhood cancer survivors? *J Natl Cancer Inst* Nov 1991; 83(22):1643-50
- Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep* Sep 2002; 4(5):443-52
- Holzer HE, Tan SL. Fertility preservation in oncology. *Minerva Ginecol.* 2005; 57(1):99-109
- J.F.Apperley, N.Reddy Mechanism and Management of Treatment-Related Gonadal Failure in Recipients of High Dose Chemoradiotherapy *Blood Reviews* 1995 9, 93-116
- Klapouszczak D, Bertozzi-Salamon AI, Grandjean H, Arnaud C. Fertility preservation in adolescent cancer patients. *Bull Cancer.* 2007; 94(7): 636-46
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al. Recommendations on fertility preservation in cancer patients American Society of Clinical Oncology *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31
- Levy MJ, Stillman RJ. Reproductive potential in survivors of childhood malignancy. *Pediatrician* 1991; 18(1):61-70
- Meirow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* Nov 2000; 169(1-2):123-31
- Nicholson HS, Byrne J. Fertility and pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. *Cancer* May 1993; 71(10 Suppl):3392-9
- Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, Márky I, Skjeldestad FE, Kristinsson JR, Vuoristo A, Wegelius R, Moe PJ. Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring *Med Pediatr Oncol* 1991; 19(6):459-66
- Postovsky S, Lightman A, Aminpour D, Elhasid R, Peretz M, Arush MW. Sperm cryopreservation in adolescents with newly diagnosed cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2003 Jun;40(6):355-9.
- Putowski L, Kuczyński W. *Ginekol Pol* [Strategies for fertility preservation after anti-cancer therapy] Aug 2003; 74(8):638-45
- Opsahl MS, Fugger EF, Sherins RJ, Schulman JD. Preservation of reproductive function before therapy for cancer: new options involving sperm and ovary cryopreservation. *Cancer J Sci Am* ; 3(4):189-91
- Radford ; Restoration of fertility after treatment for cancer. *J. Horm Res* 2003; 59 Suppl 1:21-3
- Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer.* 2003 Apr 1;97(7):1624-9.
- Revel A, Haimov-Kochman R, Porat A, Lewin A, Simon A, Laufer N, Gino H, Meirow D.. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection success rates with cryopreserved sperm from patients with malignant disease *Fertil Steril.* 2005; 84(1): 118-22
- Shahin MS, Puschek E. Reproductive sequelae of cancer treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* Jun 1998; 25(2):423-33
- Shin D et al Treatment options for the infertile male with cancer. Baylor College of Medicine, Department of Urology, Houston, TX 77030, USA. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):48-50.
- Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* Jun 2002; 16(2):311-34
- Tournave H et al Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. Centre for Reproductive Medicine, Dutch-speaking Free University Brussels, Brussels, Belgium. *Hum Reprod Update.* 2004 Nov-Dec;10(6):525-32. Epub 2004 Aug 19.
- Toyooka Y, Tsunekawa N, Akasu R, Noce T. Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11457-62.
- Witherington R, Black J B, Karow A M. Semen cryopreservation: an update. *J Urol* 1977;118:510-512
- Zorn B, Virant-Klun I, Stanovnik M, Drobnic S, Meden-Vrtovec H. Intracytoplasmic sperm injection by testicular sperm in patients with aspermia or aospemia after cancer treatment. *Int J Androl.* 2006; 29(5):521-

## ANEXO 1

### CRIOPRESERVAÇÃO DE ESPERMATOZÓIDES

#### Consentimento Informado

Os espermatozóides são produzidos nos testículos de forma contínua desde a puberdade, atingindo o exterior do organismo masculino integrados num fluido orgânico chamado líquido seminal; o conjunto dos espermatozóides e do líquido seminal é designado por esperma ou sémen.

A sobrevivência dos espermatozóides fora do organismo é de algumas horas apenas, excepto se forem submetidos a temperaturas muito baixas, protegidos por meios próprios, técnica conhecida como congelação ou criopreservação. Nestas condições, a sua sobrevivência pode ser de muitos anos.

Alguns pontos fundamentais merecem ser salientados:

- A criopreservação de espermatozóides não garante a obtenção de uma gravidez; apenas garante uma reserva de células reprodutoras masculinas que poderão vir a ser utilizadas no futuro por um casal.
- Não é possível excluir uma diminuição, que pode ser importante, da qualidade dos espermatozóides; essa previsível alteração é tanto mais acentuada quanto piores as características dos espermatozóides no momento da congelação.
- A criopreservação de espermatozóides não estabelece nenhuma obrigação deste centro em relação à utilização futura dessas células, nem confere ao seu originário nenhum tipo de tratamento preferencial; serão sempre utilizados os critérios clínicos da boa prática médica adequados a cada situação.
- A prática da criopreservação de espermatozóides não revelou até agora um risco aumentado de anomalias fetais.
- Apenas ao próprio e a mais ninguém é reconhecido o direito de utilizar os espermatozóides criopreservados.
- Acidentes imprevistos, como incêndios ou outro tipo de calamidades, podem, apesar dos cuidados de segurança adoptados, levar à perda ou destruição dos espermatozóides criopreservados.

