

# Preservação de Fertilidade

## Fertility Preservation

Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

### RESUMO

Com a evolução dos recursos terapêuticos e o aumento das taxas de sobrevida dos pacientes oncológicos, as repercussões tardias destas terapias, que antes eram infreqüentes, hoje assumem um papel importante quando se fala em qualidade de vida. Dentre estas complicações tardias está a perda da função ovariana. Segundo as recomendações da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (American Society of Clinical Oncology) recentemente publicadas, os métodos comprovadamente eficazes para preservação da fertilidade feminina disponíveis hoje são: o congelamento de embriões, a cirurgia ginecológica conservadora e a ooforopexia para os casos de radioterapia localizada. Todas as demais técnicas existentes, tais como a supressão ovariana medicamentosa e a criopreservação de tecido ovariano e de oócitos, embora apresentem resultados promissores, ainda são consideradas experimentais. A escolha da melhor técnica para preservação de fertilidade aplicável em cada caso vai depender da idade da paciente, do tipo de tratamento, da existência ou não de parceiro com quem deseje constituir prole, do tempo disponível até o início da quimioterapia e do potencial do câncer em produzir metástase ovariana. Neste artigo as técnicas disponíveis e experimentais para a preservação da fertilidade são revisadas e discutidas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Falência ovariana prematura; Criopreservação; Quimioterapia; Radioterapia; Infertilidade

---

### ABSTRACT

As therapeutic approaches for oncologic diseases are being improved and an increase in the survival rates are being achieved, long-term complications of these therapies, initially infrequent, assume these days an important place when considering life quality. Among the long term repercussions appears the premature ovarian failure. According to the recommendations of the American Society of Clinical Oncology recently published, the only procedures available nowadays considered to be effective for female fertility preservation are: embryo cryopreservation, conservative gynecological surgery and oophoropexy in cases of local radiotherapy. All the other proposed techniques, such as: ovarian suppression and oocyte and ovarian tissue cryopreservation, although present promising results, are still considered as experimental options. The best choice for fertility preservation in each specific case depends on patient's age, type of treatment, existence of a partner, time available until chemo- or radiotherapy beginning, and the ovarian metastatic potential of the tumor. In the present manuscript, the available and experimental techniques for fertility preservation are revised and discussed.

**KEYWORDS:** Premature ovarian failure; Cryopreservation; Chemotherapy; Radiotherapy; Infertility

---

Médica Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia (Setor de Endocrinologia e Reprodução Humana do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - USP - Ribeirão Preto - (SP), Brasil.

Correspondência: Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva

Av. Bandeirantes, 3900 - 8º andar - 14049-900, Ribeirão Preto - SP - Telefone.: (16) 3602-2817; Fax: (16) 3633-0946 - e-mail: anasars@convex.com.br

Não há conflito de interesses

Recebido em: 3/8/2006

Aceito com modificações em: 23/8/2006

## Introdução

Segundo dados do National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results, mais de meio milhão de casos novos de câncer em mulheres são diagnosticados a cada ano nos EUA, com uma taxa global de sobrevida em 5 anos de 52%, variando de 4 a 96% de acordo com a localização da neoplasia<sup>1</sup>. Com a evolução dos recursos terapêuticos e, portanto, o aumento das taxas de sobrevida destes pacientes, as repercussões tardias destas terapias, que antes eram infreqüentes, hoje assumem um papel importante quando se fala em qualidade de vida de pacientes sobreviventes de patologia oncológica.

Dentre as complicações tardias apresentadas por estas pacientes está a perda de função ovariana, havendo relação direta com o tipo e a dose da droga ou da irradiação utilizada, o tempo de tratamento, a via de administração, a doença em tratamento, a presença de tratamento prévio para infertilidade, o sexo e a idade do paciente no momento da quimioterapia<sup>2,3</sup>. Em casos de transplante de medula óssea a falência ovariana prematura acomete praticamente todas as pacientes imediatamente após o transplante, porém cerca de um terço delas recupera a função gonadal após um período de até 2 anos. O restabelecimento da atividade ovariana está relacionado à idade da paciente no momento do tratamento, e não costuma ocorrer em pacientes que receberam irradiação de corpo inteiro (total body irradiation)<sup>4</sup>. Além da falência ovariana a radioterapia pode prejudicar a vascularização e o desenvolvimento uterino (este último dependendo da idade da paciente no momento da irradiação)<sup>5</sup>, levando a um aumento da incidência de aborto, perda gestacional de segundo trimestre, parto pré-termo e baixo peso ao nascimento<sup>6</sup>. Também foi observado por Meiorow<sup>7</sup> um aumento na incidência de anomalias congênitas em animais, secundário a alterações oocitárias durante a fase de exposição a agentes quimioterápicos. Contudo, estes dados não são corroborados por Li et al.<sup>8</sup>, que não verificaram aumento na ocorrência de tumores malignos e nem de malformações em filhos nascidos de sobreviventes de alguma doença oncológica tratados durante a infância. Não há relatos de dano uterino associado à quimioterapia<sup>6</sup>.

