

# Disfunção Gonadal Secundária a Tratamento Oncológico

## *Gonadal Dysfunction Due to Oncology Treatment*

Marcelo Carraro Nascimento\*

### Resumo

Considerando que os tratamentos oncológicos apresentam efeitos adversos nos mais diversos tecidos, não há como relegar a segundo plano um possível efeito deletério nas gônadas. Tanto a terapia por irradiações, quanto a terapia sistêmica que envolve drogas citotóxicas, quando utilizadas em pacientes na idade reprodutiva, detêm um risco a ser lembrado. Este trabalho discutirá os fatores de risco e possíveis estratégias de prevenção do dano gonadal, de forma objetiva e concisa.

### Palavras-chave

disfunção gonadal, infertilidade, toxicidade gonadal.

### Abstract

Considering that the oncology treatments present adverse effects in most diverse tissues, it does not have as minimize a possible deleterious effect of the gonadal. As much the therapy for irradiations, and the sistêmic therapy that involves cytotoxic drugs, when used in patients in the reproductive age, withholds a risk to be remembered. This work will argue factors of risk and possible strategies of prevention of the gonadal damage, of objective and concise form.

### Key Words

Gonadal dysfunction, infertility, gonadal toxicity.

## INTRODUÇÃO

O avanço no tratamento quimioterápico e radioterápico tem prolongado radicalmente a sobrevida de pacientes jovens portadores de doenças malignas. Entretanto, estes tratamentos estão associados com significativa morbidade e efeitos adversos a longo prazo. Dentre eles, toxicidade gonadal é um importante e comum efeito adverso associado tanto à radioterapia quanto à quimioterapia. Levando em consideração que muitos dos pacientes tratados são jovens e têm ainda uma vida reprodutiva pela frente, menopausa precoce e esterilização podem potencialmente causar um impacto negativo importante em suas vidas alterando sua auto-estima dramaticamente.

Em média, aproximadamente um terço das pacientes pós-puberais expostas a quimioterapia ou radioterapia desenvolvem falência ovariana (1). Em homens, a terapia anticancer causa uma redução na concentração do sêmen em quase todos os pacientes, podendo variar desde oligospermia até azoospermia.

Entretanto, a extensão desse defeito varia imensamente na dependência da terapia escolhida. O risco é mais significativo em pacientes expostos a radioterapia pélvica, com até 32% de diminuição na taxa de fertilidade, e em pacientes pos quimioterapia com agentes alquilantes, onde a taxa de infertilidade chega a atingir 22%. O risco de falência ovariana precoce é em média nove vezes maior em pacientes submetidos a combinação de radioterapia pélvica e quimioterapia com alquilantes (1).

É importante entender e considerar os riscos e fatores que afetam a capacidade reprodutiva antes da administração da terapêutica antineoplásica. A preservação da fertilidade deve ser um objetivo secundário durante a formulação do plano de tratamento.

Até recentemente sobreviver era o único objetivo. Atualmente, pacientes e médicos estão cada vez mais discutindo a preservação da fertilidade. É fundamental a discussão sobre os riscos de infertilidade associados ao tratamento e as possíveis estratégias de prevenção que podem ser tomadas objetivando a redução do dano gonadal associado com a terapia do câncer. Discutiremos de maneira objetiva os fatores de risco e possíveis estratégias de prevenção do dano gonadal associados ao tratamento quimioterápico e radioterápico.

\* Cirurgião Oncológico  
Associate Lecturer, School of Medicine, University of Queensland  
Queensland Centre for Gynaecological Cancer,  
Royal Brisbane & Women's Hospital, Brisbane, Australia

## INFERTILIDADE INDUZIDA PELA RADIOTERAPIA

Radioterapia isolada ou combinada a quimioterapia é usada no tratamento de uma série de neoplasias, e tem o potencial de causar esterilidade permanente. Seus efeitos na função gonadal ocorrem em todas as idades. O grau e persistência do dano gonadal é variável e depende da dose utilizada, da idade e sexo do paciente e do campo de irradiação. Por exemplo, a dose de tolerância do tecido ovariano de uma menina é maior do que a de uma mulher adulta, ao passo que a função gonadal endócrina em garotos é mais sensível ao dano radioterápico quando comparados aos pacientes adultos.