### CONSENTIMENTO

Eu, abaixo assinado, declaro que:

- Li e compreendi este documento, tal como as informações adicionalmente fornecidas.
- Foram esclarecidas as dúvidas e respondidas as perguntas por mim colocadas.
- Reconheço que este texto não pode descrever de forma exaustiva a totalidade das situações que possam vir a ter lugar no futuro.
- Compreendi e aceito que os espermatozóides serão crioconservados por um período máximo de três anos e que, durante este período, esta autorização pode ser por mim revogada a qualquer momento.
- Tenho conhecimento de que apenas a mim é reconhecido o direito de utilizar estes espermatozóides congelados.

- Compreendi que, de acordo com as normas em vigor, no fim deste período de três anos terei que me deslocar ao centro para assinar um consentimento de manutenção desta congelação. Na ausência de uma declaração assinada a solicitar um novo período de criopreservação, declaro ter sido claramente informado de que os espermatozóides serão descongelados e eliminados, a menos que aqui expresse autorização para o seu uso para fins científicos. Nessa circunstância (escrever Sim ou Não):

- Consinto no uso dos meus espermatozóides em projectos de investigação científica

- Compreendo e aceito integralmente as condições, riscos e limitações acima expostas.

Por isso, esclarecido e de livre vontade, assumo as obrigações decorrentes da celebração do presente acordo e dou o meu consentimento para o uso desta técnica na conservação dos meus espermatozóides.

NOME

ASSINATURA

B.I.

Médica/o:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

# Preservação da Fertilidade Após Doença Oncológica: A Visão da Medicina da Reprodução

Maria José Carvalho

CEMEARE – Centro Médico de Assistência à Reprodução, Lisboa - E-mail: mjosecarvalho@cemeare.pt

Numa altura em que as taxas de sobrevivência de doentes oncológicos são cada vez mais elevadas, torna-se imperativo criar medidas eficazes que permitam a preservação da fertilidade, que na maior parte dos casos é posta em causa pelas terapêuticas oncológicas. Enquanto nos homens o congelamento de esperma na fase pré-tratamento é uma técnica já largamente aplicada e com uma tecnicidade relativamente simples, no caso das mulheres, pela maior complexidade associada aos tratamentos de preservação, as medidas de protecção da fertilidade são ainda pouco aplicadas e muitas vezes encontram-se numa fase experimental. Nas mulheres, não é o cancro quem coloca em causa a sua capacidade reprodutiva, mas sim os tratamentos a que são sujeitas, nomeadamente a quimioterapia e radioterapia, responsáveis por alterações graves a nível do sistema reprodutor que têm como consequência uma perda, muitas vezes irreversível, da fertilidade da doente, afectando a sua capacidade para engravidar ou manter uma gravidez. Os efeitos dos tratamentos vão depender de factores variáveis como a idade da paciente, o tipo de cancro, tipo e dose total administrada de droga, localização e quantidade de radiação, duração do tratamento e histórico de fertilidade antes do tratamento. Actualmente, avanços na área da medicina da reprodução, que têm em conta os diferentes tipos de cancro e o seu variável impacto a nível do sistema reprodutivo, permitem prevenir a ocorrência de infertilidade em doentes oncológicas, contando para tal com uma série de técnicas, que poderão variar consoante o contexto pessoal e clínico da doente. É importante que sejam disponibilizadas soluções clínicas que ofereçam a estas doentes a possibilidade de preservação da sua capacidade reprodutiva sem que seja comprometido o tratamento oncológico ou a sua sobrevivência. O médico oncologista possui um papel fundamental, o qual deve passar por um aconselhamento adequado às doentes oncológicas que irão iniciar tratamento e por uma apresentação das possíveis soluções para as situações em que a sua fertilidade seja posta em causa, reencaminhando-as para um especialista de Infertilidade. De forma a possibilitar à doente um maior número opções para preservação da sua fertilidade, esta abordagem deverá ser realizada logo após o diagnóstico da doença oncológica e antes do início do tratamento. O objectivo principal é oferecer a possibilidade de preservação da fertilidade sem comprometer o resultado do tratamento oncológico.

