



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

LUÍSA CARRINGTON QUEIRÓ

***PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM
MULHERES COM CANCRO DA MAMA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GENÉTICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTORA ANA TERESA DE ALMEIDA SANTOS**

MARÇO/2012

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à Professora Ana Teresa Moreira de Almeida Santos que orientou e acompanhou o meu trabalho. O seu interesse e constante disponibilidade foram indispensáveis e o seu rigor científico foi um grande estímulo para que, também eu, procurasse sempre saber mais e fazer melhor.

Agradeço também à minha família, pelo enorme apoio e ânimo que me dão sempre e ao António, pela companhia no trabalho e pela ajuda cuidada na revisão.

ÍNDICE

Resumo.....	iii
Abstract	v
Abreviaturas	vii
1. Introdução	1
1.1. O cancro da mama em idade reprodutiva.....	1
1.2. Classificação e Tratamento	2
1.3. Prognóstico e fertilidade.....	7
2. O tratamento do cancro da mama enquanto ameaça à fertilidade	10
2.1. Regimes de quimioterapia utilizados no cancro da mama	11
2.2. Mecanismo de agressão.....	14
3. A fertilidade após cancro da mama.....	18
3.1. Protocolos de estimulação ovárica no cancro da mama	19
3.2. Gravidez e prognóstico – um benefício?.....	24
4. Preservação da fertilidade	28
4.1. Perspectivas actuais	28
4.2. Supressão ovárica	30
4.3. Criopreservação de embriões	36
4.4. Criopreservação de ovócitos	37
4.5. Criopreservação de tecido ovárico	40
5. Conclusão.....	53
6. Bibliografia	57

RESUMO

O cancro da mama é a neoplasia mais comum na mulher, tendo uma incidência não desprezável em mulheres jovens. O seu diagnóstico precoce e tratamento imediato têm melhorado significativamente a sobrevida e permitido uma sobrevivência livre de doença.

A abordagem terapêutica do cancro da mama inclui, frequentemente, quimioterapia com agentes citotóxicos que, embora contribuam para a grande taxa de sobrevivência, têm efeitos nocivos a nível gonadal e podem comprometer a capacidade reprodutiva das doentes.

A questão da fertilidade reveste-se de grande importância em mulheres que ainda não tenham constituído família ou não tenham terminado o seu projecto familiar. Assim, no decurso do tratamento de uma doente em idade reprodutiva, devem ser dadas a conhecer as opções de preservação da fertilidade disponíveis numa fase inicial do planeamento do processo terapêutico, de forma a que a doente possa fazer uma escolha informada.

As opções disponíveis, num contexto de cancro da mama, são a criopreservação de embriões, a criopreservação de ovócitos, a criopreservação de tecido ovárico e a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovário.

Os tumores da mama são frequentemente hormonodependentes, pelo que é necessário avaliar cuidadosamente as consequências de uma estimulação ovárica. Deve ser tido em consideração o modo como essa estimulação é levada a cabo uma vez que a mesma poderá sujeitar o organismo a concentrações séricas elevadas de estradiol (tal como acontece nas estimulações classicamente utilizadas em técnicas de Procriação Medicamente Assistida).

Outras questões devem ainda ser colocadas, designadamente quais serão os efeitos de uma gravidez numa mulher com antecedentes de cancro da mama e que condicionantes temporais deverão ser propostas à mulher que deseje engravidar.

O principal objectivo deste trabalho é, através de uma revisão bibliográfica, sintetizar os avanços e resultados do uso das supra-referidas técnicas e apontar perspectivas de futuro numa área tão determinante para a qualidade de vida e bem-estar das mulheres com neoplasia da mama.

Palavras-chave: cancro da mama; falência ovárica prematura (FOP), preservação da fertilidade; gravidez.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common neoplasia in women, having a non-negligible incidence in young women. The early diagnosis and prompt treatment have significantly improved survival and allowed for a disease-free survival.

Breast cancer's therapeutic approach often includes chemotherapy with cytotoxic agents which, although contributing to the high rates of survival, have deleterious effects at gonadal level and may compromise the reproductive ability of patients.

The issue of fertility is of great relevance to women who have not yet formed or finished their family project. Thus, when treating a patient of childbearing age, all available options concerning fertility preservation should be explained at an early stage of treatment planning, so that the patient can make an informed choice.

The options available in the context of breast cancer, are embryo cryopreservation, oocyte cryopreservation, cryopreservation of ovarian tissue and the inhibition of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis.

Breast tumors are often hormone-dependent, making it necessary to carefully assess the consequences of ovarian stimulation. It should also be taken into account how this stimulation is carried out, considering the risk of exposure to high serum estradiol concentrations (as seen in standard stimulation in Assisted Reproductive Techniques).

Further questions should be answered, namely concerning the effects of pregnancy in women who survived breast cancer and what time constraints should be considered for women wishing to become pregnant.

The main purpose of this work is, through a literature review, to summarize the progress and results obtained from using the aforementioned techniques and point out future prospects in an area known to be so crucial to the quality of life and well-being of women with breast cancer.

Keywords: breast cancer; premature ovarian failure (POF), fertility preservation; pregnancy.

ABREVIATURAS

ER – receptores de estrogénios

PR – receptores de progesterona

HER2 – factor de crescimento epidérmico humano 2

FOP – falência ovárica prematura

GnRH – *Gonadotropin-releasing hormone*

ASCO – *American Society of Clinical Oncology*

CMF – ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoruracilo

FEC – 5-fluoruracilo, epirrubicina, ciclofosfamida

FAC – 5-fluoruracilo, doxorrubicina, ciclofosfamida

EC – epirrubicina, ciclofosfamida

AC – doxorrubicina, ciclofosfamida

AMH – *Anti-Müllerian hormone* (hormona anti-Mullériana)

FIV – fertilização *in vitro*

PMA – procriação medicamente assistida

QT – quimioterapia

S1P – esfingosina-1-fosfato

DMSO – dimetilsulfóxido

VEGF – *vascular endothelial growth factors*

TGF – *transforming growth factors*

1. INTRODUÇÃO

1.1. O cancro da mama em idade reprodutiva

O cancro da mama é a neoplasia mais frequentemente observada em mulheres nos países desenvolvidos (Hickey, et al., 2009), representando cerca de um terço de todas as neoplasias observadas em mulheres em idade reprodutiva e afectando dezenas de milhares de mulheres nessa faixa etária todos os anos (Sonmezer & Oktay, 2006). Esta neoplasia corresponde à segunda causa de morte por cancro, na mulher (LPCC 2012). A sua incidência e taxa de mortalidade geralmente aumentam com a idade (A.C.S. 2011). Em Portugal, anualmente são detectados cerca de 4500 novos casos de cancro da mama e morrem 1500 mulheres por ano com esta doença (LPCC 2012). Nos E.U.A., 25% de todas as mulheres diagnosticadas com cancro da mama são pré-menopáusicas e, destas, 15% têm menos de 45 anos. (Oktay, et al., 2005; Sonmezer & Oktay, 2006; Reh, et al., 2008). Cerca de 2,7% dos cancros da mama ocorrem em mulheres no pico da sua idade reprodutiva, ou seja, entre os 25 e os 35 anos (Hickey, et al., 2009).

Num estudo realizado por Bastos (2007) sobre a evolução da mortalidade por cancro da mama em Portugal verificou-se que, de 1955 até 1992 a mortalidade por cancro da mama aumentou cerca de 1,55% por ano. No entanto, houve uma inversão desta tendência entre 1992 e 2002, tendo a mortalidade diminuído cerca 0,2% por ano neste período. A incidência de cancro da mama, pelo contrário, tem aumentado neste mesmo período. Este aumento reflecte, em grande parte, as mudanças nos padrões reprodutivos, tais como o aumento da idade da primeira gravidez, a diminuição do número de filhos e a curta duração do aleitamento materno, reconhecidos factores de risco para cancro da mama. Além disso, o uso alargado do rastreio por mamografia também poderá ter sido responsável pelo aumento dos valores totais, visto

que os tumores passaram a ser detectados em fases muito mais precoces (Dellapasqua, et al., 2005; Bastos J., 2007; A.C.S. 2011). O declínio na taxa de mortalidade tem sido mais evidente em mulheres com menos de 50 anos (Sonmezer & Oktay, 2006; Sánchez-Serrano, et al., 2009). Esta diminuição da mortalidade, assim como o aumento da sobrevivência livre de doença, devem-se a programas de rastreio bem estruturados e muito divulgados, que terão conduzido a uma detecção mais precoce, mas também ao acesso a melhores tratamentos (Sonmezer & Oktay, 2006; Bastos J., 2007).

Segundo o Portal de Oncologia Português, 1 em cada 10 mulheres irá desenvolver cancro da mama, em algum momento da sua vida.

1.2. Classificação e Tratamento

As neoplasias da mama podem ser divididas em hormonodependentes e não hormonodependentes, conforme a sua expressão de receptores hormonais.

A *American Cancer Society* (A.C.S. 2011) afirma que “há cada vez mais evidências de que os subtipos de cancro da mama definidos por expressarem receptores de estrogénios (ER), receptores de progesterona (PR) ou receptores de factor de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) representam entidades biológicas distintas com perfis clínicos distintos”. De facto, cancros da mama ER+ e/ou PR+ estão associados a prognósticos mais favoráveis, em grande parte porque estes tumores têm uma boa resposta à terapêutica hormonal. Desta forma, mulheres portadoras de neoplasias da mama com receptores hormonais negativos têm um risco estimado de morte 1,5 a 2 vezes superior quando comparado com as neoplasias de receptores positivos. Cancros da mama que expressem receptores HER2 em excesso e triplos negativos também estão associados a prognósticos menos favoráveis (A.C.S. 2011). Em

doentes pós-menopáusicas, cerca de 60% dos cancros da mama são hormonodependentes (Hickey, et al., 2009).

O diagnóstico histológico e o estadiamento da doença segundo a classificação TNM de estadiamento de tumores são essenciais na escolha do tratamento, assim como na avaliação do prognóstico.

A grande maioria das mulheres com cancro da mama tem, na altura do diagnóstico, doença localizada na mama ou envolvendo somente os gânglios linfáticos axilares (Hickey, et al., 2009). Nesta fase, estes tumores são potencialmente curáveis e podem ser tratados com sucesso em cerca de 70% dos casos, sem evidência de doença residual nos 10 anos subsequentes ao tratamento (Schattman G.L., 2008).

As mulheres mais jovens têm maior probabilidade de ter tumores maiores, de grau mais elevado, com receptores hormonais negativos e com grande fracção proliferativa e invasão linfática e vascular, apresentando frequentemente carcinomas ductais infiltrativos, o que condiciona diferentes prognósticos (Hickey, et al., 2005).

As decisões relativas ao tratamento são tomadas pelo médico e pela doente tendo em conta o estágio e características biológicas do tumor, a idade da doente e o seu estado geral, as suas preferências e os riscos e benefícios associados a cada protocolo de tratamento (A.C.S. 2011). Na maioria dos casos, o factor mais importante, na escolha do tratamento, é o estágio da doença (LPCC 2012).

A maioria das mulheres será submetida a intervenção cirúrgica, posteriormente seguida por radioterapia, quimioterapia e/ou terapêutica hormonal, conforme o procedimento cirúrgico efectuado, o diagnóstico histológico e o estadiamento.

Os objectivos primários da intervenção cirúrgica são remover o tumor da mama e avaliar o estágio da doença. Há várias abordagens cirúrgicas possíveis: a tumorectomia, a mastectomia simples ou total e a mastectomia radical modificada. A tumorectomia é uma cirurgia conservadora em que é removida apenas a massa de tecido tumoral e uma margem de tecido normal. É sempre seguida de radioterapia. As mastectomias são abordagens mais agressivas, sendo que na simples há exérese de toda a glândula mamária e na radical modificada procede-se também ao esvaziamento ganglionar axilar homolateral (Berek, 2012).

A mastectomia é aconselhada quando há risco aumentado de recorrência loco-regional, nomeadamente em tumores grandes, multicêntricos, com grande componente intra-ductal ou invasão linfo-vascular extensa. A idade jovem (inferior a 35 anos), também é factor de risco de recorrência (Hickey, et al., 2009).

A tumorectomia e a mastectomia simples eram, habitualmente, acompanhadas por dissecação de gânglios linfáticos regionais para determinação do grau de disseminação local da doença. A presença de células neoplásicas nos gânglios é uma indicação quanto à necessidade de terapêutica subsequente (A.C.S. 2011). No entanto, esta abordagem tem vindo a mudar pois mais de 2/3 das mulheres têm gânglios axilares negativos e o esvaziamento ganglionar acarreta mais riscos, tais como linfedema. Hoje em dia recorre-se mais frequentemente à biópsia do gânglio sentinela, que permite avaliar o envolvimento ganglionar de forma minimamente invasiva e que é adequada para tumores pequenos, inferiores a 3 cm, e unifocais. Desta forma, a pesquisa do gânglio sentinela pode substituir o esvaziamento ganglionar e este só tem indicação se a biópsia for positiva (Hickey, et al., 2009; Berek, 2012).

Deve ser oferecida cirurgia reconstrutiva a todas as mulheres submetidas a mastectomia (Hickey, et al., 2009).

A radioterapia reduz significativamente a recorrência loco-regional e, conseqüentemente, a morbidade e mortalidade. Está sempre indicada quando se opta por cirurgia conservadora da mama, mas pode também estar indicada em mulheres que sejam submetidas a mastectomia e que tenham risco aumentado de recidiva local (tumores com mais de 5 cm, pelo menos 4 gânglios positivos ou invasão linfovascular extensa) (Hickey, et al., 2009; Berek, 2012). Realiza-se, habitualmente, durante 5 a 6 semanas.

A cirurgia conservadora associada a radioterapia e a mastectomia simples têm taxas de sobrevivência semelhantes quando se trata de cancro da mama em estágio I e II (localizado ou localmente avançado) (Hickey, et al., 2009; Berek, 2012; LPCC 2012).

A terapêutica sistémica adjuvante pode incluir tratamento hormonal e/ou citotóxico e quanto maior for o risco de recorrência, maior o potencial benefício desta (Hickey, et al., 2009).

A quimioterapia pode ser administrada em regime adjuvante ou neoadjuvante, ou seja, administrada depois ou antes da cirurgia, respectivamente. A terapêutica neoadjuvante é usada em tumores localmente avançados para diminuir o seu tamanho o suficiente para que seja possível a ressecção cirúrgica ou para permitir uma abordagem cirúrgica conservadora em mulheres que, de outra forma, teriam indicação para mastectomia (*downstaging*) (A.C.S. 2011; Berek, 2012).