Outras conseqüências tardias da terapia oncológica, diretamente relacionadas à função ovariana da paciente, são as disfunções sexuais. Em um estudo realizado com pacientes tratadas de algum tipo de câncer ginecológico com falência ovariana pós-quimioterapia, 67% das pacientes apresentavam insatisfação sexual, 62% com dispareunia de penetração e 56% com diminuição de

libido<sup>9</sup>. Qual o grau de influência do fator infertilidade neste quadro não está bem definido, mas certamente existe um papel da deficiência estrogênica nestas queixas.

Nos últimos anos a preocupação com a qualidade de vida após o tratamento para câncer impulsionou as investigações no sentido de prevenir, ou ao menos minimizar, o dano gonadal em pacientes com doenças oncológicas. Segundo as recomendações da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (American Society of Clinical Oncology) recentemente publicadas, os métodos comprovadamente eficazes para preservação da fertilidade feminina disponíveis hoje são: o congelamento de embriões, a cirurgia ginecológica conservadora e a ooforopexia para os casos de radioterapia localizada. Todas as demais técnicas existentes, tais como a supressão ovariana medicamentosa e a criopreservação de tecido ovariano e de oócitos, embora apresentem resultados promissores, ainda são consideradas experimentais<sup>3</sup>. A escolha da melhor técnica para preservação de fertilidade aplicável em cada caso vai depender da idade da paciente, do tipo de tratamento, da existência ou não de parceiro com quem deseje constituir prole, do tempo disponível até o início da quimioterapia e do potencial do câncer em produzir metástase ovariana<sup>10</sup> (Tabela 1).

Neste artigo as técnicas disponíveis e experimentais para a preservação da fertilidade são revisadas e discutidas.

## Criopreservação

Os procedimentos de congelamento atualmente propostos para preservação da fertilidade feminina são os de embriões, de oócitos e de tecido ovariano. O processo de congelamento pode trazer implicações para a viabilidade do material a ser conservado. Variações térmicas muito abruptas podem interferir no transporte de água através da membrana celular e propiciar a formação de cristais de gelo e depósitos de sais no interior da célula<sup>11</sup>. Também as diferenças de pressão osmótica entre o ambiente intra e o extracelular podem levar à mudança de volume no oócito, com conseqüente dano na membrana plasmática e nas organelas<sup>12</sup>. Além disso, também tem sido demonstrado que o congelamento pode danificar o citoesqueleto dos folículos antrais, com prejuízo no tráfego de moléculas e organelas no processo de divisão celular<sup>13</sup>. A fase de reexpansão (ou descongelamento) do tecido também pode ser deletéria se o meio externo não for adequado<sup>14</sup>.

Para diminuir os danos teciduais e celulares secundários ao congelamento é necessária a utilização de crioprotetores<sup>15</sup>, que são agentes

Tabela 1 - Opções de técnicas para preservação da fertilidade feminina.