## Bibliografia

- Davis V J (2006) Female Gamete Preservation. *Cancer Supplement* 107/7, 1690-1694
- Hickey M, Peate M, Saunders C M and Friedlander M (2009) Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproduction Update* 15, 323-339
- Blumfeld Z (2007) 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. *The Oncologist* 12, 1044-1054
- Oktem O and Oktay Kutluk (2007) Quantitative Assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 110/10, 2222-2229
- Anderson R A (2008) Fertility preservation techniques: laboratory and clinical progress and current issues. *Reproduction* 136, 667-669
- Maltaris T, Weigel M, Mueller A, Schmidt M, Seufert R, Fischl F, Koelbl H and Dittrich R (2008) Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Research* 10, 2
- Falcone T and Bedaiwy MA (2005) Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 17, 21-26
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K, American Society of Clinical O. (2006) American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 24, 2917-2931.
- Simon B, Lee J, Partridge A H and Runowicz C D (2008) Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin* 55, 211-228
- Nisker J, Baylis F and McLeod C (2006) Choice in fertility preservation in girls and adolescent women with cancer. *Cancer Supplement* 107/7, 1686-1689

# Técnicas Laboratoriais de Preservação da Fertilidade

Carlos E. Plancha

CEMEARE - Centro Médico de Assistência à Reprodução, R. Alfredo Mesquita, 2E, 1600-922 Lisboa  
Unid. Biologia da Reprodução, Inst. Histologia e Biologia do Desenvolvimento, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa  
E-mail: carlos.plancha@cemeare.pt

As técnicas laboratoriais de preservação da fertilidade têm sofrido um crescimento notável, particularmente em anos recentes. Em indivíduos do sexo masculino após a puberdade, a criopreservação de amostras de esperma precedendo o início da terapêutica anti-neoplásica tem demonstrado ser uma solução eficaz para a preservação da fertilidade masculina, através da sua utilização subsequente em técnicas de PMA. O risco de esterilidade associado aos tratamentos, tal como acontece nas situações de esterilização masculina por vasectomia bilateral, pode ser evitado e revertido através desta abordagem. Em contraste, na fase pré-puberdade, a preservação da fertilidade apenas poderia ser conseguida através da criopreservação de tecido testicular e posterior re-implantação. Embora esta abordagem tenha tido sucesso em modelos animais, ainda se aguardam os ensaios pré-clínicos com vista à confirmação da sua segurança e eficácia, que a tornarão aplicáveis em humanos. Em indivíduos do sexo feminino a situação é diferente e mais complexa. Actualmente, a técnica mais estabelecida para a preservação da fertilidade em mulheres é a criopreservação de embriões em estágio de pré-implantação. No entanto, na maioria das situações com necessidade de preservação da fertilidade esta abordagem poderá não ser compatível, por razões sociais ou culturais, podendo ainda levantar algumas questões éticas. Desta forma, e apesar da sua baixa eficiência, a criopreservação de oócitos maduros, por vezes na sequência da maturação oocitária *in vitro*, tornou-se uma técnica útil para diversas situações. A vitrificação parece ser um avanço promissor de encontro ao aumento da eficiência desta tecnologia. A criopreservação de tecido ovárico, pese embora alguns episódios de sucesso evidente, deve ainda ser considerada um procedimento experimental e excepcional. Este procedimento deverá ser preferencialmente oferecido em centros clínicos associados a unidades de investigação com a experiência e o conhecimento necessários e após aprovação por comissão institucional.

## Referências:

### Conceitos Gerais:

Ethics committee report of ASRM (June 2005) Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 83 (6):1622-1628.  
Lee et al. (June 2006) American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 24 (18).  
Yin et al (2003) Transplantation of intact rat gonads using vascular anastomosis: effects of cryopreservation, ischaemia and genotype. *Hum Reprod* 18(6):1165-72.

### Masculino

H Magelssen et al. (2006) The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nature Clinical Practice Urology*, 3(6): 312-322.

M Geens et al. - H Tournay group – (2007) The efficiency of magnetic-activated cell sorting and fluorescence-activated cell sorting in the decontamination of testicular cell suspensions in cancer patients. *Hum Reprod* 22(3):733-742.

N.Soëkitis, A.Kaponis, Y.Mio, D.Makredimas, D.Giannakis, Y.Yamamoto, N.Kanakas, H.Kawamura, J.Georgiou, M.Schrader, E.Lolis, X.Giannakopoulos, D.Loutradis, V.Tarlatzis and I.Miyagawa (2003) Germ cell transplantation: a review and progress report on ICSI from spermatozoa generated in xenogeneic testes. *Hum Reprod Update*, 9(3): 291-307.

Ralph L Brinster et al. (2007) Male Germline Stem Cells: from mice to men. *Science*, 316:404.

Wyns C et al. - Donnez J group - (2007) Spermatogonial survival after cryopreservation and short-term orthotopic immature human cryptorchid testicular tissue grafting to immunodeficient mice. *Hum Reprod* June 22:1603-1611.

### Feminino

Demeestere et al (2007) Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 12:1437-1442.

D Le Lannou et al. (2006) Contribution of embryo cryopreservation to elective single embryo transfer in IVF-ICSI. *Reprod Biomed Online* 13(3):368-75.