**Homens:** Exposição dos órgãos reprodutores masculinos à radiação ionizante pode potencialmente ocasionar dano irreversível ao DNA durante sua replicação resultando em inibição da divisão celular. Assim como em outras células de rápida divisão celular, o epitélio germinativo é muito susceptível a injúria ocasionada pela radioterapia. O dano epitelial é variável e dose dependente. A recuperação completa da espermatogênese ocorre mais comumente até os 2 primeiros anos após o término da radioterapia e passa a ser improvável após o terceiro ano que se segue ao tratamento.

Curvas dose/toxicidade de irradiação ionizante mostram diferentes danos testiculares. Em média, oligospermia temporária ocorre com uma dose de 0.1-0.3Gy ao passo que azoospermia irreversível acontece com uma dose de exposição de 2GY(2).

Doses tão baixas quanto 0.1-1.2Gy causam dano às espermatogonias em divisão, modificam a morfologia celular e ocasionam oligospermia. (3).

Além de comprometer a espermatogênese, em maior ou menor grau, o tratamento radioterápico pode ocasionar disfunção das células de Leydig e conseqüente atrofia testicular (4). Entretanto, frequentemente, a despeito de uma espermatogênese já prejudicada, há uma relativa preservação da função das células de Leydig. A atrofia testicular resulta em grande parte da perda do volume tubular secundário ao dano do epitélio germinal, mas há preservação do número e função das células de Leydig (5).

Fatores que contribuem para o desenvolvimento de efeitos adversos pós- radioterapia incluem o campo de irradiação e as doses administradas. Sempre que possível, proteção testicular é mandatoria. Além disso, a função testicular e a idade dos pacientes antes do início do tratamento são importantes fatores prognósticos. Quando combinada à quimioterapia, a radioterapia oferece aos pacientes um pior prognóstico.

Embora raros, existem alguns casos de recuperação de azoospermia mesmo após longo prazo, após tratamento com radioterapia ou quimioterapia. O limite para esta recuperação é variável e pode ser tão longo quanto 15 anos.

**Mulheres:** Os folículos ovarianos são extremamente vulneráveis a agentes que causam dano ao DNA, como por exemplo a radiação ionizante e a quimioterapia. Diferentemente da quimioterapia, o tratamento radioterápico e particularmente tóxico aos oócitos. Particularmente em mulheres jovens, pode causar amenorréia transitória com resolução entre 6 e 18 meses. Algumas vezes o dano tem um caráter temporário, mas frequentemente ele é permanente(6). Radioterapia utilizada para o tratamento do câncer abdomino-pélvico, como por exemplo, câncer do reto e do colo uterino, expõe os ovários a significantes doses de irradiação que potencialmente podem levar a esterilização. Efeito semelhante ocorre em mulheres diagnosticadas com Doença de Hodgkin que necessitam tratamento das cadeias pélvicas linfonodais ou quando irradiação

corporal total é necessária como parte do regime de tratamento que antecede ao transplante de medula óssea. Campos protetores para as gonadas devem ser utilizados sempre que possível. Outra opção e o uso de campos restritos de radioterapia que visam minimizar o dano, mas em certos casos não há alternativa para evitar o efeito radioterápico direcionado às gonadas. Uma dose estimada entre 5Gy-10Gy é o suficiente para ocasionar perda de pelo menos 50% dos folículos ovarianos. De acordo com diferentes autores, doses ovarianas variáveis entre 3.2 to 20Gy podem induzir menopausa completa(7,8).

A tolerância dos ovários ao dano radioterápico diminui com o avançar da idade. Assim, uma dose de 4Gy pode ocasionar infertilidade em 30% das mulheres com menos de 40 anos e até 100% das pacientes com mais de 40 anos de idade. Entretanto, devemos considerar as variações individuais na resposta à radioterapia (9).

Os riscos de menopausa precoce e infertilidade aumenta com o aumento das doses de radioterapia abdomino-pélvica, e com a quantidade de agentes quimioterápicos utilizados.

Radioterapia pode também ocasionar infertilidade mesmo em pacientes que mantêm fluxo menstrual normal devido ao dano endometrial. A espessura endometrial torna-se reduzida e não responsiva ao estrogênio. A significância clinica das diferenças na espessura endometrial permanece controversa, porem taxas reduzidas de gestação na presença de uma espessura endometrial reduzida têm sido publicadas (10).