Técnica de preservação de fertilidade	Descrição do procedimento	Vantagens	Desvantagens
Criopreservação de embriões (P)	Indução de ovulação, seguida de captação de oócitos, fertilização <i>in vitro</i> e transferência de embriões	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atualmente disponível em qualquer centro de reprodução assistida, com boas taxas de gestação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requer adiamento do início da quimioterapia por 2 a 6 semanas</li> <li>• A captação é um procedimento invasivo</li> <li>• Exige a existência de um parceiro ou aceitação de doação de sêmen</li> <li>• Alto custo</li> <li>• Número limitado de embriões congelados</li> <li>• Implicações éticas em caso de morte da paciente</li> </ul>
Ooforopexia (P)	Remoção cirúrgica dos ovários do campo de irradiação, mantendo a vascularização	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Internação curta</li> <li>• Facilidade técnica, sendo passível de realização sem a necessidade de um centro especializado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimento cirúrgico</li> <li>• Deve ser realizado imediatamente antes da Rtx, para evitar retorno dos ovários para a posição original</li> <li>• Pode haver necessidade de FIV posteriormente</li> </ul>
Cirurgias ginecológicas conservadoras (P)	Ressecção do mínimo possível de tecido durante a cirurgia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não constitui tratamento adicional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exige habilidade técnica do cirurgião para que seja feita ressecção completa do tumor</li> </ul>
Congelamento de oócitos (I)	Indução de ovulação, seguida de captação de oócitos, seguida de congelamento dos mesmos, para utilização posterior em técnicas de RA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode-se congelar grande número de oócitos</li> <li>• Menores implicações jurídicas em comparação com congelamento de embriões em caso de morte da paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requer adiamento do início da quimioterapia por 2 a 6 semanas</li> <li>• A captação é um procedimento invasivo</li> <li>• Alto custo</li> </ul>
Congelamento de tecido ovariano (I)	Congelamento de um fragmento de tecido ovariano para reimplante após término do tratamento oncológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilidade de restabelecer função ovariana completa (fertilidade e esteroidogênese)</li> <li>• Possibilidade de gestação espontânea</li> <li>• Permite mais de uma gestação ao longo da vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inviabilidade de reimplante em casos de alto risco para metástase ovariana</li> <li>• Trata-se de um procedimento cirúrgico para remoção do tecido e outro para o reimplante</li> <li>• Risco de isquemia do tecido após o reimplante</li> </ul>
Supressão ovariana química (GnRHa) (I)	Uso de medicações hormonais para proteção de tecido ovariano durante a quimio e/ou radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há necessidade de procedimento cirúrgico</li> <li>• Não há necessidade de adiamento do início do tratamento oncológico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de uso de medicação durante e, eventualmente, após a quimioterapia</li> <li>• Alto custo</li> </ul>

(P) = Padronizada (técnica disponível na prática); (I) = investigação (ainda em fase experimental ou na forma de relatos de casos); Rtx = FIV = fertilização *in vitro*; RA = reprodução assistida.

com alta solubilidade em água e baixa toxicidade, que impedem a formação de cristais de gelo no interior das células submetidas ao processo. Os mais amplamente usados são o dimetilsulfóxido, o 1,2-propanediol, o etilenoglicol, o glicerol e a sacarose<sup>16</sup>. Apesar da função imprescindível dos crioprotetores, estas mesmas substâncias também

possuem alguma toxicidade; a minimização deste efeito tóxico pode ser conseguida pela redução do tempo de exposição a estas substâncias, uma vez que têm capacidade de rápida penetração a temperaturas bastante baixas<sup>15</sup>.

Existe uma variedade de técnicas propostas para os processos de congelamento, não haven-

do consenso a respeito de qual a melhor, visto que depende da experiência de cada serviço e do material a ser congelado. A vitrificação consiste no congelamento rápido, partindo de uma temperatura positiva próxima a zero e submergindo a amostra diretamente em nitrogênio líquido a uma temperatura de  $-196^{\circ}\text{C}$ . Mas o congelamento também pode ser feito por resfriamento lento, em rampa ( $0,1-0,3^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ), utilizando-se equipamentos adequados, que permitem programar a velocidade da perda de temperatura, que será específica para cada tipo de célula ou tecido. A vantagem da primeira é a rapidez do procedimento, além de não haver necessidade do equipamento de congelamento em rampa, porém torna-se necessária a exposição a concentrações maiores de crioprotetores.

## Criopreservação de embriões

A realização de indução de ovulação para procedimentos de reprodução assistida e posterior congelamento dos embriões obtidos já é prática freqüente nos centros de reprodução humana. As taxas de implantação e de gestação clínica obtidas com esta técnica giram em torno de 14 e 10% por embrião transferido, respectivamente, tanto em ciclos naturais como em ciclos onde o preparo endometrial é induzido<sup>17</sup>, sendo que normalmente a sobrevivência do embrião no processo de congelamento-descongelamento é de 70-80%<sup>18</sup>. O potencial de implantação de embriões congelados em estádios iniciais do desenvolvimento (dias 2 e 3) está diretamente relacionado à taxa de sobrevivência dos blastômeros<sup>19</sup>, ou seja, embriões intactos após os processos de congelamento e reexpansão têm o mesmo potencial de implantação de embriões frescos. É a perda de blastômeros nestes processos que diminui este potencial<sup>18</sup>. Além disso, a qualidade do embrião no momento do congelamento, a técnica de congelamento e descongelamento empregada, o tempo de congelamento e a causa de infertilidade do casal podem influenciar no sucesso deste tipo de procedimento.