A quimioterapia adjuvante inicia-se, geralmente, 4 a 6 semanas após a cirurgia (Oktay, et al., 2005; Schattman G.L., 2008) e tem como principal objectivo erradicar micrometástases e diminuir o risco de recorrência local e à distância (Hickey, et al., 2009). A opção pela terapêutica citotóxica depende de vários factores, como o envolvimento ganglionar, o tamanho do tumor, a histologia e a expressão de receptores hormonais (A.C.S. 2011; Berek, 2012).

A quimioterapia adjuvante prolonga a sobrevivência livre de doença e a sobrevivência global em doentes pré-menopáusicas com cancro da mama em estágio inicial, mas também pode induzir falência ovárica prematura (FOP) (Maisano, et al., 2008). De facto, a possibilidade de FOP e consequente infertilidade são as duas principais preocupações das doentes com cancro da mama que ainda não atingiram a menopausa.

Os protocolos terapêuticos mais usados e as suas consequências na fertilidade serão abordados mais detalhadamente no capítulo seguinte.

Os tratamentos hormonais utilizados como terapêutica ou quimioprevenção deverão ser escolhidos tendo em conta os receptores hormonais expressos pelo tumor em causa.

O objectivo da terapêutica hormonal é a diminuição dos níveis de estrogénios circulantes ou o bloqueio da sua acção a nível das células do tecido mamário (A.C.S. 2011). Em doentes com tumores hormonodependentes, quanto mais elevada a concentração de receptores hormonais expressos no tumor primário, maior a eficácia das terapêuticas endócrinas (Dellapasqua, et al., 2005). Os fármacos mais usados são o tamoxifeno, eficaz tanto antes como após a menopausa (Dellapasqua, et al., 2005; Berek, 2012), e os inibidores da aromatase, que podem ser usados em mulheres pós-menopáusicas ou pré-menopáusicas que tenham sido submetidas a ooforectomia ou supressão ovárica (Winer E.P., 2005). Vários estudos demonstram vantagem dos segundos em relação ao primeiro, pelo que após a menopausa os inibidores da aromatase são considerados de 1ª linha (Mouridsen H., 2003; Berek, 2012).

Em mulheres pré-menopáusicas com tumores hormonodependentes, 5 anos de tamoxifeno reduzem a taxa de mortalidade anual em 31%, independentemente da idade e de terem ou não sido submetidas a quimioterapia (Hickey, et al., 2009).

Há controvérsia quanto à utilização de análogos da GnRH (*Gonadotropin-releasing hormone*) como terapêutica adjuvante em mulheres pré-menopáusicas com tumores

hormonodependentes. Esta supressão ovárica adicional pode ter indicação em mulheres que mantenham ciclos menstruais após a quimioterapia, mesmo estando sob tamoxifeno (Recchia, et al., 2005; Sonmezer & Oktay, 2006; Hickey, et al., 2009).

O sub-tipo específico de cancro da mama denominado cancro da mama HER2 positivo (HER2+), corresponde a um aumento ou sobre-expressão do receptor HER2 existente na membrana das células tumorais. As mulheres com cancro da mama HER2+ podem ser tratadas com um anticorpo monoclonal específico que bloqueia os receptores HER2 nas células tumorais, o trastuzumab (Berek, 2012; LPCC 2012). Há evidência de um aumento da sobrevivência livre de doença e sobrevivência global com a utilização de trastuzumab a título adjuvante nas mulheres com tumores HER2+ (Hickey, et al., 2009).

1.3. Prognóstico e fertilidade

Muitas vezes, as mulheres atingidas por cancro da mama ainda não começaram ou não completaram o seu projecto familiar na altura do diagnóstico (Schattman G.L., 2008; Maltaris, et al., 2008). De facto, há uma tendência crescente para, nos países desenvolvidos, se adiar a maternidade, o que constitui por si só um factor de risco para cancro da mama. Assim, há um elevado número de mulheres que desejam engravidar após a realização de quimioterapia (Maisano, et al., 2008; Hickey, et al., 2009).

O prognóstico a longo prazo em mulheres com cancro da mama é cada vez melhor, com taxas de sobrevivência aos 5 anos na ordem dos 90% (Kim, 2006; Hickey, et al., 2009). No entanto, como já foi referido, em mulheres com menos de 35 anos o prognóstico parece ser pior (Dellapasqua, et al., 2005; Hickey, et al., 2009). Segundo Sonmezer & Oktay (2006), mais de 90% de todos os cancros da mama são diagnosticados numa fase local ou regional, com taxas de sobrevivência aos 5 anos de 97% e 79%, respectivamente. Tendo em conta este aumento

das taxas de cura, os potenciais efeitos a longo prazo do tratamento e o seu impacto na qualidade de vida têm-se tornado cada vez mais importantes (Von Wolff, et al., 2011).

As mulheres jovens com cancro da mama têm habitualmente questões e preocupações diferentes comparadas com as mulheres mais velhas, incluindo as que dizem respeito à fertilidade, contracepção e gravidez. A maior parte dos protocolos de quimioterapia, apesar da sua relevância no tratamento do cancro da mama, são tóxicos para a reserva finita de células germinativas, diminuindo as hipóteses futuras de gravidez (Schattman G.L., 2008). Assim, a protecção contra a infertilidade iatrogénica causada pela quimioterapia assume grande importância (Blumenfeld & von Wolff, 2008). Neste contexto, prevê-se que haja um aumento da procura de técnicas de preservação da fertilidade em grande parte devido às mulheres com cancro da mama, visto que se trata de um dos cancros mais frequentemente diagnosticados antes dos 40 anos (Lee, et al., 2006).

É fundamental ter tudo isto em atenção quando se elabora um plano terapêutico e quando se comunica este plano e as suas possíveis consequências às doentes. As mulheres devem ser informadas quanto às implicações que os tratamentos podem ter na capacidade reprodutiva e acerca das actuais opções de protecção da sua fertilidade antes do início dos tratamentos. A preservação da fertilidade é um assunto de grande importância em mulheres jovens. Cada vez mais, as mulheres desejam estar informadas sobre a doença e ter uma participação activa nas decisões (Partridge A. , et al., 2007; Demeestere, et al., 2009).

Em 2006, a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) elaborou um conjunto de recomendações e orientações sobre a conduta médica nestas situações (Figura 1) (Lee, et al., 2006). Apesar da escassez de estudos de grande dimensão e/ou aleatorizados¹ sobre este assunto, concluiu-se que os métodos de preservação da fertilidade ainda são pouco usados em

¹ Optou-se pelo termo “aleatorizados” na tradução de *randomized*.

doentes com cancro. Aliás, estes estudos revelam que muitos oncologistas não discutem a possibilidade de infertilidade relacionada com o tratamento ou fazem-no de forma insuficiente. No entanto, há igualmente evidência de que a preservação da fertilidade tem grande importância para muitas destas doentes e de que a infertilidade decorrente dos tratamentos pode ser causa de grande sofrimento psicológico. Alguns estudos mostraram, inclusivamente, que algumas doentes podem escolher um regime de quimioterapia menos tóxico, ainda que isso implique um maior risco de recorrência. Assim, é fundamental a comunicação aberta entre o médico e as doentes.

Von Wolff et al. (2011) elaboraram também um conjunto de recomendações para serem usadas na prática clínica por considerar que a preservação da fertilidade em mulheres após terapêutica citotóxica é hoje uma possibilidade real e que não existem ainda recomendações práticas e equilibradas sobre o assunto.

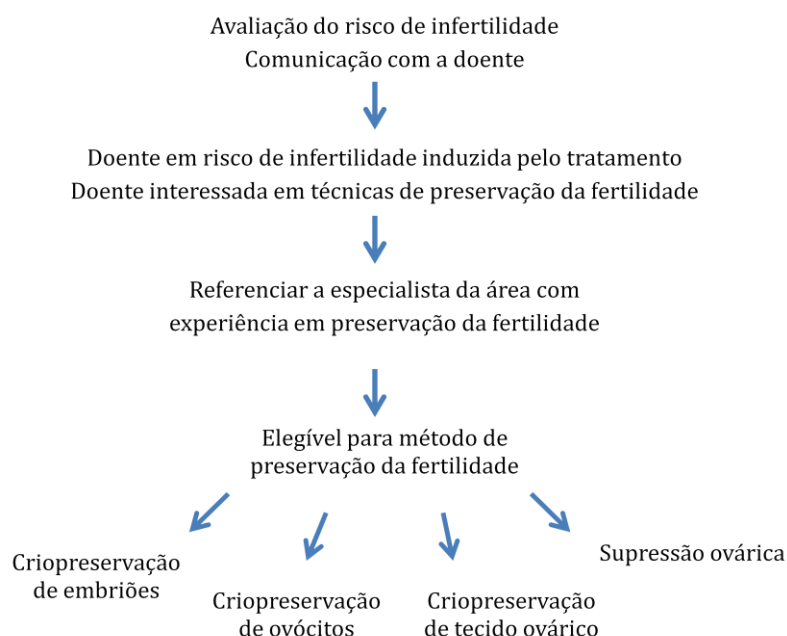


Figura 1 – Procedimento: do diagnóstico à preservação da fertilidade.

Traduzido e adaptado de Lee, et al., 2006.

2. O TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA ENQUANTO AMEAÇA À FERTILIDADE

O cancro da mama em mulheres jovens constitui uma ameaça à fertilidade por várias razões. Tal como já foi referido, a quimioterapia faz frequentemente parte da abordagem terapêutica e é, naturalmente, o maior responsável por esta ameaça, mas há outros factores associados. A idade cada vez mais tardia da primeira gravidez contribui para um aumento do número de doentes com cancro da mama em idade reprodutiva que enfrentam infertilidade (Sonmezer & Oktay, 2006). Além disso, é habitualmente aconselhado um período de espera entre o fim dos tratamentos e uma gravidez subsequente por questões de segurança, o que contribui para a diminuição natural da reserva folicular decorrente do passar do tempo. A terapêutica hormonal, frequentemente instituída, tem uma duração de 5 anos (Dellapasqua, et al., 2005), associando-se também este período de tempo à natural depleção da reserva folicular (Hickey, et al., 2009).

Não há evidência de benefício no uso de tamoxifeno por mais de 5 anos, estando provado que há um aumento do risco de cancro do endométrio (Dellapasqua, et al., 2005).

Apesar de os efeitos adversos da quimioterapia não relacionados com a capacidade reprodutiva serem bem conhecidos, os efeitos da terapêutica citotóxica na função ovárica estão ainda mal definidos (Reh, et al., 2008). Estima-se que aproximadamente 30 a 50% das mulheres com 30 anos e metade das mulheres com 40 irão ter uma menopausa prematura ou ficar inférteis após o tratamento (Schattman G.L., 2008).

Assim, em mulheres jovens os benefícios potenciais do tratamento citotóxico adjuvante devem ser cuidadosamente pesados em relação ao impacto adverso na fertilidade, sobretudo em cancros da mama ainda em fase inicial (Sonmezer & Oktay, 2006).

Desta forma, na decisão da abordagem terapêutica de um cancro da mama, deve ser tido em consideração não só o estágio e características biológicas do tumor, mas também a idade da mulher, o prognóstico a longo prazo e ainda a existência ou não de um parceiro (Schattman G.L., 2008). Uma vez delineado o plano de acção, este deve ser esclarecido e discutido com a doente, focando as consequências do tratamento na capacidade reprodutiva e as opções existentes para protecção ovárica e preservação da fertilidade.

2.1. Regimes de quimioterapia utilizados no cancro da mama

A quimioterapia está recomendada, habitualmente, em mulheres com risco de recorrência moderado a elevado e em mulheres pré-menopáusicas com tumores não hormonodependentes (Schattman G.L., 2008).

Está estabelecido que a combinação de agentes é mais eficaz, na maioria dos casos, que o uso de drogas isoladas. A quimioterapia para o cancro da mama é constituída, geralmente, por uma associação de fármacos (LPCC 2012).

Os protocolos mais usados no cancro da mama incluem, tradicionalmente, agentes alquilantes. Estes agentes são os mais potentes e acarretam o maior risco de causar FOP, induzindo depleção folicular de forma exponencial e proporcional às doses (Lee, et al., 2006; Schattman G.L., 2008; Maltaris, et al., 2008; Demeestere, et al., 2009). Entre as mulheres pré-menopáusicas com cancro da mama tratadas com agentes alquilantes, estima-se que cerca de 60% sofra FOP após o tratamento (Lobo, 2005; Del Mastro, et al., 2006; Demeestere, et al., 2009). Podem também ser usados agentes que estão associados a menor risco de infertilidade, tais como o metotrexato ou o 5-fluoruracilo (Lee, et al., 2006).

As drogas mais frequentemente usadas em combinação no cancro da mama inicial são a ciclofosfamida, o metotrexato, o 5-fluoruracilo, a doxorubicina (adriamicina), a epirrubicina, o paclitaxel e o docetaxel. Dependendo da combinação usada, a terapêutica adjuvante é habitualmente administrada durante 3 a 6 meses (A.C.S. 2011).

A maioria dos protocolos de quimioterapia combinada inclui a ciclofosfamida, um agente alquilante cujos efeitos na depleção da reserva folicular ovárica são bem conhecidos. Esta diminuição da reserva ovárica resulta em FOP e infertilidade de uma maneira dose-dependente (Reh, et al., 2008; Donnez, et al., 2011). De facto, a cada dose adicional de ciclofosfamida, um maior número de folículos primordiais é perdido e a incidência de falência ovárica aumenta. Por isso, as doentes que recebem ciclofosfamida têm um risco 4 a 9,3 vezes maior de desenvolver FOP, quando comparadas com os controlos de mulheres não-expostas (Oktay, et al., 2005; Sonmezer & Oktay, 2006; Schattman G.L., 2008). Quanto maior a dose cumulativa de ciclofosfamida, maior a incidência observada de FOP (Maltaris, et al., 2008).

Apesar de a ciclofosfamida ter o maior potencial de causar falência ovárica, a administração concomitante de antraciclina e taxanos também contribui para este efeito adverso (Maisano, et al., 2008). O que se verifica na maioria dos estudos é que os regimes baseados na antraciclina parecem ter menor incidência de amenorreia (menor dose cumulativa de ciclofosfamida) (Petrek, et al., 2006; Maltaris, et al., 2008). Os taxanos são agentes que foram mais recentemente introduzidos por ter sido demonstrado em ensaios de fase III que prolongam a sobrevivência livre de doença e a sobrevivência global (Reh, et al., 2008). Idealmente, estes agentes seriam menos gonadotóxicos, no entanto o seu impacto na fertilidade é ainda incerto. Alguns estudos sugerem que não há efeito nocivo adicional (Maltaris, et al., 2008; Reh, et al., 2008), enquanto outros sugerem aumento das taxas de amenorreia (Petrek, et al., 2006). Na realidade, há ainda poucos dados sobre o uso de taxanos em humanos, embora a sua

toxicidade já tenha sido demonstrada em animais (Sonmezer & Oktay, 2006; Lee, et al., 2006).