Donnez et al (2004) Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 364:1405-1410.

F Ubaldi et al. (2004) Cumulative pregnancy rates after transfer of fresh and thawed embryos. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 115 Suppl 1:S106-9.

Scott SM, Schlaff W (2005) Laparoscopic medial oophoropexy prior to radiation therapy in an adolescent with Hodgkin's disease. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 18:355-357.

Martinez-Madrid et al (2004) Freeze-thawing intact human ovary with its vascular pedicle with a passive cooling device. *Fertil Steril* 82(5):1390-4.

Martinez-Madrid et al (2004) Ficoll density gradient method for recovery of isolated human ovarian primordial follicles. *Fertil Steril* 82(6):1648-53.

Meirow et al (2005) Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 353:318-321.

Oktay and Karlikaya (2000) Ovarian function after transplantation of frozen banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 342:1919.

Oktay et al (2004) Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 363:837-840.

Paulo Navarro-Costa et al. (2005) Effects of mouse ovarian tissue cryopreservation on granulosa cell-oocyte interaction. *Hum Reprod* 20:1607-1614.

Roger G Gosden (2005) Prospects for oocyte banking and *in vitro* maturation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 34:60-63



# Gravidez e Cancro

Jorge Lima

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

E-mail: jorgeramoslima@sapo.pt

## INTRODUÇÃO

O cancro na gravidez é sem dúvida um dos problemas da medicina, que constitui para o clínico um grande desafio, ocorrendo em um em cada 1000 gravidezes<sup>1</sup>. A ansiedade envolvida nesta situação resulta da necessidade de tratar de forma eficaz a mãe, não interferindo com o bem-estar fetal.

O cancro mais frequentemente diagnosticado na gravidez é o cancro da mama, seguido do cancro do colo do útero, dos linfomas e do cancro da tiróide. As leucemias e os melanomas são mais raros.

Uma vez que a idade é um factor significativo de risco para o cancro, a sua taxa na gravidez tenderá a subir devido ao actual aumento da idade materna na primeira gravidez.

As técnicas diagnósticas e intervenções terapêuticas utilizadas por rotina em doentes com cancro estão frequentemente contraindicadas na gravidez, o que pode levar ao atraso no diagnóstico até ao parto. Existe também a preocupação relacionada com os possíveis efeitos da gravidez no cancro, em especial nos casos em que existem tumores com receptores hormonais positivos.

O tratamento óptimo para a grávida com cancro envolve uma abordagem multidisciplinar, avaliando e balanceando os efeitos do tratamento de acordo com as condições maternas e fetais. Estas são algumas das razões da necessidade de realizar um tratamento individualizado da mulher grávida com cancro.

## DIAGNÓSTICO

A gravidez pode atrasar o diagnóstico de um cancro. Sintomas frequentes como a distensão abdominal, as cefaleias ou perdas hemáticas rectais podem estar subjacentes a um cancro do ovário, cerebral ou do intestino. Se estes sintomas não forem considerados suspeitos o diagnóstico do tumor pode ser muito tardio.

O aumento de volume das mamas durante a gravidez dificulta a detecção de pequenos tumores, agravado pelo facto de não se efectuarem por rotina exames imagiológicos da mama na gravidez. Existe frequentemente a preocupação da utilização de raios X na gravidez. No entanto, os estudos afirmam que os níveis de radiações utilizados na maioria dos exames radiológicos de rotina (menos que 0,05 Gy) são demasiados baixos para aumentar o risco teratogénico fetal. A utilização de protecção abdomino-pélvica confere também uma protecção adicional. Outros testes diagnósticos tais como: a ressonância magnética nuclear (RMN); a ecografia e as biópsias, são seguros na gravidez e não envolvem a utilização de radiações ionizantes<sup>1</sup>.

Algumas vezes a gravidez pode por si só levar ao diagnóstico de um

cancro pré-existente, por exemplo, através da realização de uma colpocitologia na primeira consulta de obstetrícia (cancro do colo) ou da realização da primeira ecografia obstétrica (cancro do ovário).

## TRATAMENTO

O tratamento de cancro durante a gravidez deverá ser o melhor para a mãe com menor risco fetal possível. O tipo de tratamento vai depender de vários factores, incluindo: a idade gestacional; o tipo, localização, dimensão, e estágio do tumor; e o desejo da grávida. Devido ao facto de alguns tratamentos oncológicos poderem lesar o feto, especialmente durante o 1º trimestre da gravidez, estes podem ser adiados até ao 2º ou 3º trimestres<sup>1</sup>. Quando o diagnóstico do cancro ocorre no último trimestre da gravidez, protela-se o tratamento para o pós-parto, podendo em determinados casos ser necessário um parto pré-termo após a realização de maturação pulmonar fetal. Algumas situações mais precoces de cancro do colo podem ser tratados após o parto.