A hiperestimulação ovariana é feita com gonadotrofinas exógenas, com finalidade de recrutamento folicular múltiplo. Uma vez maduros estes folículos são puncionados, sob anestesia, para captação dos oócitos neles contidos e procede-se à fertilização por técnicas de fertilização *in vitro* ou de injeção intracitoplasmática de espermatozóide. Os embriões formados são submetidos ao processo de congelamento ao invés de transferidos para a cavidade uterina. A transferência será postergada para depois do término do tratamento oncológico,

quando a paciente estiver curada da patologia de base. O número de embriões congelados dependerá da resposta apresentada pela paciente à indução de ovulação, o que dependerá da idade da paciente, do esquema e da dose de gonadotrofinas utilizadas na indução, da qualidade do sêmen e da qualidade técnica do laboratório que realiza o procedimento.

Atualmente a técnica de congelamento de embriões mais amplamente empregada tem sido o congelamento lento em rampa, utilizando o 1,2-propanediol e a sacarose como crioprotetores, principalmente para embriões de 2 e 3 dias. Esta escolha porém, depende da experiência de cada serviço e do estágio embrionário no momento do congelamento. Em casos de congelamento de blastocistos o resfriamento lento também vem sendo preferido, com taxas de sobrevivência do embrião de cerca de 80%, e 30% de gestação quando são transferidos 2 ou 3 blastocistos por ciclo<sup>20</sup>. Entretanto, resultados animadores vêm sendo demonstrados com o uso da vitrificação, estando o maior problema na fase de reexpansão do blastocisto<sup>18</sup>.

Apesar de parecer simples, o congelamento de embriões apresenta algumas limitações que dificultam sua aplicação rotineira para preservação da fertilidade em pacientes oncológicas. É o caso das mulheres que não tem parceiro e não desejam embriões oriundos da fertilização com sêmen de doador, e das pacientes portadoras de neoplasias estrogênio-dependentes, como o câncer de mama, já que há a necessidade de indução de ovulação com conseqüente hipersecreção de estradiol. Nestes casos, alguns autores sugerem que a associação de letrozole (inibidor da aromatase) ou tamoxifeno ao esquema de indução permite o uso de menores doses de FSH, com boa resposta ovariana e, no caso do letrozole, pico mais baixo de estradiol, sem aumentar os riscos de recidiva da neoplasia mamária<sup>21</sup>. Como há necessidade de estimulação da ovulação com o uso de gonadotrofinas exógenas, torna-se inviável, do ponto de vista prático, aplicá-la em pacientes pré-púberes, cujas gônadas ainda não estão sob controle do eixo hipotálamo-hipófise, e em pacientes portadoras de neoplasias malignas que necessitem de abordagem imediata, para as quais o tempo necessário para indução da ovulação postergaria o início do tratamento. Daí a necessidade de desenvolvermos novas opções, para suprir a necessidade das pacientes excluídas desta opção terapêutica.

## Criopreservação de oócitos

O congelamento de oócito, embora promissor, ainda se encontra dentre as opções em fase

de investigação. Embora a literatura apresente altas taxas de recuperação de oócitos viáveis após o congelamento e a reexpansão (cerca de 85%), as taxas de nascimento por oócito reexpandido continuam baixas e giram em torno de 2%, com taxas de gestação clínica (pelo menos 1 saco gestacional visível à ultra-sonografia) e de nascimento por ciclo realizado com oócitos congelados-reexpandidos de 23,9 e 19,1%, respectivamente, enquanto que com oócitos frescos estas taxas são de 54,1 e 32,9% ( $p < 0,0001$  para os dois parâmetros). Estes dados foram apresentados em uma meta-análise realizada por Oktay et al.<sup>22</sup>, avaliando artigos publicados sobre o tema até junho de 2005.

A maior vantagem do congelamento de oócitos é que independe de parceiros; todavia, da mesma maneira que no congelamento de embriões, requer adiamento do tratamento da doença oncológica, o que nem sempre é possível. Além disso, tem a mesma limitação nos casos de tumores estrogênio-dependentes. O procedimento inicial segue exatamente o mesmo preparo que para o congelamento de embriões até a captação de oócitos, quando então os oócitos maduros (em metáfase II), ao invés de serem fertilizados, são criopreservados. A influência da remoção do cúmulo pré-congelamento não está definida, havendo muita controvérsia a este respeito.