Num estudo prospectivo que incluiu 595 mulheres, com um seguimento médio de 45 meses, em que foi usada a regularidade dos ciclos menstruais como parâmetro de avaliação da função ovárica, foi observado um ligeiro aumento nas taxas de amenorreia, aos 36 meses de seguimento, nos grupos tratados com taxanos (paclitaxel ou docetaxel) (Petrek, et al., 2006).

Reh et al. (2008) avaliaram a hipótese de adicionar taxanos aos regimes de antraciclina e ciclofosfamida com o intuito de investigar o seu impacto na função ovárica. Apesar de se ter observado uma tendência para maior incidência de amenorreia nos regimes que incorporaram taxanos comparados com os que não incorporaram, estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Uma vez que estes dados se referem apenas à incidência de amenorreia, torna-se necessário avaliar outros parâmetros da reserva ovárica para que se possa tirar conclusões mais sólidas sobre o verdadeiro impacto destes agentes citotóxicos.

Os regimes com antraciclina e com doxorubicina têm um efeito na incidência de amenorreia dependente da idade, tal como a ciclofosfamida (Schattman G.L., 2008), isto é, a probabilidade de falência ovárica aumenta com a idade. Como cada ciclo de quimioterapia resulta em perda de uma fracção significativa da reserva ovárica, mesmo as doentes que não entram em menopausa de imediato têm grande probabilidade de vir a sofrer de infertilidade ou menopausa precoce (Oktay, et al., 2005).

2.2. Mecanismo de agressão

Os ovários têm um número finito de folículos primordiais (cerca de 2 milhões) em repouso na altura do nascimento que constituem a chamada reserva ovárica (Lobo, 2005; Sonmezer & Oktay, 2006). Estes folículos sofrem atresia naturalmente ao longo da vida e, quando há um insulto que diminua o *pool* folicular, a reserva ovárica remanescente fica diminuída (Schattman G.L., 2008).

A consequência mais comum, mais significativa e mais marcante a longo prazo em mulheres pré-menopáusicas sob quimioterapia é a FOP (Blumenfeld & von Wolff, , 2008), ou seja, a perda irreversível de folículos ováricos.

O mecanismo através do qual os agentes gonadotóxicos causam esta perda marcada de folículos não é inteiramente conhecido, mas presume-se que seja de morte celular por apoptose (Morita, et al., 2000; Sonmezer & Oktay, 2006).

Os efeitos da terapêutica citotóxica podem ser amenorreia temporária ou permanente (Kim, 2006; Partridge A. , et al., 2007). Os folículos em crescimento são mais susceptíveis aos agentes citotóxicos que os folículos primordiais (Dellapasqua, et al., 2005). O que torna os agentes alquilantes extremamente agressivos é o facto de a sua acção não ser específica de nenhuma fase do ciclo celular, podendo afectar inclusivamente os folículos primordiais que se encontram em fase de repouso no ciclo celular (Sonmezer & Oktay, 2006; Schattman G.L., 2008). A falência ovárica permanente instala-se quando a quase totalidade dos folículos primordiais for destruída (Kim, 2006). Nem todos os fármacos usados têm estas características e são tão destrutivos. Disso são exemplo o metotrexato e o 5-fluorouracil, que são específicos do ciclo celular, não tendo nenhum efeito na reserva ovárica (Sonmezer & Oktay, 2006).

A probabilidade de falência gonadal é, assim, dependente do agente usado (com maior probabilidade de disfunção ovárica se se tratar de agentes alquilantes, como a ciclofosfamida), da dose cumulativa e de um outro factor fundamental – a idade da mulher (Kim, 2006; Sonmezer & Oktay, 2006; Schattman G.L., 2008; Maltaris, et al., 2008; Reh, et al., 2008) (Tabela 1). De facto, apesar de a toxicidade destes agentes ser transversal, observa-se uma maior incidência de falência ovárica e infertilidade em mulheres mais velhas em comparação com mulheres mais jovens (Maltaris, et al., 2008; Hickey, et al., 2009). Esta maior incidência pode ser explicada pela maior reserva de folículos primordiais das mulheres mais novas. Em mulheres mais velhas, pode surgir dano gonadal permanente com doses menores porque a sua reserva já estava diminuída (Sonmezer & Oktay, 2006; Petrek, et al., 2006). A incidência de FOP varia desde 22% a 61% em mulheres com menos de 40 anos e de 61% a 97% em mulheres com mais de 40 anos (Del Mastro, et al., 2006; Maisano, et al., 2008).

Tabela 1 - Taxa de amenorreia associada a quimioterapia em mulheres com cancro da mama.

Idade	Quimioterapia	Taxa de amenorreia (%)
> 40	6 x CMF, 6 x FEC, 6 x FAC	>80 (Risco elevado)
< 40	EC em doses elevadas	
30-39	6 x CMF, 6 x FEC, 6 x FAC	20-80 (Risco moderado)
> 40	4 x AC	
< 30	6 x CMF, 6 x FEC, 6 x FAC	<20 (Risco baixo)
< 40	4 x AC	
A – doxorrubicina; C – ciclofosfamida; E – epirrubicina; F – 5-fluoruracilo; M – metotrexato		

Traduzido e adaptado de Von Wolff, et al., 2011.

A incidência de amenorreia induzida por quimioterapia num contexto de cancro da mama apresenta, assim, grande variabilidade. Além disso, a presença de amenorreia durante o tratamento, por si só, não é sinónimo de infertilidade. De facto, a existência de irregularidades menstruais ou de amenorreia transitória é muito provável durante a quimioterapia (Sonmezer & Oktay, 2006; Reh, et al., 2008). Acontece com frequência estas mulheres recuperarem o seu padrão menstrual nos 6 meses que se seguem ao fim do tratamento, sobretudo as mulheres com menos de 40 anos (Petrek J.A., 2006; Partridge A., et al., 2007). Durante a quimioterapia são danificados os folículos em desenvolvimento e, habitualmente, há um período de 3 a 6 meses em que os folículos primordiais não danificados se desenvolvem até que haja folículos maduros. No entanto, ainda que se verifique este restabelecimento dos ciclos menstruais em muitas mulheres, tal como ciclos irregulares ou amenorreia não são sinónimo de infertilidade, também a presença de ciclos menstruais regulares não é sinónimo de fertilidade (Sonmezer & Oktay, 2006; Reh, et al., 2008; Demeestere, et al., 2009).

De facto, é possível que os efeitos da quimioterapia no ovário sejam subestimados quando não são usados outros parâmetros de avaliação da reserva ovárica além do restabelecimento da regularidade menstrual. Há, com grande probabilidade, alterações mais subtis antes da falência ovárica propriamente dita. Foram já detectados valores anormais de FSH, inibina B e hormona anti-Mulleriana (AMH) (marcadores da função ovárica) em mulheres que retomaram a menstruação após quimioterapia, provando que pode haver mulheres com reserva diminuída com ciclos menstruais regulares (Sonmezer & Oktay, 2006; Oktay, et al., 2007; Schattman G.L., 2008). Assim, mesmo que a quimioterapia não induza amenorreia permanente, o dano nos ovários pode ser evidenciado por perda folicular, fertilidade afectada e instalação mais precoce da menopausa (5 a 10 anos mais cedo do que o esperado, em média) (Oktay, et al., 2005; Sonmezer & Oktay, 2006; Schattman G.L., 2008; Hickey, et al. 2009).

Mesmo que as mulheres sejam inicialmente férteis após o tratamento, a duração da sua fertilidade pode estar diminuída (Lee, et al., 2006; Partridge A. , et al., 2007).

Desta forma, na altura em que a menopausa ocorre, as mulheres podem já ser inférteis desde há vários anos como resultado de um declínio na fertilidade e na reserva ovárica relacionado com a idade, do qual a amenorreia é apenas a última manifestação clínica (Partridge A. , et al., 2007; Reh, et al., 2008). O que os agentes citotóxicos usados nos protocolos de quimioterapia fazem é acelerar o processo de envelhecimento reprodutivo.

Assim, até com as mulheres mais jovens deve ser discutida a hipótese de preservação da fertilidade (Schattman G.L., 2008).

3. A FERTILIDADE APÓS CANCRO DA MAMA

Quando se considera a possibilidade de gravidez após cancro da mama, para além da questão da capacidade reprodutiva estar ou não afectada, é importante manter presente que estas neoplasias têm frequentemente receptores hormonais positivos e que as grandes alterações hormonais que se dão no organismo materno durante uma gestação poderão agravar o prognóstico. Além disso, como previamente referido, as mulheres que sobrevivem sem perder a sua fertilidade são desaconselhadas a engravidar a curto prazo, pois há dúvidas sobre a segurança de uma gravidez imediatamente após o tratamento para cancro da mama. Adicionalmente, em doentes com tumores hormonodependentes, o tratamento hormonal pode durar até 5 anos, período em que uma gravidez fica contraindicada (Maltaris, et al., 2008). Assim, quando termina o período estabelecido como interdito, já terá passado tempo suficiente para que muitas destas doentes tenham entrado em menopausa devido à diminuição da reserva folicular decorrente do envelhecimento natural (Oktay, et al., 2005).

O risco de recorrência está relacionado com o estágio da doença, com o envolvimento ganglionar e com as características hormonais. Este risco é maior entre o 1º e o 2º anos após a cirurgia (13%) e, depois deste período, este risco vai diminuindo consistentemente podendo atingir os 4% por ano ao fim de 5 anos (Hickey, et al., 2009). A história natural dos tumores hormonodependentes e não hormonodependentes é muito diferente. Doentes com receptores hormonais negativos têm um risco de recorrência maior nos primeiros 5 anos, enquanto os positivos têm um risco constante dos 0 aos 5 e dos 5 aos 12 anos (Hickey, et al., 2009). Além disso, em mulheres mais jovens parecem ser mais frequentes alguns subtipos de cancro da mama com pior prognóstico e com maior risco de recidiva nos primeiros 2 a 3 anos. Estas estimativas de recorrência são importantes para que as doentes, juntamente com os seus médicos, possam decidir qual a melhor altura para uma gravidez após o diagnóstico.

Algumas das técnicas de preservação da fertilidade, descritas no capítulo 4, implicam estimulação ovárica com gonadotrofinas para otimizar os resultados. Os protocolos convencionais de fertilização *in vitro* (FIV) usam gonadotrofinas exógenas para recrutar múltiplos folículos e posteriormente recolher vários ovócitos maduros, o que causa uma elevação dos níveis de estrogénios para valores muito superiores aos fisiológicos, podendo ser até 10 a 15 vezes superiores aos dos ciclos naturais. Os estrogénios têm um papel significativo na tumorigénese do tecido mamário, estimulando a actividade mitótica no epitélio mamário (Sonmezer, et al., 2006; Schattman G.L., 2008; Maltaris, et al., 2008).

O risco associado à estimulação hormonal no cancro da mama com receptores hormonais positivos tem de ser considerado e discutido, muito embora a informação disponível neste âmbito seja ainda escassa (Hickey, et al., 2009; Von Wolff, et al., 2011). Em doentes com tumores estrogendependentes estes valores suprafisiológicos são indesejáveis, razão pela qual os protocolos clássicos de estimulação ovárica deverão ser evitados nas mulheres com cancro da mama (Kim, 2006; Maltaris, et al., 2008). Assim, além da questão da gravidez isoladamente, surge a dúvida quanto à segurança dos protocolos de estimulação.

3.1. Protocolos de estimulação ovárica no cancro da mama

O ideal, em circunstâncias de infertilidade em mulheres com antecedentes de cancro da mama estrogendependente, seria reprodução assistida em ciclo natural, isto é, sem estimulação ovárica prévia. Assim, pelo risco potencial inerente aos níveis aumentados de estrogénios, foi inicialmente experimentada FIV em ciclo natural (Oktay, et al., 2003; Oktay, et al., 2005; Lee, et al., 2006). No entanto, é difícil garantir implantação e gestação bem sucedidas a partir de um só ovócito ou embrião criopreservado e os resultados positivos eram invariavelmente reduzidos (Maltaris, et al., 2008) dada a dificuldade em obter mais do que um só embrião (Oktay, et al., 2003; Sonmezer, et al., 2006; Schattman G.L., 2008). Recorde-se que a

estimulação ovárica tem como objectivo aumentar o número de folículos recrutados para crescer com um conseqüente aumento do número de ovócitos recolhidos (Sonmezer, et al., 2006).

Assim, surgiu a preocupação de criar protocolos de estimulação ovárica específicos para mulheres portadoras de cancros hormonodependentes que permitissem um recrutamento multi-folicular e, ao mesmo tempo, limitassem a exposição a níveis de estradiol supra-fisiológicos (Schattman G.L., 2008).

Tamoxifeno

A primeira alternativa testada no sentido de aumentar a segurança nestas doentes foi a estimulação ovárica com tamoxifeno.

O tamoxifeno é um modulador de estrogénios selectivo com acção anti-estrogénica no tecido mamário (Sonmezer, et al., 2006). Pela sua capacidade de estimular o crescimento folicular, já foi usado como indutor da ovulação (Oktay, et al., 2003; Oktay, et al., 2005; Sonmezer, et al., 2006), sendo hoje em dia sobretudo utilizado no tratamento e profilaxia do cancro da mama hormonodependente devido aos seus efeitos supressores da carcinogénese do tecido mamário (Oktay, et al., 2003; Oktay, et al., 2005)

Foi exactamente por esta sua dupla acção como agente antineoplásico e droga estimulante do ovário que a hipótese de o tamoxifeno poder ser usado com segurança para estimulação ovárica e FIV em doentes com cancro da mama foi considerada (Sonmezer, et al., 2006).

Oktay et al. (2003) usaram o tamoxifeno como agente estimulante do ovário seguido de FIV, criopreservação de embriões e transferência de embriões em doentes com cancro da mama e compararam os resultados com os dos ciclos naturais com o objectivo de desenvolver um

protocolo de estimulação ovárica seguro e específico para doentes com cancro da mama. Nas doentes submetidas a estimulação com tamoxifeno foi obtido maior número total de ovócitos maduros e de embriões por ciclo quando comparado com o grupo de FIV em ciclo natural. Não foi possível comparar taxas de gravidez porque a maioria das mulheres sob tamoxifeno ainda tinha os embriões criopreservados à data da publicação do estudo. Os picos de estradiol no grupo do tamoxifeno foram também significativamente maiores, reflectindo o crescimento de um maior número de folículos maduros.