Os tratamentos oncológicos utilizados na gravidez incluem a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia (em casos muito seleccionados).

A cirurgia utilizada no diagnóstico e estadiamento tem muito baixo risco fetal sendo considerada a opção mais segura de tratamento de cancro na gravidez. De preferência a cirurgia deve ser adiada até ao 2º trimestre de forma a reduzir o risco de aborto. Por vezes, pode ser necessário efectuar uma cirurgia mais extensa de forma a evitar o uso de quimio ou radioterapia.

A maioria dos fármacos citotóxicos atravessa a placenta e são teoricamente, teratogénicos ou mutagénicos. A maior susceptibilidade fetal ocorre entre a 5ª e a 10ª semana de gestação, sendo o risco estimado de malformações “major” de 10% com um agente único, e de 25% com quimioterapia combinada. Após as 13 semanas a organogénese está completa, com excepção do cérebro e das gónadas. A exposição de fármacos antineoplásicos nessa fase correlaciona-se mais com restrição do crescimento intra-uterino do que com malformações fetais. O sistema hematopoiético fetal pode ser afectado com conseqüente pancitopénia. Determinados tipos de quimioterapia podem ser utilizados no 2º e 3º trimestres sem lesarem directamente o feto, no entanto, podem causar parto pré-termo, baixo peso ao nascer e problemas de saúde maternos (malnutrição, anemia, risco aumentado de infecções). O esquema de quimioterapia pode ser ajustado substituindo fármacos por outros com menores riscos na gravidez<sup>1</sup>.

A radioterapia pode afectar os fetos especialmente no 1º trimestre, com lesão do sistema nervoso central (microcefalia e atraso no

desenvolvimento). O seu uso no 1º trimestre não está por isso recomendado, mas no 2º e 3º trimestre poderá eventualmente ser ponderado de acordo com a dose de radiação e a área do corpo a ser tratada<sup>1</sup>.

## **CANCRO DA MAMA**

O cancro da mama é um dos cancros mais frequentes na gravidez e no pós-parto, ocorrendo em 1 em 3000 gravidezes e representando 3% de todos os cancros da mama. Define-se cancro da mama associado a gravidez ao cancro que surge durante a gravidez ou numa mulher com uma gravidez há menos de 1 ano. Este tipo de cancro, comparativamente à mulher não grávida, surge na altura do diagnóstico com doença mais avançada, tumores pouco diferenciados e com uma maior proporção de negatividade para receptores hormonais<sup>2</sup>. No entanto, o pior prognóstico parece relacionar-se mais com a idade jovem das doentes e com o atraso no diagnóstico do que com a gravidez propriamente dita. Para o diagnóstico é necessário ecografia mamária e/ou mamografia com protecção abdominal e biópsia da lesão. Nas doentes com cancro da mama clinicamente avançado deve ser excluída a doença metastática através de radiografia do tórax (com protecção abdomino-pélvica), ecografia hepática e RMN da coluna (sem contraste). Devido à exposição às radiações devem ser evitadas as tomografias computadorizadas e as cintigrafias ósseas.

A interrupção da gravidez não demonstrou ter qualquer benefício no prognóstico do cancro da mama, sendo este semelhante ao das mulheres não grávidas. A cirurgia da mama pode ser efectuada com riscos mínimos para o feto. A radioterapia necessária para completar a cirurgia conservadora está contra-indicada na gravidez. No entanto, a cirurgia conservadora pode ser realizada em mulheres em cujo cancro da mama foi diagnosticado no 3º trimestre ou nas quais o cancro exigiu a realização de quimioterapia pré-operatória. As indicações para quimioterapia são as mesmas da mulher não grávida. A quimioterapia combinada com 5-fluorouracilo, doxorrubicina e ciclofosfamida é geralmente segura no 2º e 3º trimestres, devendo no entanto ser evitada no 1º trimestre dados os riscos fetais serem elevados. O uso de metotrexato e de “colony-stimulating factors” está contra-indicado na gravidez. Os taxanos e o tamoxifeno também não devem ser utilizados porque a sua segurança na gravidez não está estabelecida. Se for necessário terapêutica adjuvante antes do parto, deve evitar-se que o tratamento seja efectuado no mês que antecede o parto de forma a prevenir a neutropénia materna e fetal, que podem resultar em complicações infecciosas significativas no puerpério e no período neonatal.

Estudos pré-clínicos indicaram que os estrogénios desempenham um papel significativo na iniciação e promoção da carcinogénese da mama, pelo que no passado as mulheres eram aconselhadas a evitar uma gravidez após o diagnóstico de cancro da mama devido à preocupação de que níveis elevados de estrogénios e progesterona na gravidez poderiam aumentar o risco de recorrência ou estimular o crescimento de micro metástases. Apesar disso, não existe evidência actual de que a gravidez após o diagnóstico de cancro da mama tenha um impacto negativo no futuro materno. Pelo contrário,

alguns investigadores sugerem mesmo um efeito protector<sup>3</sup>.