O congelamento de oócito vem sendo feito preferencialmente por resfriamento lento, porém no último ano a técnica de vitrificação tem sido aplicada com bons resultados, estando associada a taxas de fertilização, implantação e gravidez clínica por oócito vitrificado de 75,4; 20,5 e 6%, respectivamente (quando considerados trabalhos publicados a partir de junho de 2005 até março de 2006). Porém, o emprego da vitrificação para o congelamento de oócitos ainda é considerado como em fase de experimentação e mais estudos são necessários para avaliar a segurança do seu uso<sup>22</sup>.

A opção por congelamento de oócito como técnica de preservação de fertilidade em pacientes oncológicas pré-quimioterapia é válida, porém esbarra na limitação do número de oócitos que se pode conservar. Ainda que a paciente seja submetida à indução de ovulação previamente à quimioterapia, o número de oócitos maduros captados disponíveis para criopreservação é pequeno (geralmente menor que 20). Com taxas de gestação por oócito preservado de cerca de 2%, podemos dizer que a chance de gravidez para estas pacientes é baixa, considerando-se o que se tem disponível hoje. Além disso, a conservação de oócitos busca a manutenção da função reprodutiva, mas não da função hormonal da paciente, uma vez que não restabelece a esteroidogênese.

## Criopreservação de tecido ovariano

O congelamento de tecido cortical ovariano surge como uma possibilidade de preservar não só a função reprodutiva da paciente, mas também a capacidade de produção endógena de esteróides sexuais, evitando a necessidade de terapia de reposição hormonal posterior e, portanto, melhorando a qualidade de vida destas pacientes a mais longo prazo.

O restabelecimento de função ovariana pós-reimplante de tecido ovariano congelado-descongelado já foi descrito por alguns autores<sup>23-25</sup>, inclusive com nascimento de criança sadia após falência ovariana pós-quimioterapia comprovada, seja por gestação espontânea<sup>26,27</sup> ou por técnicas de reprodução assistida<sup>28</sup>. A conservação do tecido em si a partir de técnicas de congelamento não é tão complicada. Hoje já existem protocolos sugeridos por alguns serviços, com recuperação de cerca de 60-70% da população de folículos primordiais, com viabilidade preservada, a partir do tecido congelado<sup>29</sup>. A maior dificuldade está no período pós-reimplante imediato, quando o risco de isquemia é maior e conseqüentemente há perda folicular irreversível<sup>30</sup>. Por isso a técnica de reimplante adotada parece ser o ponto principal, e alguns autores sugerem o uso de tiras de córtex reimplantados sobre o ovário atrofico<sup>23</sup>, outros sugerem implantação subperitoneal na fossa ovárica através da criação de "bolsão"<sup>25,26,31</sup>, ou ainda do córtex ovariano inteiro sobre a medula residual<sup>32</sup>. Todos apresentam bons resultados, porém com pequenas casuísticas.

A maior preocupação quanto ao uso desta técnica é a possibilidade de que o tecido criopreservado contenha células tumorais que possam levar à reincidência da patologia de base. Kim et al.<sup>33</sup> apresentaram resultados animadores ao verificarem que, após o xenotransplante de tecido ovariano congelado-descongelado de portadoras de linfoma Hodgkin e não-Hodgkin em ratos imunossuprimidos, não foi detectada a presença de tumor em nenhum dos camundongos implantados. Em contrapartida, 3 dos 5 animais que receberam implante de um fragmento de linfonodo acometido desenvolveram linfoma (controle positivo). Nos casos de câncer de mama a incidência global de acometimento ovariano verificado em autopsias é de cerca de 11%, mas se o estágio clínico e radiológico da doença for II ou menos, a probabilidade de comprometimento ovariano é mínima<sup>34</sup>. Assim, é necessário selecionar bem os casos candidatos a reimplante de tecido ovariano criopreservado.

Para aqueles casos para os quais há contra-indicação ao reimplante pelo risco de recidiva existem algumas propostas. Alguns autores sugerem o