Apesar de a elevação dos níveis de estradiol poder levantar preocupações, as doentes sob tamoxifeno devido a cancro da mama apresentam níveis médios de estradiol cronicamente elevados e que podem até ser superiores aos verificados neste estudo. Ainda assim, o tamoxifeno reduz a incidência de cancro da mama nestas doentes, o que sugere que esta droga pode bloquear os efeitos de níveis suprafisiológicos de estrogénios e inibir o crescimento de tumores mamários por antagonismo competitivo nos receptores de estradiol do tecido mamário (Oktay, et al., 2003; Sonmezer, et al., 2006; Schattman G.L., 2008). Este efeito conhecido do tamoxifeno como supressor da proliferação celular e tumorigénese e a já vasta experiência clínica no tratamento do cancro da mama têm sido considerados suficientes como prova da sua segurança.

Uma outra questão levantada foi relativa a potenciais efeitos do tamoxifeno numa gravidez subsequente. No entanto, já se tem usado o tamoxifeno em mulheres com anovulação sem efeitos no desenvolvimento fetal e a experiência a longo termo não é sugestiva de teratogenicidade (Hickey, et al., 2009). Outros estudos demonstram que o seu uso a curto prazo não tem efeitos adversos nos ovócitos e desenvolvimento embrionário (Sonmezer, et al., 2006).

Assim, o uso do tamoxifeno para estimulação ovárica parece ser um método fiável e seguro para a preservação da fertilidade em mulheres com cancro da mama. Contudo, seria útil estudar os efeitos do uso deste protocolo em séries de maior dimensão, para melhor conhecimento e aplicação com maior segurança.

Letrozole

Mais recentemente considerou-se também a hipótese de usar inibidores da aromatase, que são igualmente fármacos usados na quimioprevenção e tratamento do cancro da mama, na estimulação ovárica.

A aromatase é a enzima que catalisa a reacção de conversão de androstenediona em estradiol. Os inibidores da aromatase bloqueiam a produção de estradiol a partir dos folículos em desenvolvimento (Schattman G.L., 2008). Estes fármacos podem aumentar a resposta ovárica à estimulação gonadotrófica mediada pela FSH através de acção central (bloqueando o *feedback* negativo do estradiol na hipófise) e de acção periférica (aumentando a sensibilidade folicular às gonadotrofinas). Os picos séricos de estradiol neste caso são menores quando comparados com os regimes de estimulação convencionais e minimamente elevados quando comparados com ciclos não estimulados (Sonmezer, et al., 2006).

O inibidor mais estudado neste âmbito é o letrozole, um inibidor de 3^a geração potente e altamente selectivo, que também pode ser usado como indutor da ovulação (Oktay, et al., 2005; Sonmezer, et al., 2006; Schattman G.L., 2008). Foi recentemente demonstrado um efeito superior ao do tamoxifeno no tratamento de cancro da mama em estágio avançado na pós-menopausa (Mouridsen H., 2003; Winer E.P., 2005).

Após o primeiro estudo sobre o tamoxifeno (Oktay, et al., 2003), Oktay desenvolveu novos protocolos de estimulação ovárica para realização de FIV e criopreservação dos embriões

resultantes em doentes com cancro da mama antes do início da quimioterapia. De facto, Oktay et al. (2005) mantiveram o objectivo de aumentar a produção de embriões sem aumentar a taxa de recidiva, recorrendo a novos agentes. Assim, foram testados três protocolos: um só com tamoxifeno (“Tam-IVF”), tal como em Oktay et al. (2003), um com tamoxifeno associado a FSH em baixa dose (“TamFSH-IVF”) e um terceiro com letrozole associado igualmente a FSH (“Letrozole-IVF”).

Os dois protocolos que incorporaram FSH tiveram maior número de folículos, de ovócitos maduros e de embriões comparados com o tamoxifeno isoladamente, revelando o benefício desta combinação com FSH em baixa dose. O número de ovócitos e de embriões obtidos nos protocolos “Tam-IVF” e “TamFSH-IVF” foi menor que nos protocolos convencionais usados em mulheres sem doença oncológica. Mas o número médio de ovócitos e embriões obtidos com o protocolo “Letrozole-IVF” foi comparável com o obtido em mulheres sem cancro. Quanto aos picos de estradiol, estes foram menores nos protocolos “Letrozole-IVF” e “Tam-IVF” quando comparados com o protocolo “TamFSH-IVF”: nestes 2 primeiros grupos a elevação foi mínima quando comparada com os valores registados em ciclos naturais; já no 3º grupo, o valor foi 3 a 4 vezes superior ao normal, mas ainda assim inferior ao que se observa nos protocolos de estimulação padrão. As taxas de recorrência foram semelhantes entre grupos de controlo e grupos de FIV.

Parece, assim, ser preferível a utilização do protocolo “Letrozole-FSH” dada a sua eficácia na obtenção de ovócitos e embriões combinada com um melhor perfil de segurança (menor pico de estradiol).

Contudo, há preocupações quanto à segurança deste tipo de estimulação. Dados recentes indicam que bebés nascidos após tratamento com letrozole para estimulação ovárica podem ter um risco aumentado de malformações cardíacas e motoras (Blumenfeld, 2007).

3.2. Gravidez e prognóstico - um benefício?

A incidência de nascimentos após cancro da mama é muito reduzida. Entre as mulheres com menos de 45 anos na altura do diagnóstico, apenas 3% têm gestações de termo e daquelas com menos de 35 anos na altura do diagnóstico, apenas 8% das gestações resultaram num nado vivo (Maltaris, et al., 2008). A probabilidade de engravidar espontaneamente em mulheres com mais de 25 anos tratadas por doença oncológica foi estimada como sendo apenas de 5% (Lobo, 2005).

Há frequentemente tempo suficiente entre o diagnóstico de cancro da mama e o início da quimioterapia para que se possa proceder à realização de técnicas de preservação da fertilidade. Desta forma, salvaguardando-se que este intervalo de tempo não é suficientemente grande para que a sobrevivência seja posta em causa, a preservação da fertilidade deve ser indubitavelmente oferecida a estas mulheres antes do início da quimioterapia (Schattman G.L., 2008). Devido ao risco de dano nos folículos em desenvolvimento por possíveis efeitos tóxicos da terapêutica, não é recomendado que se proceda a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) para criopreservação de embriões ou ovócitos ou transferência de embriões a fresco durante ou logo após os tratamentos (Maltaris, et al., 2008; Schattman G.L., 2008). Como a estimulação ovárica para FIV pode durar 2 semanas, as mulheres com cancro da mama em idade reprodutiva devem ser imediatamente encaminhadas para um centro de preservação da fertilidade, para que se possam maximizar as hipóteses de uma gravidez futura, não atrasando o início da quimioterapia (Oktay, et al., 2005).

É necessário estabelecer um limiar de segurança a partir do qual a possibilidade de gravidez se pode considerar após cancro da mama para que as doentes possam ser aconselhadas (von

Schoultz E., 1995). No entanto, o tempo de espera ideal é desconhecido e os dados clínicos neste âmbito são escassos (Hickey, et al., 2009).

O aconselhamento é feito tendo em conta o período associado a maior risco de recorrência. As doentes que recuperem da falência ovárica após quimioterapia não devem adiar uma gravidez por muitos anos, devendo tentar engravidar após um intervalo livre de doença. Assim, são habitualmente recomendados pelo menos 2 a 3 anos de espera após o tratamento, visto que a maior parte das recidivas se dá nesse período e que há poucas evidências que mostrem benefício no prolongamento deste intervalo (Maltaris, et al., 2008; Hickey, et al., 2009; Berek, 2012). Ives et al. (2006) afirmam que é pouco provável que um intervalo inferior a 2 anos (desde que superior a 6 meses) interfira no prognóstico, pelo que o intervalo recomendado em mulheres com doença localizada e que já tenham terminado o tratamento poderia ser inferior a 2 anos.

O uso de quimioterapia adjuvante não parece afectar o êxito de uma gravidez em mulheres que conseguem engravidar pelo menos 6 meses após o diagnóstico. Além disso, a gravidez não parece afectar de forma adversa o prognóstico após cancro da mama (Ives, et al., 2006; Hickey, et al., 2009). Estudos mostram que não há diferenças evidentes nas taxas de sobrevivência em mulheres que têm filhos após cancro da mama e que estas não têm maior taxa de recidiva, bem pelo contrário, o bem-estar decorrente da possibilidade de ter filhos parece contribuir para um melhor prognóstico (Lee, et al., 2006; Ives, et al., 2006; Berek, 2012).

Por exemplo, em Ives et al. (2006) a sobrevivência aos 5 e aos 10 anos foi melhor em mulheres que tiveram filhos após o diagnóstico e tratamento, naquilo a que foi chamado um “healthy mother effect”. Esta melhoria na sobrevivência global foi verificada em mulheres que aguardam pelo menos 2 anos após o diagnóstico para engravidar (Ives, et al., 2006).

Mueller et al. (2003) realizaram um estudo comparativo entre mulheres com gestações de termo após o diagnóstico de cancro da mama (438 mulheres) e mulheres sem gestações após o diagnóstico (2775 mulheres). Os resultados permitiram concluir que as mulheres que tiveram filhos pelo menos 10 meses após o diagnóstico de cancro da mama tinham um risco de mortalidade significativamente menor quando comparadas com mulheres sem gestações após o diagnóstico. Esta melhoria observada na sobrevivência foi ainda mais evidente em mulheres com partos 2 a 5 anos depois do diagnóstico.

De facto, pode considerar-se que as sobreviventes de cancro da mama que posteriormente engravidam são um grupo com melhor prognóstico. Além disso, não há registo de um aumento de prematuridade, nascidos mortos ou malformações congénitas. No entanto, ainda se conhece pouco sobre o impacto a longo prazo (Hickey, et al., 2009).

Von Schoultz E. (1995) investigou a influência no prognóstico após cancro da mama de gestações ocorridas 5 anos antes e 5 anos depois do diagnóstico em mulheres com menos de 50 anos com tumores em estágio inicial. Em mulheres que já tinham tido gestações anteriores, foram observados tumores ligeiramente mais volumosos quando comparados com os controlos. Não havia, no entanto, diferenças quanto ao envolvimento ganglionar e receptores hormonais ou qualquer evidência de que tivessem pior prognóstico. Da mesma forma, não houve evidência de que mulheres que engravidaram após o diagnóstico (tempo médio entre diagnóstico e gravidez de 3 anos) tivessem pior prognóstico. O risco relativo para mulheres que engravidaram depois do diagnóstico de cancro da mama comparadas com mulheres sem gravidez subsequente foi de 0,48, sugerindo uma possível redução do risco de disseminação à distância.

Importa referir que todas as técnicas aqui descritas têm maior probabilidade de sucesso em mulheres mais jovens. Em Oktay et al. (2005) a percentagem de mulheres com menos de 33

anos com gestações de termo foi superior a 65%, enquanto em mulheres com idade superior a 43 anos esta percentagem foi inferior a 10%.

Por estas razões, a possibilidade de uma gravidez após cancro da mama não parece ser uma agressão, mas antes um benefício, seja espontânea ou com assistência médica. Não há, actualmente, dados que sugiram aumento do risco de recorrência por gravidez em mulheres com história de cancro da mama. Por esta razão, as opções de preservação da fertilidade devem definitivamente ser discutidas com estas mulheres (Maltaris, et al., 2008). No caso de se recorrer a técnicas de PMA, os protocolos de estimulação usados deverão ser diferentes dos convencionais, parecendo haver já alternativas com resultados encorajadores e com perfil de segurança aceitável.

Finalmente, não deve ser descurada a questão do aleitamento materno após cancro da mama. Dados de observação sugerem que amamentar não tem impacto no prognóstico materno e também que os bebés amamentados por mães com história de cancro da mama não têm maior risco de cancro. Naturalmente, todas as mulheres que tenham sido submetidas a cirurgia conservadora seguida de radioterapia não poderão utilizar a mama tratada para aleitamento, não existindo, no entanto, qualquer impedimento ao aleitamento de um só lado (Hickey, et al., 2009).

4. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

4.1. Perspectivas actuais

Tem-se tornado da maior importância que haja opções de preservação da fertilidade para oferecer às mulheres afectadas por cancro da mama, quer durante a doença quer após o tratamento. Além disso, é também necessário que os médicos que seguem estas doentes tenham conhecimento das técnicas existentes para que as possam sugerir às doentes na fase de planeamento e proposta de tratamento. É fundamental que as doentes sejam informadas sobre as consequências do tratamento e sobre todas as hipóteses de preservação da fertilidade de forma a que possam tomar uma decisão o mais informada possível.

Para mulheres com cancro da mama, a questão da preservação da fertilidade é mais complexa do que no caso de outras doenças oncológicas, visto que as técnicas usadas na preservação da fertilidade e a própria gravidez podem aumentar o risco de recorrência da doença, sobretudo nos casos de tumores hormonodependentes (Hickey, et al., 2009). Apesar de os dados de observação serem tranquilizadores, não é ainda possível excluir este aumento do risco, sendo necessária maior investigação.

É expectável que haja um número cada vez maior de mulheres com cancro da mama a procurar ajuda para prevenir e/ou tratar infertilidade induzida por quimioterapia usando técnicas de PMA e os avanços registados no campo da preservação da fertilidade poderão, efectivamente, permitir que muitas das sobreviventes de cancro da mama possam ser mães no futuro (Sonmezer, et al., 2006). Muito embora existam várias alternativas possíveis no sentido de aumentar as hipóteses de uma gravidez bem-sucedida após quimioterapia, não existem ainda tratamentos que assegurem a preservação da fertilidade (Hickey, et al., 2009).

No contexto de cancro da mama, há sobretudo quatro técnicas a considerar (Tabela 2): a protecção hormonal através da administração de um agonista da GnRH, a criopreservação de embriões, a criopreservação de ovócitos e a criopreservação de tecido ovárico. Algumas técnicas estão já estabelecidas e são usadas rotineiramente (criopreservação de embriões) e outras são ainda consideradas experimentais (como a criopreservação de ovócitos ou de tecido ovárico) (Sonmezer, et al., 2006; Oktay, et al., 2007), apresentando, naturalmente, diferentes perfis de segurança e fiabilidade. A realização destas técnicas não deve, evidentemente, comprometer a eficácia do tratamento da doença (Von Wolff, et al., 2011).