## INFERTILIDADE INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA

**Homens:** Drogas utilizadas em quimioterapia interferem na espermatogênese e na função endócrina/exócrina do sistema reprodutor masculino. De uma maneira geral, a função gonadal e influenciada pelo tipo, dose e numero de ciclos de quimioterapia utilizados. Além disso, a contagem de espermatozoides pré-quimioterapia e a idade do paciente (que reflete o estágio da maturação sexual do testículo) são importantes fatores prognósticos da função testicular após o término do tratamento sistêmico.

Os agentes quimioterápicos manifestam seu efeito citotóxico ocasionando dano no processo celular obrigatório de síntese de DNA e interrompendo a metabolização do folato em células neoplásicas de rápida divisão. Quando comparado a outros tecidos, o testículo é altamente susceptível aos efeitos tóxicos da quimioterapia. Os achados histopatológicos na gonada masculina podem variar, e vão desde alterações leves até a fibrose testicular completa com eliminação das células germinativas e de Leydig. Em adultos, o dano gonadal ocasionado pela quimioterapia é claro. Por outro lado, o impacto dos agentes quimioterápicos no testículo de crianças e menos conhecido.

Dano no epitélio germinativo pode ser encontrado 16 anos ou mais após o tratamento quimioterápico e radioterápico. O dano pode ser especificamente direcionado a espermatogênese e conseqüentemente os pacientes podem apresentar caracteres sexuais secundários normais com níveis de testosterona também normais (11). A disfunção gonadal secundária a quimioterapia é agente específica e depende da dose cumulativa. O uso de adriamicina, methotrexate, vincristina, tioguanina e mercaptopurina é associado com uma recuperação da função gonadal considerada boa. Os esquemas BEP (bleomicina, etoposide e cisplatina) e ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazida) estão associados com uma recuperação moderada. Por outro lado, ciclofosfamida, clorambucil, procarbazina e cisplatina ocasionam dano mais grave, e por conseqüente estão associados com uma pobre recuperação gonadal.

Com o advento da injeção intracitoplasmática de espermatozoides, é possível oferecer aos pacientes portadores de oligospermia grave que suas parceiras possam conceber. Entretanto, tais pacientes devem ser aconselhados sobre a possibilidade de transmissão de cromossomos anormais a sua prole, risco este ainda não extensivamente elucidado e estudos ainda contraditórios.

**Mulheres:** O objetivo principal do tratamento quimioterápico é o de alcançar um efeito terapêutico citotóxico máximo nas células malignas com a mínima toxicidade aos tecidos normais.

Diferentemente do dano reversível na medula óssea e no trato gastrointestinal, o número de células germinativas no ovário é fixo. Consequentemente, a perda de oócitos devido à quimioterapia é um processo irreversível e resulta em um risco elevado de falência ovariana precoce (6).

Falência ovariana induzida pela quimioterapia não é necessariamente relacionada a um dano direto do oócito. Os agentes quimioterápicos têm um impacto maior no número de folículos primordiais e na maturação folicular do que nos oócitos propriamente ditos. A perda de folículos ovarianos leva a fibrose do estroma e conseqüente perda dos oócitos. Devido ao fato de que o número de folículos primordiais diminui com o avanço da idade, este processo torna-se mais pronunciado em pacientes com mais idade quando expostas à quimioterapia.

A idade das pacientes durante o período de tratamento e o regime quimioterápico especificamente utilizado influenciam o risco de falência ovariana e infertilidade.

Embora muitas pacientes jovens retomem os ciclos menstruais normais após o término da quimioterapia, isto necessariamente não significa que o dano ovariano não ocorreu. Uma percentagem significativa de pacientes jovens que mantêm um padrão menstrual regular pós-quimioterapia apresentam alto risco de desenvolver menopausa precoce até vários anos após o término do tratamento (12). A diminuição da função ovariana depende em grande parte dos agentes quimioterápicos utilizados. Os agentes alquilantes estão entre as drogas que oferecem os maiores riscos de falência ovariana.

Lower et al. (13) determinaram a prevalência de anormalidades do padrão menstrual em pacientes com câncer de mama precoce submetidas a quimioterapia adjuvante contendo metotrexate ou antraciclina. Ciclofosfamida foi utilizada em ambos os grupos. Amenorréia foi encontrada em 31% das pacientes que receberam metotrexate e em 33% das mulheres que receberam um agente antraciclínico. Um ano após o tratamento esta proporção de pacientes em amenorréia elevou-se para 45% no grupo que recebeu metotrexate e 46% no grupo que usou antraciclina. Este aumento global da taxa de pacientes com amenorréia no primeiro ano após o tratamento salienta a necessidade de um longo período de seguimento nestes estudos.