## **DOENÇAS MALIGNAS HEMATOLÓGICAS**

O linfoma de Hodgkin pode ocorrer na gravidez uma vez que é frequente no adulto jovem. Relativamente à terapêutica no 1º trimestre, deve evitar-se a quimioterapia, mas a radioterapia pode ser utilizada com protecção adequada. Se surgir no 2º trimestre da gravidez, o tratamento pode ser protelado até ao parto (32-36 semanas), mas se necessário a quimioterapia é segura. A sobrevivência de uma grávida com linfoma de Hodgkin é igual à de uma não grávida<sup>4</sup>.

A leucemia é rara na gravidez, mas está associada a uma elevada mortalidade perinatal. A gravidez não altera o curso da leucemia aguda ou crónica. A quimioterapia deve ser iniciada independentemente da idade gestacional. Um estudo demonstrou que os filhos de grávidas que fizeram quimioterapia, por doença hematológica maligna, tiveram um desenvolvimento normal e não surgiram cancros, nomeadamente leucemias agudas<sup>5</sup>.

## **TUMORES DA TIRÓIDE**

O adenocarcinoma papilar é o tumor maligno mais frequente da tiróide, com um pico de incidência entre os 30 e 35 anos. O iodo radioactivo está contra-indicado na gravidez sendo o tratamento cirúrgico seguido de iodo radioactivo no pós-parto<sup>6</sup>.

## **MELANOMA**

Cerca de 1/3 dos melanomas malignos ocorrem na idade reprodutora. Independentemente da idade gestacional o tratamento consiste na excisão local alargada do tumor. O prognóstico depende da extensão em profundidade do melanoma na pele. A gravidez não afecta a sobrevivência de mulheres com melanoma<sup>7</sup>.

## **DOENÇAS MALIGNAS GINECOLÓGICAS**

O cancro do colo é o tumor ginecológico mais frequente na gravidez (1:1200-2200 gravidezes)<sup>8</sup>. Cancros cervicais em estádios precoces podem ser tratados através de conização, enquanto que na doença mais avançada deve ser considerada a cirurgia radical ou a quimio-radiação dependendo do estágio, da idade gestacional e da experiência da instituição. Nas grávidas com mais de 20 semanas de semanas o tratamento pode ser adiado até se atingir a viabilidade e maturidade fetal, não havendo alteração significativa da sobrevivência da mulher<sup>9</sup>. A traquelectomia vaginal radical combinada com linfadenectomia laparoscópica, utilizada no tratamento de cancro do colo em estádios precoces, é uma das opções cada vez mais populares para as mulheres jovens que desejam manter a sua fertilidade<sup>10</sup>.

O cancro do endométrio na gravidez é muito raro. É uma doença mais frequente na mulher pós-menopausa e pensa-se que os níveis elevados de progesterona na gravidez antagonizem os efeitos dos estrogénios sobre o endométrio. O diagnóstico é por rotina efectuado após curetagem por hemorragia persistente após aborto ou pós-parto. O prognóstico é habitualmente bom e o tratamento semelhante ao da mulher não grávida. Nas mulheres jovens com cancros do

endométrio em estádios precoces, e que desejam preservar a fertilidade, o tratamento pode ser conservador com elevadas doses de progestagénios e biópsias regulares do endométrio<sup>11</sup>.

O cancro da vulva na gravidez é tão raro como o endometrial. Se o diagnóstico ocorrer depois das 36 semanas de gestação a cirurgia pode ser protelada para o puerpério<sup>9</sup>.

O cancro do ovário é raramente diagnosticado na gravidez (1 em 12500-25000 gravidezes). A abordagem é semelhante à mulher não grávida, sendo primariamente cirúrgica. A intervenção deve ser de preferência realizada depois das 16 semanas de gestação, altura em que a placenta já controla o suporte hormonal da gravidez. A laparotomia para estadiamento é seguida de quimioterapia adjuvante quando necessário<sup>9</sup>.

## **VIGILÂNCIA OBSTÉTRICA DA GRÁVIDA COM CANCRO**

A gravidez não afecta habitualmente a história natural do cancro, mas as alterações fisiológicas (cardiovasculares, respiratórias, urinárias, hematológicas) que ocorrem na gravidez podem simular sintomas sugestivos de disseminação da doença, alterar o metabolismo dos fármacos e aumentar o risco de trombose e de infecção.

A grávida com cancro deve ser avaliada por uma equipa multidisciplinar que deve englobar não só médicos e enfermeiras, mas também o serviço social e a psicologia<sup>12</sup>.