Tabela 2 - Vantagens e desvantagens das estratégias de preservação da fertilidade

Estratégias	Vantagens	Desvantagens
Supressão ovárica com agonistas da GnRH	<ul style="list-style-type: none"> - Não requer parceiro - Administração simples - Não atrasa QT - Pouco invasivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Eficácia não confirmada - Efeitos na eficácia da QT desconhecidos
Criopreservação de embriões	<ul style="list-style-type: none"> - A técnica melhor estabelecida - Relativamente eficaz - Clinicamente disponível 	<ul style="list-style-type: none"> - Requer estimulação ovárica, com impacto no prognóstico incerto - Requer parceiro e embriões pertencem legalmente a ambos
Criopreservação de ovócitos	<ul style="list-style-type: none"> - Não requer parceiro 	<ul style="list-style-type: none"> - Requer estimulação ovárica, com impacto no prognóstico incerto - Poucas gestações bem-sucedidas
Criopreservação de tecido ovárico	<ul style="list-style-type: none"> - Não requer parceiro - Não requer estimulação ovárica e níveis aumentados de estradiol - Não atrasa QT 	<ul style="list-style-type: none"> - Poucas gestações bem-sucedidas - Risco de reimplantação de células neoplásicas

GnRH – *Gonadotropin releasing hormone*; QT – quimioterapia;

Adaptado de Lee, et al., 2006 e Hickey, et al., 2009

A escolha entre as várias estratégias possíveis dependerá do estado geral das doentes, da existência ou não de um parceiro, da probabilidade de falência gonadal e do intervalo de tempo entre o aparecimento da doença e a necessidade de iniciar terapêutica adjuvante (Schattman G.L., 2008; Donnez J., et al., 2011).

A única opção inequívoca clinicamente disponível é a criopreservação de embriões, realizada antes do início da quimioterapia (Maltaris, et al., 2008). No entanto, esta opção pode não ser viável em mulheres sem parceiro estável. Uma outra desvantagem, também inerente à criopreservação de ovócitos, é o atraso de 2 a 4 semanas nos tratamentos que estas técnicas implicam (é necessária estimulação ovárica durante 10 a 14 dias e tempo para realização da colheita) o que poderá não ser possível em mulheres com necessidade de quimioterapia urgente. É imperativo que a recolha de ovócitos seja realizada antes do início da quimioterapia, pelo grande risco de aneuploidia e pela considerável redução da eficiência de FIV associados à exposição a agentes citotóxicos (Blumenfeld Z., 2008; Demeestere, et al., 2009). As recomendações da ASCO indicam a criopreservação de embriões como técnica de referência, apesar de reconhecerem as suas limitações (Lee, et al., 2006).

Todas as técnicas, exceptuando a supressão hormonal da função ovárica, são dependentes de procedimentos cirúrgicos invasivos (Maisano, et al., 2008).

4.2. Supressão ovárica

A utilização de um agonista da GnRH durante a terapêutica citotóxica é uma opção controversa, visto que a sua eficácia na protecção gonadal está ainda mal estabelecida (Kim, 2006; Schattman G.L., 2008).

Na realidade, não se conhece ao certo o mecanismo de acção dos agonistas da GnRH enquanto agentes protectores do ovário. Uma das várias teorias em debate defende que o

referido mecanismo coloca o ovário em repouso, quiescente, tal como se estivesse numa fase pré-pubertária hipogonadotrópica. Assim, através da diminuição da secreção de gonadotrofinas pela hipófise anterior, há diminuição do recrutamento folicular e, conseqüentemente, diminuição da destruição causada pela quimioterapia (Figura 2). Ao evitar o desenvolvimento folicular activo, espera-se que um menor número de folículos seja susceptível à lesão por citotóxicos (Blumenfeld, 2007; Blumenfeld Z., 2008; Maisano, et al., 2008).

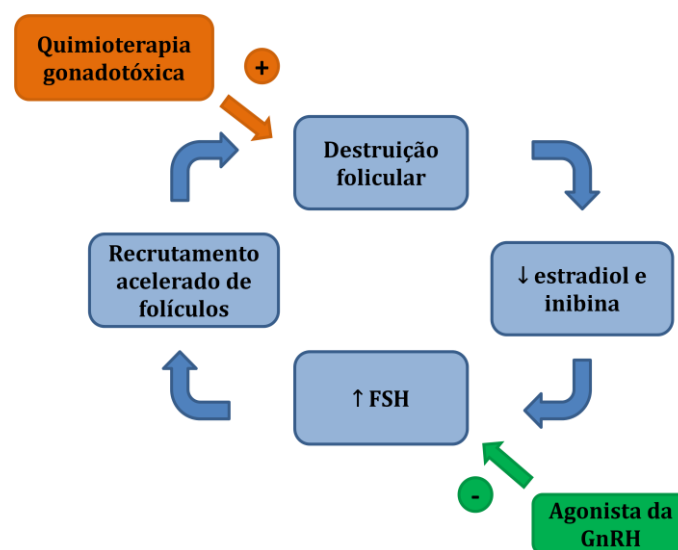


Figura 2 – Mecanismo de acção proposto dos agonistas da GnRH

Traduzido e adaptado de Blumenfeld, 2007 e Blumenfeld Z., 2008

Uma outra alternativa é a de que esta protecção gonadal resulte de uma diminuição da perfusão do útero e do ovário devido ao estado de hipoestrogenismo gerado pela dessensibilização hipofisária-gonadal. Esta perfusão diminuída pode resultar numa menor exposição cumulativa total aos agentes citotóxicos, resultando secundariamente numa redução do efeito gonadotóxico.

Foi sugerido, ainda, um efeito directo dos análogos da GnRH nos receptores desta hormona no ovário (independentemente do ambiente hipogonadotrópico), não estando ainda este mecanismo claramente estabelecido (Blumenfeld, 2007; Oktay, et al., 2007; Blumenfeld Z., 2008).

Outra possível explicação, recentemente proposta, relaciona-se com a esfingosina-1-fosfato (S1P) como anti-apoptótico. A esfingosina-1-fosfato é um mediador de vários processos envolvidos na viabilidade celular e na progressão tumoral (crescimento, sobrevivência, capacidade de invasão, maturação vascular e angiogénese). É conhecida a sua função de inibidor dos eventos nucleares e citoplasmáticos que conduzem à apoptose e já foi provada a sua eficácia *in vitro* como bloqueador da apoptose induzida por drogas anti-neoplásicas (Casper, et al., 2000; Paris, et al., 2002). A hipótese colocada é de que os agonistas da GnRH possam aumentar a actividade da S1P no ovário, potenciando o seu efeito inibidor da apoptose e, conseqüentemente, protector dos ovócitos (Morita, et al., 2000; Blumenfeld, 2007; Blumenfeld Z., 2008).

As recomendações da ASCO sublinham que este método de preservação da fertilidade é controverso e que os resultados dos estudos neste âmbito são insuficientes e, muitas vezes, não concordantes. Ainda assim, dada a elevada disponibilidade dos análogos da GnRH, estes têm sido amplamente usados mesmo sem evidência clara da sua eficácia ou total compreensão dos potenciais riscos e benefícios (sobretudo em mulheres com tumores hormonodependentes) (Lee, et al., 2006).

Von Wolff et al. (2011) reforçam, igualmente, a inexistência de provas sobre a eficácia do uso de agonistas da GnRH, sugerindo o seu uso combinado com outras técnicas.

Controvérsia sobre a utilização da GnRH

O interesse da administração de análogos da GnRH reside no facto de ser uma técnica não invasiva utilizada como tentativa de minimizar o efeito gonadotóxico da quimioterapia (Blumenfeld Z., 2008). De facto, as suas principais vantagens advêm da facilidade na administração e do seu perfil de segurança. A toxicidade verificada relaciona-se, habitualmente, com sintomas de hipoenstrogenismo mais ou menos severos, tais como afrontamentos, cefaleias, sudorese, secura vaginal e mudanças de humor (Maisano, et al., 2008).

Os estudos neste âmbito são frequentemente retrospectivos e não aleatorizados, com poucas doentes e seguimento de curta duração (Sonmezer, et al., 2006; Blumenfeld Z., 2008; Schattman G.L., 2008), tornando impossível tirar conclusões definitivas. Ainda assim, muitos ensaios e estudos apresentam resultados encorajadores (Recchia, et al., 2005; Del Mastro L., 2006; Blumenfeld, 2007; Maisano, et al., 2008). Maisano et al. (2008) testaram o leuprolide, um agonista da GnRH, para avaliar o seu efeito protector do ovário quando administrado concomitantemente com a quimioterapia adjuvante (FEC) em mulheres com cancro da mama em estágio inicial. Foi verificado um restabelecimento dos ciclos menstruais nas 19 mulheres incluídas no estudo e, após um seguimento médio de 3 anos, não se haviam observado recidivas e tinham sido registadas 4 gestações de termo em 4 mulheres. Foi, no entanto, reconhecido que, apesar destes resultados, o tempo durante o qual se prevê que estas doentes mantenham ciclos regulares e a sua fertilidade podem estar reduzidos.

Del Mastro L. (2006) desenhou um estudo prospectivo que incluiu 29 mulheres pré-menopáusicas com cancro da mama em estágio inicial, com uma idade média de 38 anos e a quem foi administrado o análogo goserelina durante a quimioterapia (FEC x 6 em todas as doentes excepto uma). Após um seguimento de 12 meses, 94% das doentes com menos de 40 anos apresentavam regularidade dos ciclos menstruais e apenas 42% das doentes com mais de

40 anos apresentavam ciclos menstruais regulares. Este estudo foi realizado sem grupo de controlo. Foi concluído que a administração deste análogo antes e durante a terapêutica citotóxica poderá prevenir uma menopausa prematura iatrogénica na maioria das doentes. Contudo, não foi possível excluir que fosse a reserva ovárica prévia e não o análogo o maior determinante da preservação da função ovárica.

Também Blumenfeld (2007) testou a administração de um análogo da GnRH em mais de 125 mulheres, antes e durante o tratamento citotóxico, tendo verificado FOP em menos de 7% da amostra. Houve retoma da função ovárica cíclica em mais de 93% e 33 doentes engravidaram espontaneamente. A dimensão e dispersão etária do grupo de controlo eram equivalentes às da amostra, tendo-se observado uma taxa de FOP superior a 53%. Foram também verificadas gestações neste grupo, embora estas mulheres tivessem uma idade globalmente inferior (16 a 26 anos vs. 18 a 33 anos). Esta diferença pode sugerir que o efeito dos análogos é de prolongamento da “janela de fertilidade”.

Neste contexto de incerteza, Oktay et al. (2007) procederam a uma revisão da informação disponível sobre a eficácia e segurança da utilização de análogos da GnRH como agentes de preservação da fertilidade e concluíram não haver evidências que suportem a sua utilização. O fundamento biológico e mecanismos propostos foram considerados insuficientes e inconsistentes. Estes autores sublinharam ainda o actual desconhecimento sobre os efeitos directos dos agonistas nas células neoplásicas, alertando para a possibilidade de a terapêutica concomitante com agonistas da GnRH diminuir a eficácia da quimioterapia no cancro da mama.

Também Beck-Fruchter et al. (2008) fizeram uma revisão da literatura e, embora tenham registado resultados favoráveis ao método de protecção ovárica, concluíram que a eficácia dos agonistas da GnRH é ainda incerta. Foram identificados vários problemas nos estudos

realizados, tais como a frequente ausência de aleatorização, a ausência ocasional de grupo de controlo, a grande amplitude de grupos etários incluídos, a assimetria dos tempos de seguimento entre grupos de estudo e grupos de controlo, a disparidade dos protocolos entre grupos e ainda a variedade de parâmetros de avaliação da função ovárica (regularidade dos ciclos, parâmetros hormonais ou dados ecográficos).

Assim, não existem ainda evidências suficientes quanto à segurança e eficácia dos análogos da GnRH na preservação da fertilidade feminina (Maltaris, et al., 2008). São, por isso, necessários ensaios clínicos de maiores dimensões, controlados e aleatorizados para que se possa fundamentar o papel dos agonistas na minimização da gonadotoxicidade associada à quimioterapia (Lee, et al., 2006; Blumenfeld, 2007; Schattman G.L., 2008). Admitindo que os referidos estudos conseguirão comprovar a capacidade destes fármacos de minimizar a perda folicular, é expectável que apenas sejam eficazes em doentes mais jovens e com maior reserva folicular. Em doentes com mais de 36 anos esta reserva pode não ser suficiente, pelo que, se existir, o efeito dos análogos da GnRH é limitado pela idade (Blumenfeld, 2007; Blumenfeld Z., 2008). Note-se que os resultados dos estudos têm sido maioritariamente baseados numa avaliação da fertilidade apoiada na existência de ciclos menstruais regulares, sendo este parâmetro naturalmente insuficiente para a referida avaliação.

Pela incerteza que envolve, a supressão ovárica com agonistas da GnRH não deve ser oferecida como único método de preservação da fertilidade (Sonmezer, et al., 2006). No entanto, uma vez que não são conhecidos efeitos secundários sérios e que os análogos da GnRH poderão minimizar complicações induzidas pela quimioterapia, são considerados por muitos clínicos como um co-tratamento útil (Blumenfeld Z., 2008).

4.3. Criopreservação de embriões

A criopreservação de embriões é, de todas as estratégias de preservação da fertilidade, a que melhor se conhece e domina, visto que é usada como meio de armazenamento de embriões excedentários resultantes de ciclos de FIV (Oktay, et al., 2003; Sonmezer, et al., 2006; Schattman G.L., 2008). As taxas de sucesso verificadas são elevadas mas são dependentes, em grande parte, da idade da mulher (Hickey, et al., 2009). A vasta experiência que foi sendo adquirida com esta técnica permite que seja oferecida com segurança.

O processo consiste na realização de estimulação ovárica, com posterior colheita de ovócitos, FIV e criopreservação de embriões e é realizado antes do início da quimioterapia, podendo demorar cerca de 2 a 5 semanas (Kim, 2006; Lee, et al., 2006; Hickey, et al., 2009). Em determinados casos, este período de espera até ao início da quimioterapia pode não ser recomendável e, se já tiver sido iniciada a terapêutica citotóxica, a FIV e criopreservação de embriões não devem ser realizadas (Sonmezer, et al., 2006).