## ESTRATEGIAS PREVENTIVAS

Após um diagnóstico de neoplasia, o nível de ansiedade do paciente é enorme e todos os esforços são concentrados no rápido início do tratamento em busca de melhores resultados. Haja visto que muitas neoplasias são tratadas atualmente com intenção de cura, é função do oncologista considerar as necessidades do paciente uma vez que a neoplasia seja tratada. Por conseguinte, médicos envolvidos no tratamento de pacientes jovens portadores de neoplasias necessitam estar cientes das estratégias preventivas para a restauração/manutenção da fertilidade. Estas medidas preventivas necessitam ser iniciadas antes do início da terapia radioterápica e/ou quimioterápica. As estratégias preventivas da fertilidade mais comumente utilizadas serão sucintamente descritas a seguir.

## Estratégias Preventivas nos Homens

**Criopreservação de esperma:** a estratégia mais simples para a preservação da fertilidade masculina é a obtenção de uma amostra de sêmen para criopreservação antes do início do tratamento. Entretanto, esta abordagem é acompanhada de uma série de limitações. Primeiro, os parâmetros do sêmen pré-tratamento apresentam anormalidades em um significativo número de pacientes. Segundo, o processo de congelamento e recuperação do sêmen pode danificar ainda mais a função dos espermatozoides diminuindo sua motilidade (14). Terceiro, a criopreservação obviamente não é uma opção para pacientes que ainda são pré-puberais.

Devido ao enorme avanço no campo da infertilidade masculina (FIV: Fertilização In Vitro) e técnicas de micromanipulação, todos os pacientes deveriam ser aconselhados sobre a possibilidade de criopreservação de esperma, inclusive os portadores de graves anormalidades do sêmen. Antes da introdução da injeção intracitoplasmática de espermatozoides, amostras com concentração espermática < 2 milhões/ml e/ou <40% de espermatozoides móveis eram consideradas inapropriadas para criopreservação e costumavam mostrar resultados pobres mesmo com FIV. Atualmente, o número mínimo de espermatozoides necessário para uma fertilização com sucesso tem diminuído dramaticamente. Para tal, técnicas mais requintadas de armazenamento e recuperação dos espermatozoides têm sido desenvolvidas.

**Manipulação hormonal:** uma série de estudos em animais tem sugerido que a espermatogênese em pacientes recebendo quimioterapia pode ser protegida pela administração de um agonista ou antagonista do GnRH. O mesmo efeito protetor da fertilidade foi demonstrado em ratos com o uso de testosterona. Até o momento os resultados em humanos têm sido desapontadores. Estudos controlados são necessários para determinar a utilidade clínica da manipulação hormonal na preservação da espermatogênese.

## Estratégias Preventivas nas Mulheres

**Transposição ovariana (ooforopexia):** transposição e plicatura dos ovários fora do campo de radioterapia pode preservar a função gonadal e deveria ser considerada em mulheres de idade reprodutiva com neoplasias pélvicas ou antes do tratamento das cadeias pélvicas linfonodais.

Os resultados da ooforopexia dependem da dose de irradiação que atinge os ovários e da idade das pacientes. Em câncer do colo uterino, a taxa de preservação da função ovariana pós-transposição e irradiação pélvica varia de 17% a 71% (15).

A ooforopexia pode ser feita através de laparotomia durante o tratamento cirúrgico da neoplasia (ex. câncer do colo uterino) ou através de laparoscopia antes do início do tratamento radioterápico (ex. Doença de Hodgkin). A transposição ovariana laparoscópica é realizada pela liberação ovariana de suas conexões uterinas e plicatura lateral e superior após a criação de um pedículo longo pela dissecação do ligamento infundíbulo-pélvico.

A transposição ovariana é altamente efetiva, mas os riscos do procedimento cirúrgico não devem ser minimizados. As principais complicações incluem lesão das artérias ovarianas, isquemia tubária e uma alta taxa de formação de cistos ovarianos. FIV é frequentemente necessária para a restauração da fertilidade nessas pacientes.