No 1º trimestre, além das análises de rotina, deve ser efectuada uma avaliação da função renal e hepática. Dependendo da localização do tumor podem ser necessários testes adicionais maternos como ecografia abdominal, ecocardiograma e provas de função respiratória. O ácido fólico, tomado desde a pré-concepção às 12 semanas de gestação, reduz o risco de defeitos do tubo neural. Deve também fazer-se a avaliação do risco trombótico e iniciada trombotoprofilaxia com heparina de baixo peso molecular quando houver indicação. A ecografia confirma a viabilidade fetal e a datação da gravidez. Devem ser efectuados exames de rastreio das cromossopatias (ecográfico e bioquímico). As mulheres que se encontram em remissão devem ser tratadas como normais e manter visitas regulares ao seu oncologista. A presença de sintomas de recidiva deve ser investigado de imediato.

No 2º trimestre o exame físico deve ser orientado de acordo com os sintomas que a grávida apresentar. Pode ser necessário a realização de exame mamário e pélvico em mulheres que tiveram um cancro da mama ou um cancro ginecológico. Os exames imagiológicos ecográficos são seguros em qualquer idade gestacional. A RMN pode ser efectuada com segurança nos 2º e 3º trimestres da gravidez. Em situações de suspeita de embolia pulmonar pode ser realizado cintigrafia de ventilação/perfusão, pois o risco da radiação é insignificante.

Em termos de controlo da dor o paracetamol é seguro na gravidez e é o analgésico de 1ª linha. Os anti-inflamatórios não esteróides, dados os efeitos fetais que têm, podem ser utilizados em esquemas de curta duração, semelhantes aos utilizados na tocolise, em situações de ameaça de parto pré-termo. Em situações de dor mais intensa deve ser ponderado o uso de opióides, mesmo com o risco

de efeitos de privação do recém-nascido se a sua administração for efectuada perto do parto.

A detecção de anomalias estruturais é, particularmente, importante se o feto foi exposto no 1º trimestre a radio ou quimioterapia. Os rastreios bioquímicos podem ser difíceis de interpretar na presença de tumores produtores de alfa-fetoproteína ou de HCG. A avaliação da translucência da nuca é mais sensível e pode ser também um indicador de patologia cardíaca. Testes mais definitivos, mas também mais invasivos, só devem ser realizados quando existir indicação formal para tal. A maioria das malformações estruturais pode ser detectada pela ecografia obstétrica realizada entre as 18 e as 22 semanas de gestação. O ecocardiograma fetal deverá ser efectuado sempre que surja a suspeita/risco de patologia cardíaca.

As grávidas a fazer quimioterapia devem fazer ecografias regulares para avaliação do crescimento fetal, com avaliação do índice de líquido amniótico e fluxometria umbilical de forma a confirmar o bem-estar fetal.

Um dos grandes problemas do seguimento destas grávidas é a decisão do momento do parto, de forma a iniciar ou continuar o tratamento do cancro. Grávidas, que tenham que ter obrigatoriamente o parto entre as 24 e 34 semanas de gestação, devem fazer ciclo de maturação pulmonar fetal com betametasona. O tipo de parto vai depender da idade gestacional, da apresentação fetal, dos antecedentes obstétricos e da presença ou não de uma massa pélvica. A via de parto deve ser preferencialmente a vaginal e a cesariana realizada apenas por indicação obstétrica ou relacionada directamente com a doença maligna. É preciso não esquecer que a cesariana têm riscos adicionais (infecção, deiscência, tromboembolismo) que podem comprometer a doença maligna subjacente.

## **EFEITOS DA GRAVIDEZ NO PROGNÓSTICO DO CANCRO**

O prognóstico para a mulher grávida com cancro é igual ao de outra mulher com a mesma idade e com o mesmo tipo e estágio de cancro. No entanto, se tiver havido um atraso no diagnóstico durante a gravidez, ela tenderá a ter um pior prognóstico global do que uma mulher não grávida. A gravidez, por outro lado, poderá afectar o comportamento de determinados tumores. Existe, por exemplo, a evidência de que as alterações hormonais da gravidez podem estimular o crescimento do melanoma maligno.

Os cancros raramente afectam os fetos de forma directa. Apesar de alguns cancros metastizarem para a placenta, a maioria não metastiza directamente para o feto. A metastização para a placenta ou para o feto é mais frequente no melanoma (30%), leucemias e linfomas (15%), cancro da mama (14%) e cancro do pulmão (13%), seguido pelos sarcomas, cancros ginecológicos, gástricos ou outros<sup>13</sup>. Existe um conjunto de recomendações, relacionadas com a segurança materna e fetal, que devem ser cumpridas: a placenta deve ser sempre submetida a exame macroscópico e histopatológico de forma a excluir metástases; deve ser efectuado exame citológico do sangue do cordão (materno e fetal); se forem identificadas metástases na placenta e no feto, em especial nos melanomas, devem ser efectuados estudos imuno-histoquímicos, citogénéticos

e tipagem HLA de forma a identificar o clone maligno; os recém-nascidos devem ser submetidos de 6 em 6 meses, durante 2 anos, a uma avaliação clínica, laboratorial e imagiológica<sup>13</sup>.