Esta opção implica que exista um parceiro à data do tratamento, o que não acontece com todas as doentes (Kim, 2006; Lee, et al., 2006; Sonmezer, et al., 2006). Em teoria, é possível recorrer a um dador de esperma caso seja esse o desejo da doente (Dellapasqua S., 2005; Lobo, 2005; Schattman G.L., 2008), embora em Portugal esta opção não tenha aplicação por condicionantes legais. Adicionalmente, a necessidade de estimulação ovárica no sentido de otimizar os resultados, como já foi referido no capítulo 3, pode acarretar riscos num contexto de cancro da mama hormonodependente, sendo necessários protocolos de estimulação especialmente concebidos para este contexto.

O embrião humano é muito resistente ao processo de criopreservação, sendo que a taxa de sobrevivência dos embriões pós-descongelação se situa entre 35% e 90% (Maltaris, et al.,

2008). As taxas de sucesso de FIV com embriões congelados/descongelados são actualmente equivalentes às taxas de sucesso dos ciclos com embriões frescos (Lee, et al., 2006; Wennerholm U.-B., 2009). As taxas cumulativas de gravidez excedem os 60% (Sonmezer, et al., 2006) e as taxas de nados vivos após transferência de embriões previamente criopreservados situam-se entre 18% e 20% (Maltaris, et al., 2008). Não foram observadas diferenças nas taxas de malformações entre as crianças resultantes de embriões transferidos a fresco e embriões previamente criopreservados (Wennerholm U.-B., 2009).

Assim, esta deve ser considerada uma primeira opção em mulheres com parceiro e com tempo suficiente para realização de pelo menos um ciclo de FIV antes de iniciar quimioterapia (Kim, 2006). Esta é geralmente iniciada 4 a 6 semanas após a cirurgia, o que permite o tempo necessário à estimulação ovárica e FIV (Sonmezer, et al., 2006). As doentes devem, assim, ser referenciadas para preservação da fertilidade com a maior celeridade, de forma a não adiar o início da quimioterapia.

Com esta técnica colocam-se, naturalmente, questões de natureza ética e legal relativamente ao armazenamento de embriões e à sua utilização futura, sobretudo se a doente tiver mau prognóstico (definido por uma sobrevivência inferior a 50% aos 5 anos) (Kim, 2006; Hickey, et al., 2009).

4.4. Criopreservação de ovócitos

Quando a criopreservação de embriões não é possível ou desejável, existe a possibilidade de congelar ovócitos não fertilizados (Sonmezer, et al., 2006). Actualmente, esta é uma alternativa que se apresenta ainda como experimental visto que, até ao momento, as taxas globais de gravidez têm sido reduzidas (Kim, 2006) (quando comparadas com a

criopreservação de embriões, as taxas de sucesso são 3 a 4 vezes mais baixas) (Dellapasqua S., 2005; Lee, et al., 2006; Hickey, et al., 2009).

A estimulação ovárica e colheita dos ovócitos processam-se da mesma forma que para a criopreservação de embriões, pelo que as preocupações quanto ao atraso do tratamento e potenciais riscos de exposição hormonal são semelhantes. Neste caso, os ovócitos são criopreservados não fertilizados e só posteriormente, se necessário, é que são descongelados e fertilizados (Lee, et al., 2006). O sucesso desta técnica depende, em parte, do número total de células colhidas (Maltaris, et al., 2008).

As limitações técnicas apresentam-se como o maior desafio deste método, dado que os ovócitos humanos maduros são extremamente sensíveis a mudanças de temperatura (o ovócito em metafase II é uma célula de grandes dimensões, com grande conteúdo de água e estrutura do fuso celular sensível) e têm uma capacidade limitada para reparar danos citoplasmáticos (Lobo, 2005; Kim, 2006; Maltaris, et al., 2008). Durante o tradicional processo de criopreservação (*slow cooling-rapid thawing*) pode haver formação de cristais de gelo intracelulares e as lesões provocadas podem tornar os ovócitos inviáveis (Maltaris, et al., 2008). Têm sido testados diversos meios para evitar que tal aconteça, tais como o uso de agentes crioprotectores, que promovem a saída de água dos ovócitos de forma a limitar o stress osmótico (Schattman G.L., 2008).

A taxa de sobrevivência de ovócitos congelados/descongelados tem sido consistentemente baixa (Kim, 2006; Schattman G.L., 2008), apesar dos desenvolvimentos que estas técnicas têm sofrido. Destacam-se o método de arrefecimento lento, o uso de um maior tempo de descongelação, a utilização de um meio pobre em sódio ou o aumento da concentração de sacarose (Kim, 2006).

O método de vitrificação é uma alternativa mais recente e que parece ter maior eficácia (Oktay K., 2006). Consiste na solidificação de um líquido através da extrema elevação da viscosidade associada a arrefecimento ultra-rápido (vários milhares de graus por minuto). Esta técnica permite vitrificar a célula inteira e eliminar a formação de cristais. No entanto, são usadas concentrações elevadas de crioprotectores e há um risco potencial de exposição a vírus e agentes patogénicos presentes no nitrogénio (Kim, 2006; Schattman G.L., 2008; Wennerholm U.-B., 2009; Von Wolff, et al., 2011). Apesar dos resultados encorajadores, com taxas de gravidez superiores às do método de congelação lenta, é necessária mais investigação sobre a eficácia e segurança desta técnica (Oktay K., 2006).

A taxa de nados-vivos por ovócito injectado é de aproximadamente 3%, ou seja, 3 a 4 vezes inferior à verificada com a FIV convencional (Lee, et al., 2006; Oktay K., 2006). Comparados com os resultados de FIV com ovócitos não congelados, os resultados de FIV com ovócitos congelados revelam taxas de fertilização, de implantação, de gravidez e de nados-vivos significativamente mais baixos (Oktay K., 2006). Em 2005 o registo de nascimentos resultantes desta técnica atingia os 120 (Lee, et al., 2006).

Este método de preservação da fertilidade tem como vantagens a aplicabilidade em mulheres sem parceiro ou que não desejem preservar embriões por objecções de índole ética ou religiosa (Kim, 2006; Lee, et al., 2006; Sonmezer, et al., 2006; Schattman G.L., 2008).

Tal como na criopreservação de embriões, é crucial que as doentes sejam encaminhadas para centros de reprodução assistida assim que é feito o diagnóstico de cancro da mama, de forma a que se possa realizar estimulação ovárica sem que seja prolongado o intervalo de tempo até ao início do tratamento citotóxico (Kim, 2006; Sonmezer, et al., 2006).

São ainda desconhecidos os efeitos a longo prazo em crianças nascidas de ovócitos criopreservados. No entanto, tem sido sugerido que os próprios agentes crioprotectores poderão ser lesivos, aumentando o risco de aneuploidia (Kim, 2006; Maltaris, et al., 2008). São necessários mais dados de acompanhamento a longo prazo destas crianças, embora Wennerholm U.-B. (2009) refira que, nos estudos disponíveis, as crianças que nasceram após criopreservação de ovócitos são globalmente saudáveis.

A *American Society of Reproductive Medicine* considera que “a criopreservação de ovócitos deve ser considerada uma técnica experimental que só deve ser efectuada em protocolos experimentais em centros especializados” (Schattman G.L., 2008). São necessários mais estudos que permitam melhorar a eficiência e determinar a segurança desta técnica (Lee, et al., 2006), que se apresenta como uma hipótese promissora. Esta técnica poderá permitir que uma mulher sem parceiro preserve a possibilidade de vir a constituir uma família.

4.5. Criopreservação de tecido ovárico

Colher e criopreservar tecido ovárico antes do início da quimioterapia esterilizante tem sido uma prática cada vez mais comum na última década. Quando uma doente não tem o tempo que seria necessário ou não deseja submeter-se a estimulação ovárica, a criopreservação de tecido ovárico pode ser oferecida como alternativa (Bedaiwy, et al., 2006; Sonmezer, et al., 2006; Schattman G.L., 2008). No entanto, apesar de promissora, é ainda uma técnica experimental (Kim, 2006; Lee, et al., 2006; Maltaris, et al., 2008; Schattman G.L., 2008).

O fundamento para esta técnica assenta no facto de o córtex ovárico conter uma reserva rica de folículos primordiais, que são mais resistentes ao dano por criopreservação que os ovócitos maduros. As indicações clínicas são semelhantes às da criopreservação de ovócitos, mas há

um maior potencial de fertilidade por serem congelados muito mais ovócitos (Maltaris, et al., 2008).

A técnica consiste na extracção de um ovário inteiro ou da sua cortical antes do início da quimioterapia e sua preservação pelo frio. Caso seja necessário, uma vez que esteja terminado o tratamento e que a doente esteja livre de doença, procede-se a reimplantação do tecido (Schmidt K.L.T., 2005; Lee, et al., 2006; Donnez J., et al., 2011). Segundo Von Wolff et al. (2011), o transplante não deve ser feito até que se cumpram, pelo menos, 2 anos após o termo do tratamento.

Neste procedimento, o córtex é congelado em finas fatias permitindo que centenas de folículos primordiais sejam preservados *in situ* sem necessidade de estimulação prévia. O método mais eficaz de criopreservação no caso do tecido ovárico é o arrefecimento lento (Von Wolff, et al., 2011). Os ovócitos destes folículos são pequenos, relativamente quiescentes, têm baixo nível de metabolismo e não têm zona pelúcida, características que os tornam menos vulneráveis ao processo de congelação/descongelação que os ovócitos maduros e que justificam o sucesso desta técnica (Kim, 2006; Sonmezer, et al., 2006; Maltaris, et al., 2008; Schattman G.L., 2008).

O desenvolvimento folicular e restabelecimento da função ovárica ocorrem geralmente 4 a 5 meses após o transplante (são necessários mais do que 120 dias para que se inicie o crescimento folicular e cerca de 85 dias para alcançar a fase final de maturação). É muito importante alcançar um ambiente hormonal óptimo através da promoção do processo de revascularização e implantando tecido suficiente (Del Mastro L., 2006).

A re-implantação pode fazer-se numa localização ortotópica ou heterotópica. No transplante ortotópico, os pedaços corticais podem ser transplantados na fosseta ovárica perto do ligamento infundíbulo-pélvico, numa bolsa subperitoneal criada especialmente ou no ovário

contralateral. No transplante heterotópico, o tecido pode ser implantado sob a pele no antebraço ou na parede abdominal inferior (Lee, et al., 2006; Sonmezer, et al., 2006; Schattman G.L., 2008). O autotransplante de tecido ovárico criopreservado pode restaurar as funções endócrina e gametogénica do ovário (Kim, 2006).

Kim (2006) afirma que ainda não é possível determinar se é mais eficaz e prático um transplante ortotópico ou heterotópico (Tabela 3). A principal vantagem da localização ortotópica é a possibilidade de concepção natural. Se esta falhar, pode recorrer-se a PMA (Kim, 2006; Sonmezer, et al., 2006; Sánchez M., 2007). Donnez (2004) relatou o primeiro nascimento após transplante ortotópico como resultado de gravidez espontânea numa mulher com antecedentes de linfoma de Hodgkin. Esta técnica requer anestesia geral e cirurgia pélvica, ao contrário da abordagem heterotópica.

Tabela 3 – Auto-transplante de tecido ovárico criopreservado
Localização ortotópica vs. heterotópica

Vantagens e desvantagens das localizações ortotópica e heterotópica para transplante de tecido ovárico		
	Ortotópica	Heterotópica (subcutânea)
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilidade de concepção natural - Restabelecimento da fertilidade comprovado - Ambiente favorável ao desenvolvimento folicular 	<ul style="list-style-type: none"> - Procedimento fácil - Possibilidade de repetição do procedimento - Monitorização folicular e colheita de ovócitos fáceis
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> - Número de fragmentos transplantados limitado - Procedimento invasivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Restabelecimento da fertilidade ainda não comprovado - Requer FIV - Efeito do ambiente local na qualidade dos ovócitos desconhecido

Traduzido e adaptado de Demeestere, et al., 2009

No transplante heterotópico não se sabe qual é a localização óptima para implantação. No entanto, é mais fácil de monitorizar o desenvolvimento folicular e, visto que se desconhece a longevidade dos implantes ováricos, se for necessária a sua substituição periódica, pode ser mais conveniente o uso de localizações heterotópicas, como o tecido subcutâneo, pelo seu fácil acesso (Kim, 2006; Sonmezer, et al., 2006). No caso de um transplante heterotópico é sempre necessária estimulação hormonal posterior.

Foi observado restabelecimento da função ovárica endócrina após ambos os tipos de transplante (Lee, et al., 2006). No entanto, Demeestere et al. (2009) afirmam que o desenvolvimento folicular é mais eficiente numa localização ovárica comparado com o desenvolvimento numa localização subcutânea e peritoneal, independentemente do volume de tecido transplantado (desenvolvimento folicular avaliado pela percentagem de folículos \geq 15mm de diâmetro na altura da ovulação, com valores de 64%, 29% e 7% nas localizações ovárica, subcutânea e peritoneal, respectivamente).

O tempo de vida do enxerto é influenciado por vários factores, como a idade da doente no momento da criopreservação, a existência de tratamento gonadotóxico prévio, o volume de tecido transplantado e o local de implantação. De facto, no que ao local de implantação diz respeito, factores como a temperatura, a pressão e ambiente local podem contribuir para uma melhor ou pior qualidade dos ovócitos e, nesta perspectiva, a localização heterotópica apresenta uma clara desvantagem (Donnez J, 2004; Demeestere, et al., 2009). Apesar disso, o volume de tecido que se pode transplantar para um ovário nativo é reduzido, visto que este ovário está, habitualmente, atrofico e é de pequenas dimensões. Tendo em conta a grande perda folicular que ocorre após o transplante (decorrente de isquémia, como será detalhado adiante), pode ficar-se com uma reserva folicular muito diminuída. Neste sentido, é possível fazer uma transplantação mista – intraovárica e periovárica (Donnez J., 2006) – ou um

transplante ortotópico e heterotópico combinados, para optimização do potencial endócrino e de fertilidade (Demeestere, et al., 2009).

Tem sido, ainda, considerada como hipótese futura a transplantação do ovário inteiro com uma anastomose vascular (Dellapasqua S., 2005; Milenkovic, et al., 2012). Com esta técnica há irrigação imediata do córtex, minimizando-se o risco de isquémia e de perda folicular acelerada, permitindo maior longevidade do enxerto (Bedaiwy, et al., 2006). No entanto, coloca-se uma dificuldade técnica ao tentar congelar um órgão inteiro com os vasos necessários para a anastomose (embora já haja casos de sucesso em roedores com recuperação da função) (Kim, 2006; Sonmezer, et al., 2006). Na tentativa de ultrapassar esta dificuldade e permitir a criopreservação do ovário juntamente com o seu pedículo vascular, têm sido realizados ensaios com perfusão de crioprotectores.