**Supressão ovariana:** baseado no fato de que células em divisão são mais suscetíveis aos efeitos citotóxicos da quimioterapia, tem sido hipotetizado que a inibição do eixo hipofise-ovário ocasionada pelos anticoncepcionais ou

agonistas/antagonistas do GnRH tornariam o epitélio germinativo menos susceptível ao dano celular. Em animais, agonistas do GnRH têm a capacidade de reduzir o risco do dano ovariano induzido pela quimioterapia. Entretanto, o benefício de tal terapia em humanos ainda é limitado. Alguns estudos mostram um efeito protetor ovariano dos agonistas do GnRH quando administrados antes da quimioterapia enquanto outros não confirmam este efeito.

**Criopreservação de oócitos/embriões:** ainda mostrando resultados inaceitáveis, o congelamento de oócitos com posterior fertilização "in vitro" pelo esperma do parceiro e reimplante uterino tem sido ativamente investigado.

Por outro lado, a criopreservação de embriões tem obtido melhores índices de sucesso. A desvantagem deste método e a necessidade da identificação de um parceiro e disponibilidade de tempo antes do início do tratamento antineoplásico.

**Criopreservação de tecido ovariano:** ainda em processo experimental, a criopreservação do tecido ovariano seguida de auto-transplante é um método novo e promissor. O tecido gonadal pode ser obtido sem a necessidade de estimulação ovariana e consequentemente não retarda o início da quimioterapia.

## CONCLUSÕES

Existem estratégias preventivas de sucesso para a prevenção da fertilidade que devem ser utilizadas sempre que possível. O risco de infertilidade pós-radioterapia depende do campo utilizado e é dose dependente. A taxa de azoospermia pós-quimioterapia é dependente da droga utilizada e é dose cumulativa. Recuperação da espermatogênese normalmente ocorre dentro de 2 a 5 anos após o término da terapia anticancer. Como o risco de infertilidade não é previsível, todos os homens adultos devem ser orientados sobre a possibilidade de criopreservação de esperma. Uma dose de 4Gy é capaz de causar infertilidade em 30% das mulheres com menos de 40 anos de idade e em 100% das mulheres com mais de 40 anos. O maior risco de infertilidade pós-quimioterapia ocorre com agentes alquilantes e cisplatina (50-70%). Mulheres em amenorréia pós-radioterapia e quimioterapia devem ser alertadas quanto ao uso de anticoncepcionais, devido a ocorrência de gravidez espontânea. Ooforopexia pode preservar a função ovariana e deve ser considerada em mulheres de idade reprodutiva com neoplasias pélvicas, ou antes do tratamento radioterápico de cadeias pélvicas linfonodais. Criopreservação de tecido ovariano é um método promissor para a conservação da fertilidade em pacientes jovens com câncer.

## REFERÊNCIAS

1. Revel A, Davis V, Casper R. Ovarian cortex cryopreservation in pediatric and adolescent medicine. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000;13:95.
2. Damewood M, Grochow L. Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. *Fertility and Sterility* 1986;45:443-59.
3. Clifton D, Bremner B. The effect of testicular X-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl* 1983;6:387-92.
4. Little M, Shalet S, Morgenstern G. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *Q J Med* 1991;78:265-74.
5. Thomson A, Anderson R, Irvine D. Investigation of suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to restore spermatogenesis in azoospermic men treated for childhood cancer. *Human Reproduction* 2002;17:1715-23.
6. Alexander C, Tanner E, LKop L. Fertility after cancer therapy. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology* 2005;25(5):1-6.
7. Falcone T, Bedaiwy. Fertility preservation and pregnancy outcome after malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:21-6.
8. Chiarelli A, Marrett L, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol* 1999;150:245-54.
9. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980;53:271-8.
10. Konvacs P, Matyas S, Boda K. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Human Reproduction* 2003;18(11):2337-41.
11. Howell S, Radford J, Ryder W, Shalet S. Testicular function after cytotoxic chemotherapy: evidence of Leydig cell insufficiency. *J Clin Oncol* 1999;17:1493-98.
12. Byrne J, Fears T, Gail M. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:788-93.
13. Lower E, Blau R, Gazder P. The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:949-54.
14. O'connell M, McClure N, Lewis S. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. *Human Reproduction* 2002;17:704-9.
15. Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Human Reproduction* 1998;13:660-3.