xenotransplante, que seria a implantação de tecido ovariano humano em animais de experimentação para crescimento folicular *in vivo*, com captação de oócitos e posterior aplicação de técnicas de reprodução assistida<sup>35,36</sup>. No entanto, do ponto de vista ético e prático sua aplicação é bastante controversa. De qualquer maneira não haveria a exposição ao risco de reimplantar células malignas. Outra possibilidade é o isolamento de folículos primordiais a partir do tecido congelado-descongelado, utilizando-se técnicas de digestão enzimática<sup>37,38</sup> ou por dissecação mecânica<sup>39,40</sup>, seguido de cultivo para maturação *in vitro*. As técnicas atualmente propostas para maturação *in vitro* (MIV) de folículos, e que vêm obtendo sucesso nos centros de reprodução assistida, partem de folículos imaturos, mas já em estágio de desenvolvimento mais avançado, ou de folículos antrais visualizados ao ultra-som e captados sem estimulação de ovulação prévia ou com baixas doses de gonadotrofinas<sup>41,42</sup>. Nos casos de tecido ovariano congelado a MIV teria que partir de folículos primordiais, inativos e não dependentes de gonadotrofinas, portanto ativá-los e maturá-los tem sido o grande desafio. Existem descrições bem sucedidas de MIV a partir de folículos primordiais em animais<sup>43,44</sup>, mas em humanos ainda não foi possível obter embriões<sup>45</sup>.

## Ooforopexia

A ooforopexia consiste na transposição cirúrgica dos ovários para fora do campo de irradiação, porém conservando seu pedículo vascular. Tem indicação em casos de radioterapia pélvica localizada, geralmente em casos de tumores de colo em estádios iniciais e linfomas. Pode ser realizado por técnica laparoscópica ou laparotômica, e a cirurgia deve ser realizada próxima à data do início da radioterapia para evitar o risco de reposicionamento dos ovários à sua posição original<sup>46</sup>. Muita atenção deve ser dada às condições da vascularização do ovário após a fixação ovariana, corrigindo eventuais acotovelamentos ou estiramentos das artérias nutrizas e conseqüente interrupção do fluxo sanguíneo local.

A taxa de sucesso varia de 50 a 100%, na dependência da dose de irradiação recebida e da idade da paciente<sup>3,47</sup>. Pacientes com mais de 40 anos costumam evoluir para falência ovariana mesmo com a transposição ovariana prévia à radioterapia<sup>47</sup>.

## Supressão ovariana medicamentosa

A baixa incidência de perda da função gonadal em crianças submetidas à quimioterapia ainda em período pré-puberal levantou a hipótese de que o

repouso ovariano talvez diminuísse a ação tóxica das drogas quimioterápicas sobre o ovário. Assim, foram propostas algumas formas de supressão ovariana na tentativa de minimizar o dano gonadal e preservar a fertilidade destas pacientes.

Dentre as opções propostas com esta finalidade estão os contraceptivos hormonais combinados<sup>2</sup>, aqueles com progesterona exclusiva<sup>48</sup> e os análogos do GnRH<sup>49</sup>. Os contraceptivos não foram eficazes em diminuir a incidência de falência ovariana<sup>2,48</sup>, provavelmente porque o efeito supressor dos contraceptivos não promove bloqueio completo do eixo hipotálamo-hipofisário, havendo recrutamento folicular no ovário sem dominância folicular e ovulação<sup>50</sup>. Um *trial* randomizado em fase II com contraceptivos durante a quimioterapia vem sendo desenvolvido com finalidade de reavaliar estes dados<sup>3</sup>. Já os análogos do GnRH têm seus resultados controversos. Blummenfeld et al.<sup>49</sup> encorajam a utilização desta droga após encontrarem redução de 61 (11/18) para 6,7% (15/16) na incidência de falência ovariana no grupo de pacientes que receberam o análogo simultaneamente à quimioterapia comparado com pacientes que não receberam a droga; entretanto, estes dados não foram confirmados por nenhum outro autor, nem em estudos retrospectivos, nem em trabalhos prospectivos de pequena casuística<sup>3</sup>. Atualmente em nosso serviço o acetato de leuprolide vem sendo utilizado rotineiramente durante a quimioterapia em pacientes com cânceres hematológicos, com finalidade de produzir amenorréia e evitar o sangramento menstrual, que costuma ser abundante devido à plaquetopenia secundária à quimioterapia. A reserva ovariana destas pacientes está sendo avaliada e comparada com pacientes que receberam quimioterapia sem o análogo adjuvante. Outros dois *trials* estão sendo conduzidos por grupos no exterior para avaliar o efeito dos análogos do GnRH como quimioprotetores ovarianos<sup>3</sup>.

## Considerações finais

A preocupação com o futuro reprodutivo de pacientes que serão submetidos a tratamentos oncológicos, como rádio e quimioterapia, merece cada vez mais espaço quando pensamos na abordagem do paciente com câncer. A qualidade de vida a longo prazo deve ser sempre considerada, pois cada vez mais aumentam as taxas e o tempo de sobrevivência destes pacientes, evidenciando as repercussões tardias, que na maioria das vezes são relegadas a um segundo plano no momento do diagnóstico da doença de base.