Um destes ensaios foi realizado por Bedaiwy et al. (2006) com o objectivo de aferir o dano que ocorre no tecido ovárico humano criopreservado imediatamente após a descongelação, através de métodos histológicos e imunocitoquímicos. Assim, após a extracção dos ovários de duas mulheres, foi colocado um crioprotector (dimetilsulfóxido – DMSO) em perfusão lenta e contínua através da artéria ovárica antes da congelação (método da congelação lenta), de forma a garantir uma distribuição adequada de crioprotector a todas as células do ovário através da rede vascular intraovárica. O grupo de controlo foi constituído por tiras corticais ováricas igualmente criopreservadas. A viabilidade global dos folículos nos ovários criopreservados inteiros foi de 76,5%, sendo esta viabilidade de 82% nas tiras corticais, com contagens foliculares, aspectos de necrose e valores de apoptose comparáveis. Os vasos sanguíneos encontravam-se viáveis e permeáveis, com manutenção da estrutura e integridade da parede. Estes resultados permitiram concluir que a crioperfusão e criopreservação do ovário humano inteiro podem ser atingidas sem pôr em causa a viabilidade dos tecidos.

Também Milenkovic et al. (2012) avaliaram a viabilidade e função ováricas após criopreservação de um ovário inteiro. Neste estudo foi usado um modelo animal (ovário de ratinha) e foram testados os métodos de congelação lenta e de vitrificação, avaliando em ambas as técnicas concentrações baixas e elevadas de DMSO. Esta variação da concentração do crioprotector pretendia, igualmente, avaliar a sua toxicidade. A viabilidade folicular e a produção de estradiol foram reduzidas nos grupos submetidos a vitrificação e no grupo submetido a congelação lenta com altas doses de DMSO, quando comparadas com o grupo de controlo de tecido fresco. A morfologia do tecido manteve-se normal em todos os grupos. Foi possível concluir que uma concentração moderada de DMSO apresenta melhores resultados do que uma concentração elevada.

O crioprotector deve, naturalmente, ser removido por lavagem após a descongelação, antes de se avaliar a viabilidade tecidular (Milenkovic, et al., 2012; Donnez, et al., 2007).

Embora já tenha sido possível congelar e descongelar ovários inteiros em humanos, mantendo a integridade vascular e folicular, não foi ainda testado o processo de transplantação (Demeestere, et al., 2009).

Riscos associados à criopreservação de tecido ovárico

A criopreservação de tecido ovárico só deve ser oferecida a mulheres com um elevado risco de perder a fertilidade e que tenham um bom prognóstico a longo prazo após o tratamento (Kim, 2006). Os principais problemas desta técnica são o risco de isquémia, o risco de re-implantação de células neoplásicas e o facto de o processo de congelação/dcongelação ser potencialmente lesivo para os tecidos (Kim, 2006) (Sánchez M., 2007). Além disso, há riscos inerentes ao facto de ser uma técnica mais invasiva (Maltaris, et al., 2008).

Tal como já foi referido em relação aos ovócitos, para minimizar o dano causado pelo processo de criopreservação, as taxas de arrefecimento têm de ser rápidas o suficiente para reduzir a exposição celular a grandes concentrações intracelulares de electrólitos, mas lentas o suficiente para desidratar as células e evitar a formação de cristais intracelulares. Na verdade, a tolerância do tecido ovárico humano ao processo de congelação/descongelação foi já bem estudada, com uma taxa de sobrevivência folicular de cerca de 70-80% após arrefecimento lento com os crioprotectores adequados. Este processo pode, no entanto, afectar o êxito reprodutivo após a implantação (Demeestere, et al., 2009). A descongelação rápida apresenta uma taxa de sucesso superior, quando comparada com a descongelação lenta (Kim, 2006).

De facto, os folículos primordiais podem ser criopreservados com grande eficácia implicando, no entanto, um período inicial de isquémia no qual um quarto ou mais destes folículos pode ser perdido. Para compensar esta perda acentuada, tipicamente criopreserva-se o córtex inteiro de um ovário (Lee, et al., 2006). Ainda assim, uma vez que o transplante de fragmentos de córtex ovárico é feito sem anastomose vascular, a perfusão tecidular depende do crescimento e invasão por novos vasos sanguíneos (Demeestere, et al., 2009). Enquanto o tecido aguarda revascularização, processo que pode demorar vários dias (foi já documentado um intervalo de apenas 3 dias após o transplante), pode haver dano por hipóxia e perda folicular (Kim, 2006; Sánchez M., 2007; Demeestere, et al., 2009). É necessário ter este risco em conta, ainda que os folículos primordiais sejam muito mais resistentes à isquémia que os folículos em crescimento ou as células do estroma e mesmo considerando que o tecido ovárico expressa muitos genes para factores angiogénicos (Donnez J., 2006; Kim, 2006).

Imediatamente após o transplante sem anastomose há uma depleção folicular dramática, tendo até sido sugerido que se pode perder toda a população folicular. Este fenómeno leva a uma diminuição acentuada do tamanho do enxerto e a uma fibrose marcada. De facto, a lesão

isquémica afecta não só a sobrevivência folicular, mas também a duração do enxerto, ambos factores determinantes na recuperação da fertilidade (Demeestere, et al., 2009).

Houve já múltiplas tentativas no sentido de diminuir o período de isquémia e aumentar a viabilidade e o potencial de fertilidade dos enxertos ováricos (Demeestere, et al., 2009). Teoricamente, a lesão por isquémia pode ser minimizada pelo uso de antioxidantes (por exemplo, vitamina E, melatonina ou ácido ascórbico), agentes anti-apoptóticos ou ainda manipulando a expressão de factores angiogénicos (VEGF, TGF, factores de crescimento de fibroblastos, eritropoietina). No entanto, o seu benefício não foi ainda provado. A angiogénese também é estimulada, directa ou indirectamente, por hormonas gonadotróficas exógenas que podem aumentar o número de folículos em desenvolvimento que sobrevivem (Kim, 2006; Demeestere, et al., 2009; Milenkovic, et al., 2012). Além disso, é possível estimular a angiogénese mecanicamente, desencadeando processos endógenos de formação de neovasos através de agressão cirúrgica prévia no local de implantação (Demeestere, et al., 2009).

Sánchez M. (2007) sugere a hipótese de que o melhor local para implantação ortotópica, de forma a minimizar o risco de isquémia, é a medula do ovário pela manutenção do aporte de sangue pela artéria ovárica e ainda pelo papel crucial que a medula parece desempenhar no desenvolvimento folicular e na esteroidogénese.

Finalmente, uma das principais preocupações inerentes à transplantação de tecido ovárico é a possibilidade de reintrodução de células tumorais metastáticas através do tecido reimplantado, aumentando o risco de recorrência (Sánchez-Serrano M., 2009). No entanto, este é um risco essencialmente teórico quando se trata de cancro da mama e não há dados clínicos que o suportem (Meirow D., 2005; Lee, et al., 2006; Hickey, et al., 2009). Sánchez-Serrano M. (2009) desenhou um ensaio para avaliação deste risco, para o qual foram realizados estudos

morfológicos e imunohistoquímicos em 100 biópsias corticais ováricas de 63 doentes e em 6 córtex inteiros de doentes com carcinoma da mama ductal invasivo. Os resultados foram sugestivos de ausência de células tumorais no tecido estudado. No mesmo trabalho, o autor relatou ainda resultados de autópsias realizadas em mulheres que morreram de cancro da mama disseminados em que a probabilidade de metástases ováricas foi inferior a 11%, pelo que este método foi considerado seguro em mulheres com cancros em estágio inicial.

De facto, o envolvimento oculto do ovário no cancro da mama é raro, sobretudo na ausência de metastização à distância e sendo o exame pélvico e ecográfico normais (Sonmezer, et al., 2006; Schattman G.L., 2008; Sánchez-Serrano M., 2009). Ainda assim, tendo em conta que o cancro da mama em estágio inicial não representa uma contra-indicação para a realização desta técnica, devem ser feitas biópsias do tecido removido e, idealmente, apurar os métodos de detecção de doença residual mínima no tecido ovárico (Kim, 2006; Sonmezer, et al., 2006; Von Wolff, et al., 2011). Não foram registados, até agora, relatos de recorrência da doença após autotransplante de tecido ovárico (Sonmezer, et al., 2006).

Relatos de sucesso com criopreservação de tecido ovárico

Diversos estudos e ensaios têm sido feitos sobre esta técnica de preservação da fertilidade, relatando gestações de termo resultantes de transplante ortotópico de ovário em doentes com FOP após quimioterapia. Nos transplantes em locais heterotópicos já foi provada a eficiência no restabelecimento da função ovárica, mas ainda não houve relatos de gestações clínicas (apesar de já ter sido relatada uma “gravidez bioquímica”) (Demeestere, et al., 2009; Rosendahl M., 2006).

Schmidt K.L.T. (2005) reporta a criopreservação da cortical de um ovário inteiro antes da quimioterapia, com posterior autotransplantação e avaliação da função ovárica. Em todas as

doentes foi usado pelo menos um agente alquilante. Foi realizada ooforectomia unilateral por via laparoscópica, com isolamento do córtex e dissecação deste em fragmentos. Todas as doentes retomaram os ciclos menstruais e apresentaram folículos visíveis na ecografia. Concluiu-se, assim, que esta técnica conduziu à restituição da função ovárica.

Meirow et al. (2005) descrevem um nascimento após FIV realizada no seguimento de transplantação de tecido cortical ovárico, previamente criopreservado e descongelado, para os ovários de uma mulher de 28 anos vítima de falência ovárica após doses elevadas de quimioterapia por linfoma não-Hodgkin. O procedimento foi feito por laparotomia, tendo sido tentadas 2 abordagens diferentes: colocação de finas tiras no córtex do ovário esquerdo e injeção de pequenos fragmentos no ovário direito. Apenas as tiras no ovário esquerdo recuperaram a sua função. Após 8 meses, a doente menstruou espontaneamente e os dados hormonais e ecográficos foram consistentes com crescimento folicular no ovário esquerdo. Após a segunda menstruação espontânea, foi realizada FIV da qual resultou uma gravidez, com desenvolvimento e crescimento fetais normais e nascimento de uma rapariga saudável. Apesar de não ser possível excluir a hipótese de se tratar de um ovócito derivado do ovário nativo, esta hipótese foi considerada muito improvável dada a falência ovárica prévia.

Donnez J. et al. (2011) reviu todos os casos de transplante ortotópico de tecido ovárico que resultaram em gestações de termo. O primeiro nado vivo na espécie humana após autotransplante de tecido ovárico criopreservado foi relatado em 2004 por Donnez (Donnez J, 2004) e, desde então, já foram relatados mais 12 nascimentos de bebés saudáveis após reimplantação ortotópica. Estes 13 casos de sucesso ocorreram em 10 mulheres, 8 das quais com doença do foro oncológico (uma com cancro da mama) e 2 também submetidas a terapêutica citotóxica em doses elevadas mas por doenças benignas. Apenas uma das 10 mulheres tinha idade superior a 30 anos na altura em que foi criopreservado o tecido ovárico e todas sofreram de FOP após quimioterapia.

A recuperação da função ovárica, medida através de valores hormonais, verificou-se em todas as doentes, sendo o tempo de recuperação variável. Estas pequenas diferenças podem estar relacionadas com as diferentes reservas foliculares que cada doente tinha na altura em que se procedeu à colheita e criopreservação, mas também com o facto de 2 já terem recebido quimioterapia antes (mas não em alta dose). Nestes 2 casos a recuperação foi, efectivamente, mais lenta, sugerindo um possível efeito deletério da quimioterapia na vascularização local. Adicionalmente, a duração da função ovárica nestas 2 doentes foi menor (1 a 2 anos vs. 4 anos).

Tanto a laparotomia como a laparoscopia foram utilizadas como abordagem cirúrgica nas séries analisadas. Em alguns casos foi feita uma segunda reimplantação. As locas peritoneais peri-ováricas (criadas especificamente junto ao hilo, perto dos vasos ováricos e das fímbrias) e a medula ovárica aparentaram ser locais de implantação igualmente eficientes. No entanto, no caso da loca peritoneal foram necessárias duas intervenções, a primeira para a sua criação e estimulação de neoangiogénese local e a segunda para a implantação. Foram também igualmente eficazes tiras largas (8-10mm x 5mm) e pequenos cubos (2mm x 2mm) de tecido. Registaram-se concepções espontâneas em mais de 50% das mulheres, tendo sido feita estimulação ovárica e FIV nalguns dos casos. Nesta série, nenhuma das doentes sofreu recorrência da doença.

Considerou-se que a criopreservação de córtex ovárico deveria ser oferecida antes do início da quimioterapia em todos os casos em que haja elevado risco de FOP e em que a realização de FIV de emergência não seja possível.

Conclui-se que os resultados atingidos são demonstrativos de que o tecido ovárico congelado/descongelado tem capacidade de sustentar o desenvolvimento folicular e que os

resultados são comparáveis aos que se obtêm nos programas convencionais de reprodução assistida com a utilização de embriões criopreservados (Andersen C.Y., 2008).

É difícil apurar se, no caso de transplantes ortotópicos, uma gravidez teve origem no ovário nativo ou no tecido transplantado. No entanto, como já foi referido, a hipótese de os folículos serem resultantes do ovário remanescente é, frequentemente, considerada improvável devido ao quadro de falência ovárica observado previamente ao transplante (valores hormonais e aspecto ecográfico compatíveis com estado após menopausa) (Donnez J, 2004; Andersen C.Y., 2008; Schattman G.L., 2008).

Apesar dos resultados encorajadores, há ainda preocupações e limitações, razão pela qual esta técnica é ainda classificada como experimental e pode somente ser oferecida como última opção, se a mulher não tiver tempo para estimulação ovárica (Sonmezer, et al., 2006). Salvar os doentes da re-introdução de células neoplásicas e minimizar o risco de isquemia tecidual são questões da máxima importância e determinantes para a aplicação clínica bem-sucedida da criopreservação de tecido ovárico (Kim, 2006).

Outras questões por resolver ou esclarecer incluem a necessidade de optimização dos protocolos, as dúvidas sobre os melhores locais de implantação, sobre a qualidade dos ovócitos que se desenvolvem nos implantes, sobre a eficácia na recuperação da fertilidade e ainda questões de segurança e efeitos a longo prazo nas crianças (Kim, 2006). Ainda assim, o transplante de tecido ovárico parece ser um método prático e clinicamente aceitável em humanos, com reduzidas implicações éticas ou dificuldades técnicas. Só deve, no entanto, ser realizado em centros de referência (Lee, et al., 2006).