## AMAMENTAÇÃO

Apesar das células cancerígenas não passarem para a criança através do leite materno, normalmente desaconselham-se as mulheres, em tratamento oncológico, a amamentarem. A quimioterapia, assim como alguns componentes radioactivos - como o iodo radioactivo utilizado no tratamento do cancro da tiróide - contra-indicam a amamentação.

## GRAVIDEZ APÓS CANCRO

Cada vez mais as mulheres em idade reprodutiva sobrevivem ao cancro, por isso o cenário de uma gravidez após cancro é também cada vez mais frequente. A gravidez após doença oncológica é seguro para a mãe e para o bebé, e a gravidez não parece aumentar o risco de recidiva do tumor. No entanto, como alguns cancros recidivam, as mulheres só deverão engravidar após completarem o tratamento e apenas após o risco de recidiva ser reduzido. O intervalo de tempo necessário para iniciar as tentativas de gravidez vai depender do tipo e estágio do cancro e do esquema de tratamento. A decisão de constituir família é sempre uma decisão pessoal. Recomenda-se que as mulheres sobreviventes de cancro da mama devam esperar entre 6 a 24 meses. Após tratamento do cancro do ovário, a mulher poderá engravidar 2 anos após ausência de recidiva. As mulheres com cancro do endométrio poderão engravidar imediatamente após a biópsia endometrial revelar completa regressão histopatológica. Não se sabe ao certo qual o intervalo de tempo ideal entre uma traquelectomia radical e a concepção numa mulher com cancro do colo, mas parece que podem tentar a concepção logo após a cirurgia<sup>14</sup>.

A decisão final da paciente deverá entrar em conta com o parecer do oncologista, e com os possíveis riscos e implicações da gravidez na doença subjacente, e, da doença sobre a gravidez e no feto. Os dados do seguimento a longo prazo das grávidas com cancro são escassos, no entanto, existe consenso relativamente ao facto de após o parto a mulher dever ser submetida a tratamento oncológico convencional. Todas as mulheres que pensem em engravidar após um cancro deverão fazer uma consulta pré-concepcional, com o objectivo de corrigir eventuais sequelas resultantes dos tratamentos oncológicos antes de engravidar. As que ficam inférteis com os tratamentos deverão ser encaminhadas para a medicina da reprodução.

## CONCLUSÕES

O cancro durante a gravidez representa um paradoxo filosófico e biológico. Ser confrontada com o diagnóstico de cancro durante a gravidez é, de certo, um dos eventos mais dramáticos na vida da mulher e da sua família. O diagnóstico e a abordagem terapêutica da grávida com cancro são especialmente difíceis porque envolvem duas entidades, a mãe e o feto. Os tratamentos devem ser individualizados permitindo uma terapêutica materna eficaz e, ao mesmo tempo, salvaguardando o bem-estar fetal. A abordagem da

grávida com cancro deve ser efectuada não só pelo oncologista e pelo obstetra, como por toda uma equipa multidisciplinar.

## Bibliografia

1. Aziz Karim S, Shafi M. Malignancy in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15:414-416.
2. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women  $\leq$  35 years. *Cancer* 2009;115:1174-1184.
3. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008;47:545-549.
4. Burrows RF. Haematological problems in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:85-90.
5. Aviles A, Neri N. Hematological malignancies and pregnancy. A final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma* 2001;2:171-177.
6. Cloe W, McDougall. Thyroid cancer in pregnant women: diagnostic and therapeutic management. *Thyroid* 1994;4:433-435.
7. O'Meara AT, Cress R, Xing G, et al. Malignant melanoma in pregnancy. A population-based evaluation. *Cancer* 2005;103(6):1217-1226.
8. Ward RM, Bristow RE. Cancer and pregnancy: recent developments. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:613-617.
9. Latimer J. Gynaecological malignancies in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:140-144.
10. Burnett AF. Radical trachelectomy with laparoscopic lymphadenectomy: review of oncologic and obstetrical outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:8-13.
11. Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:245-252.
12. Dhanjal MK, Mitrou S. The obstetric care of pregnant woman with cancer. In: *Cancer in pregnancy*. Ute Heilmann (eds.). Springer; 2008;195-201.
13. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Metastatic involvement of placenta foetus in pregnant women with cancer. In: *Cancer in pregnancy*. Ute Heilmann (eds.). Springer; 2008;183-194.
14. Tulandi T, Huang JYJ, Tan SL. Preservation of female fertility. *Obstet Gynecol* 2008;112:1160-1172.





# **Líder Mundial no Tratamento da Infertilidade**

## **Medicina de Reprodução**

*Construindo hoje o futuro  
para a geração de amanhã*

futuro