Atualmente, poucas são as técnicas que podem ser oferecidas de maneira concreta para estas pacientes, porém mesmo as técnicas em fase de

experimentação devem estar disponíveis. O tecido ou célula congelado hoje, somente terá sua utilidade depois de vários anos, após um período de segurança livre da doença. Provavelmente durante este período ocorrerão avanços na qualidade técnica dos procedimentos, com aumento das taxas de sucesso. Entretanto, se não houver material criopreservado e a falência da gônada já estiver

instituída, só será possível oferecer ou a reposição hormonal ou a doação de gametas.

É compreensível que o foco principal deve ser a terapia oncológica, mas a possibilidade de oferecer uma opção preventiva de infertilidade futura precisa ser lembrada, para que a paciente tenha a liberdade de escolher, sabendo quais são seus riscos e suas opções.

## Referências

1. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1992. *CA Cancer J Clin.* 1992;42(1):19-38.
2. 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(1):151-5.
3. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerly K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2917-31.
4. Schimmer AD, Quatermain M, Imrie K, Ali V, McCrae J, Stewart AK, et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2359-63.
5. Holm K, Nysom K, Brocks V, Hertz H, Jacobsen N, Muller J. Ultrasound B-mode changes in the uterus and ovaries and Doppler changes in the uterus after total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(3):259-63.
6. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):64-8.
7. Meirov D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;169(1-2):123-31.
8. Li FP, Fine W, Jaffe N, Holmes GE, Holmes FF. Offspring of patients treated for cancer in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 1979;62(5):1193-7.
9. Carter J, Rowland K, Chi D, Brown C, Abu-Rustum N, Castiel M, et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol.* 2005;97(1):90-5.
10. Roberts JE, Oktay K. Fertility preservation: a comprehensive approach to the young woman with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):57-9.
11. Mazur P. Kinetics of water loss from cells at sub-zero temperatures and the likelihood of intracellular freezing. *J Gen Physiol.* 1963;47:347-69.
12. Hotamisligil S, Toner M, Powers RD. Changes in membrane integrity, cytoskeletal structure, and developmental potential of murine oocytes after vitrification in ethylene glycol. *Biol Reprod.* 1996;55(1):161-8.
13. Vincent C, Johnson MH. Cooling, cryoprotectants, and the cytoskeleton of the mammalian oocyte. *Oxf Rev Reprod Biol.* 1992;14:73-100.
14. Pegg DE, Diaper MP. On the mechanism of injury to slowly frozen erythrocytes. *Biophys J.* 1988;54(3):471-88.
15. Kim SS, Battaglia DE, Soules MR. The future of human ovarian cryopreservation and transplantation: fertility and beyond. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1049-56.
16. Arnon J, Meirov D, Lewis-Roness H, Ornoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum Reprod Update.* 2001;7(4):394-403.
17. Gelbaya TA, Nardo LG, Hunter HR, Fitzgerald CT, Horne G, Pease EE, et al. Cryopreserved-thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: a retrospective study. *Fertil Steril.* 2006;85(3):603-9.
18. Michelmann HW, Nayadu P. Cryopreservation of human embryos. *Cell Tissue Bank.* 2006;7(2):135-41.
19. Edgar DH, Bourne H, Speirs AL, McBain JC. A quantitative analysis of the impact of cryopreservation on the implantation potential of human early cleavage stage embryos. *Hum Reprod.* 2000;15(1):175-9.
20. Langley MT, Marek DM, Gardner DK, Doody KM, Doody KJ. Extended embryo culture in human assisted reproduction treatments. *Hum Reprod.* 2000;16(5):902-8.
21. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4347-53.
22. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocytes cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006;86(1):70-80.
23. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 2001;357(9263):1172-5.
24. Oktay K, Aydin BA, Karlikaya G. A technique for laparoscopic transplantation of frozen-banked ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1212-6.
25. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Restoration of ovarian function after