Importa sublinhar que, em mulheres com mais de 40 anos, o benefício desta técnica é muito incerto, uma vez que a reserva folicular se encontra já diminuída (Lee, et al., 2006). Outros

autores defendem como limite de idade 35 anos (Andersen C.Y., 2008; Von Wolff, et al., 2011).

5. CONCLUSÃO

O cancro da mama em mulheres jovens atinge valores não desprezáveis nos países desenvolvidos, sendo que 25% de todas as mulheres diagnosticadas com esta neoplasia não atingiram ainda a menopausa. A sua grande incidência em mulheres em idade reprodutiva assim como o seu bom prognóstico a longo prazo justificam uma maior preocupação com a qualidade de vida das mulheres que sobrevivem a esta doença. Dada a toxicidade gonadal da terapêutica sistémica frequentemente instituída, é possível que a fertilidade das doentes com cancro da mama fique comprometida, acarretando uma franca diminuição da sua qualidade de vida. Sabe-se também que a transição para a menopausa e o risco de infertilidade traz às mulheres mais jovens um maior sofrimento psicológico do que às mulheres mais velhas (Petrek, et al., 2006; Partridge A. H., et al., 2004; Howard-Anderson J., 2012).

Assim, têm sido desenvolvidas técnicas de preservação da fertilidade que, na última década, têm sido cada vez mais utilizadas (Kim, 2006). A opção melhor conhecida e mais bem-sucedida é a criopreservação de embriões. As restantes opções são, ainda, consideradas experimentais. A criopreservação de ovócitos pode ser oferecida a mulheres sem parceiro à data do tratamento e a criopreservação de tecido ovárico deve ser considerada somente quando a doente não tem o tempo que seria necessário ou não deseje submeter-se a estimulação ovárica.

Para mulheres jovens com cancro da mama, a preservação da fertilidade tem vários aspectos singulares. Uma vez que o cancro da mama é particularmente sensível a alterações hormonais, é legítima a preocupação de que a recuperação dos ciclos menstruais ou uma possível gravidez após cancro da mama possam piorar o prognóstico. Apesar dos dados encorajadores, que sugerem não haver aumento do risco com gestações após cancro da mama e dos novos

protocolos de estimulação ovárica específicos para estas mulheres, as preocupações sobre um impacto negativo com aumento do risco de recidiva mantêm-se (Partridge A. H., et al., 2004; Partridge A. H., 2008).

Ainda assim, esta questão deve ser sistematicamente abordada pelos médicos assistentes no momento no diagnóstico. Em geral, as doentes melhor informadas experimentam um maior bem-estar emocional, social e físico, melhor qualidade de vida e maior satisfação com o tratamento (Hickey, et al., 2009). O risco de infertilidade associado ao tratamento é uma grande preocupação para as mulheres jovens, podendo influenciar as suas decisões face ao tratamento proposto (Del Mastro, et al., 2006). Desta forma, logo após o diagnóstico e antes do início da terapêutica sistémica, deve ser discutida a questão da fertilidade.

Vários estudos têm, no entanto, revelado que este assunto não é abordado tão sistematicamente como seria desejável. Partridge et al. (2004) realizaram um inquérito sobre questões de fertilidade em 657 mulheres jovens com história de cancro da mama em estágio inicial. Nas respostas, 57% referiram ter, à data do diagnóstico, uma preocupação substancial sobre a potencial infertilidade decorrente do tratamento, sendo que 56% desejavam ter pelo menos um filho no futuro. Estas preocupações influenciaram as decisões terapêuticas em 29% das mulheres inquiridas. Embora 72% tenham referido que existiu discussão sobre o assunto com o médico assistente, apenas 51% sentiram que o tema tinha sido adequadamente abordado. Deste grupo, 17% referiram ter sido encaminhadas para um especialista de fertilidade.

A constatação de que os médicos nem sempre discutem este risco com as doentes levou a que fossem também realizados inquéritos junto dos profissionais. Num destes, 95% referiram mencionar o risco de infertilidade às suas doentes, mas apenas 39% destes encaminhavam as doentes para especialistas de fertilidade (Coleman, et al., 2011). O conhecimento insuficiente

sobre os verdadeiros riscos para a fertilidade e sobre as opções de preservação disponíveis, o desconhecimento das *guidelines* já elaboradas, a fraca comunicação com especialistas e centros de reprodução adequados e ainda o difícil contexto em que estes diálogos ocorrem foram apurados como as principais razões (Tschudin, et al., 2009; Snyder, et al., 2011). De facto, aconselhar doentes com cancro da mama sobre métodos de preservação da fertilidade quando estas se debatem com um diagnóstico de doença oncológica é, muitas vezes, um equilíbrio difícil de gerir. Às doentes, é-lhes também exigido que tomem esta decisão num curto espaço de tempo e debaixo de um elevado stress emocional, já que se deparam com uma mudança radical de vida com duas vertentes importantes: o diagnóstico de cancro em si e a ameaça de uma fertilidade comprometida. No entanto, a hipótese de o seu potencial de fertilidade estar protegido durante o tratamento pode ajudar as doentes a lidar com o impacto emocional decorrente do combate a esta doença (Tschudin, et al., 2009).

É então fundamental integrar na prática clínica os hábitos de aconselhamento sobre a toxicidade gonadal dos tratamentos e possíveis meios de protecção, de forma a permitir que as doentes tomem parte activa nas decisões. A possibilidade de infertilidade pode ter um impacto significativo na auto-estima e auto-imagem da mulher, enquanto a esperança de poder vir a ter filhos após cancro da mama é um forte estímulo para a melhoria (Partridge, et al., 2004; Tschudin, et al., 2009).

O aconselhamento deve, assim, ser feito numa altura adequada, de forma clara, transparente e precisa, reconhecendo os constrangimentos quanto à informação disponível e as limitações inerentes a cada uma das opções. Ao fazê-lo, os médicos assistentes estão a contribuir para a melhoria da qualidade de vida das sobreviventes de cancro da mama de forma substancial (Partridge, et al., 2004; Tschudin, et al., 2009; Snyder, et al., 2011).

As recomendações da ASCO são uma ferramenta muito útil para os oncologistas e médicos assistentes das mulheres com cancro da mama. Estas realçam que os médicos têm a responsabilidade de discutir a infertilidade como potencial risco da terapêutica na primeira oportunidade disponível, não iludindo as doentes com expectativas pouco realistas sobre as técnicas de preservação da fertilidade. Além disso, devem esclarecer que não há, presentemente, evidência de que as técnicas actuais de preservação da fertilidade comprometam directamente o sucesso do tratamento do cancro, embora os estudos sejam ainda escassos e seja necessária maior investigação. Finalmente, as doentes interessadas devem ser encaminhadas para especialistas da reprodução e deve ser disponibilizado aconselhamento psicológico.

6. BIBLIOGRAFIA

- American Cancer Society 2011 (A.C.S.).** Breast Cancer Facts & Figures 2011-2012. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2011.
- Andersen, C.Y., et al. 2008.** Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Human Reproduction*. 2008, Vol. 23, pp. 2266-2272.
- Bastos, J., Barros, H. e Lunet, N. 2007.** Evolução da mortalidade por cancro da mama em Portugal (1955-2002). *Acta Med Port*. 2007, Vol. 20, pp. 139-144. **27**
- Beck-Fruchter, R., Weiss, A. e Shalev, E. 2008.** GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of clinical data. *Human Reproduction*. 2008, Vol. 14, pp. 553-561.
- Bedaiwy, M. A., et al. 2006.** Cryopreservation of intact human ovary with its vascular pedicle. *Human Reproduction*. 2006, Vol. 21, pp. 3258-3269.
- Berek, J. S. 2012.** *Berek & Novak's Gynecology*. Fifteenth Edition. s.l. : Wolters Kluwer - Lippincott Williams & Wilkins, 2012. pp. 1479-1501.
- Blumenfeld, Z. e von Wolff, M. 2008.** GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Human Reproduction*. 2008, Vol. 14, pp. 543-552.
- Blumenfeld, Z. 2007.** How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of Embrya, oocytes, or ovaries. *The Oncologist*. 2007, Vol. 12, pp. 1044-1054.
- Casper, R. F. e Jurisicova, A. 2000.** Protecting the female germ line from cancer therapy. *Nature Medicine*. 2000, Vol. 6, pp. 1100-1101.
- Coleman, S. L. e Grothey, A. 2011.** Should oncologists routinely discuss fertility preservation with cancer patients of childbearing age. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011, Vol. 86, pp. 6-7.
- Del Mastro, L., et al. 2006.** Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2006, Vol. 17, pp. 74-78.
- Dellapasqua, S., et al. 2005.** Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with early breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, Vol. 23, pp. 1736-1750.

Demeestere, I., et al. 2009. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Human Reproduction Update*. 2009, Vol. 15, pp. 649-665.

Donnez, J. e Martinez-Madrid, B. 2007. Cryopreservation of intact human ovary with its vascular pedicle - or cryopreservation of hemiovaries? *Human Reproduction*. 2007, Vol. 22, pp. 1795-1796.

Donnez, J., et al. 2011. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. *Annals of Medicine*. 2011, Vol. 43, pp. 437-450.

Donnez, J., et al. 2004. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *The Lancet*. 2004, Vol. 364, pp. 1405-1410.

Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D., Jadoul P., Pirard C., Squifflet J., Martinez-Madrid B., Van Langendonck A. 2006. 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. *Human Reproduction*. 2006, Vol. 21, pp. 183-188.

Hickey, M., et al. 2009. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproduction*. 2009, Vol. 15, pp. 323-339.

Howard-Anderson, J., et al. 2012. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012, Vol. 104, pp. 1-20.

Ives, A., Saunders C., Bulsara M., Semmens J. 2007. Pregnancy after breast cancer: population based study. *British Medical Journal*. 2007, Vol. 334.

Kim, S. S. 2006. Fertility preservation in female cancer patients: current developments and future directions. *Fertility and Sterility*. 2006, Vol. 85, pp. 1-11.

Lee, S.J., et al. 2006. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2006, Vol. 24, pp. 2917-2931.

Lobo, R. A. 2005. Potential options for preservation of fertility in women. *The New England Journal of Medicine*. 2005, Vol. 353, pp. 64-73.

Maisano, R., et al. 2008. Protective effect of leuprolide on ovarian function in young women treated with adjuvant chemotherapy for early breast cancer: a multicenter phase II study. *Journal of Chemotherapy*. 2008, Vol. 20, pp. 740-743.

- Maltaris, T., et al. 2008.** Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Research*. 2008, pp. 1-11.
- Meirow, D., et al. 2005.** Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 2005, Vol. 353, pp. 318-321.
- Milenkovic, M., et al. 2012.** Viability and function of the cryopreserved whole rat ovary: comparison between slow-freezing and vitrification. *Fertility and Sterility*. 2012.
- Morita, Y., et al. 2000.** Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nature Medicine*. 2000, Vol. 6, pp. 1109-1114.
- Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al. 2003.** Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in post-menopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003, Vol. 21, pp. 2101-2109.
- Mueller, B. A., et al. 2003.** Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *American Cancer Society*. 2003, Vol. 98, pp. 1131-1140.
- Oktay K., Cil A.P., Bang H. 2006.** Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2006, Vol. 86, pp. 70-80.
- Oktay, K., et al. 2007.** Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of Gonadotropin-Releasing Hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *The Oncologist*. 2007, Vol. 12, pp. 1055-1066.
- Oktay, K., et al. 2005.** Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, Vol. 23, pp. 4347-4353.
- Oktay, K., et al. 2003.** Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Human Reproduction*. 2003, Vol. 18, pp. 90-95.
- Osborne, C.K. 1998.** Steroid hormone receptors in breast cancer management. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1998, Vol. 51, pp. 227-238.
- Paris, F., et al. 2002.** Sphingosine 1-phosphate preserves fertility in irradiated female mice without propagating genomic damage in offspring. *Nature Medicine*. 2002, Vol. 8, pp. 901-902.

Partridge, A. H. 2008. Fertility preservation: a vital survivorship issue for young women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, Vols. 26, pp. 2612-2613.

Partridge, A. H., et al. 2004. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004, Vol. 22, pp. 4174-4183.

Partridge, A., et al. 2007. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *European Journal of Cancer*. 2007, Vol. 43, pp. 1646-1653.

Petrek, J.A., et al. 2006. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology*. 2006, Vol. 24, pp. 1045-1051.

Recchia, F., et al. 2005. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Wiley Interscience*. 2005, pp. 514-523.

Reh, A., Oktem, O. e Oktay, K. 2008. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertility and Sterility*. 2008, Vol. 90, pp. 1635-1639.

Rosendahl, M., et al. 2006. Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: Case Report. *Human Reproduction*. 2006, Vol. 21, pp. 2006-2009.

Sánchez, M., et al. 2007. Fresh human orthotopic ovarian cortex transplantation: long-term results. *Human Reproduction*. 2007, Vol. 22, pp. 786-791.

Sánchez-Serrano, M., et al. 2009. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Human Reproduction*. 2009, Vol. 24, pp. 2238-2243.

Schattman G.L., Navarro J. 2008. Breast cancer and fertility preservation. *Placenta*. 2008, Vol. 29, pp. 147-151.

Schmidt, K.L.T., et al. 2005. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Human Reproduction*. 2005, Vol. 20, pp. 3539-3546.

Snyder, K. A. e Pearse, W. 2011. Discussing fertility preservation options with patients with cancer. *Journal of the American Medical Association*. 2011, Vol. 306, No. 2, pp. 202-203.

Sonmezer, M. e Oktay, K. 2006. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The Oncologist*. 2006, Vol. 11, pp. 422-434.

Sparano, J.A. 2000. Taxanes for breast cancer: an evidence-based review of randomized phase II and phase III trials. *Clinical Breast Cancer*. 2000, Vol. 1, pp. 32-40.

Tschudin, S. e Bitzer, J. 2009. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Human Reproduction Update*. 2009, Vol. 15, pp. 587-597.

von Schoultz E., Johansson H., Wilking N., Rutqvist L.E. 1995. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *Journal of Clinical Oncology*. 1995, Vol. 13, pp. 430-434.

Von Wolff, M., et al. 2011. Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Arch Gynecol Obstet*. 2011, Vol. 284, pp. 427-435.

Wennerholm, U. B., et al. 2009. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Human Reproduction*. 2009, Vol. 24, pp. 2158-2172.

Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. 2005. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, Vol. 23, pp. 619-629.

<http://www.ligacontracancro.pt> – LPCC (Acesso a 26 de Janeiro de 2012)