- orthotopic (intraovarian and periovarian) transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a woman treated by bone marrow transplantation for sickle cell anaemia: case report. *Hum Reprod.* 2006;21(1):183-8.
26. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;364(9443):1405-10.
  27. Demeester I, Simon P, Buxant F, Robin V, Fernandez-Aguilar S, Centner J, et al. Ovarian function and spontaneous pregnancy after combined heterotopic and orthotopic cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient previously treated with bone marrow transplantation: case report. *Hum Reprod.* 2006;21(8):2010-4.
  28. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2005;353(3):318-21.
  29. Yeoman RR, Wolf DP, Lee DM. Coculture of monkey ovarian tissue increases survival after vitrification and slow-rate freezing. *Fertil Steril.* 2005;83 Suppl 1:1248-54.
  30. Newton H, Aubard Y, Rutherford A, Sharma V, Gosden R. Low temperature storage and grafting of human ovarian tissue. *Hum Reprod.* 1996;11(7):1487-91.
  31. Schmidt KL, Andersen CY, Loft A, Byskov AG, Ernst E, Andersen AN. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod.* 2005;20(12):3539-46.
  32. Sanchez M, Alama P, Rosa e Silva AC, Gadea B, Soares SR, Simon C, et al. Fresh human orthotopic ovarian cortex transplantation: short and long-term results. *Hum Reprod.* In press 2006.
  33. Kim SS, Radford J, Harris M, Varley J, Rutherford AJ, Lieberman B, et al. Ovarian tissue harvested from lymphoma patients to preserve fertility may be safe for autotransplantation. *Hum Reprod.* 2001;16(10):2056-60.
  34. Oktay K, Buyuk E. Ovarian transplantation in humans: indications, techniques and the risk of re-seeding cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113 Suppl 1:S45-7.
  35. Weissman A, Gotlieb L, Colgan T, Jurisicova A, Greenblatt EM, Casper RF. Preliminary experience with subcutaneous human ovarian cortex transplantation in the NOD-SCID mouse. *Biol Reprod.* 1999;60(6):1462-7.
  36. Kim SS, Soules MR, Battaglia DE. Follicular development, ovulation, and corpus luteum formation in cryopreserved human ovarian tissue after xenotransplantation. *Fertil Steril.* 2002;78(1):77-82.
  37. Abir R, Roizman P, Fisch B, Nitke S, Okon E, Orvieto R, et al. Pilot study of isolated early human follicles cultured in collagen gels for 24 hours. *Hum Reprod.* 1999;14(5):1299-301.
  38. Dolmans MM, Michaux N, Camboni A, Martinez-Madrid B, Van Langendonck A, Nottola SA, et al. Evaluation of Liberase, a purified enzyme blend, for the isolation of human primordial and primary ovarian follicles. *Hum Reprod.* 2006;21(2):413-20.
  39. Cecconi S, Capacchietti G, Russo V, Berardinelli P, Mattioli M, Barboni B. In vitro growth of preantral follicles isolated from cryopreserved ovine ovarian tissue. *Biol Reprod.* 2004;70(1):12-7.
  40. Lenie S, Cortvrindt R, Adriaenssens T, Smitz J. A reproducible two-step culture system for isolated primary mouse ovarian follicles as single functional units. *Biol Reprod.* 2004;71(5):1730-8.
  41. Mikkelsen AL, Smith SD, Lindenberg S. In-vitro maturation of human oocytes from regularly menstruating women may be successful without follicle stimulating hormone priming. *Hum Reprod.* 1999;14(7):1847-51.
  42. Chian RC, Buckett WM, Abdul Jalil AK, Son WY, Sylvestre C, Rao D, et al. Natural-cycle in vitro fertilization combined with in vitro maturation of immature oocytes is a potential approach in infertility treatment. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1675-8.
  43. Eppig JJ, O'Brien MJ. Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles. *Biol Reprod.* 1996;54(1):197-207.
  44. O'Brien MJ, Pendola JK, Eppig JJ. A revised protocol for in vitro development of mouse oocytes from primordial follicles dramatically improves their developmental competence. *Biol Reprod.* 2003;68(5):1682-6.
  45. Abir R, Nitke S, Ben-Haroush A, Fisch B. In vitro maturation of human primordial ovarian follicles: clinical significance, progress in mammals, and methods for growth evaluation. *Histol Histopathol.* 2006;21(8):887-98.
  46. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophorectomy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer.* 1999;86(10):2138-42.
  47. Clough KB, Goffinet F, Labib A, Renolleau C, Campana F, de la Rochefordiere A, et al. Laparoscopic unilateral ovarian transposition prior to irradiation: prospective study of 20 cases. *Cancer.* 1996;77(12):2638-45.
  48. Familiari G, Caggiati A, Nottola SA, Ermini M, Di Benedetto MR, Motta PM. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Hum Reprod.* 1993;8(12):2080-7.
  49. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod.* 1996;11(8):1620-6.
  50. Killick SR, Eyong E, Elstein M. Ovarian follicular development in oral contraceptive cycles. *Fertil Steril.* 1987;48(3):409-13.