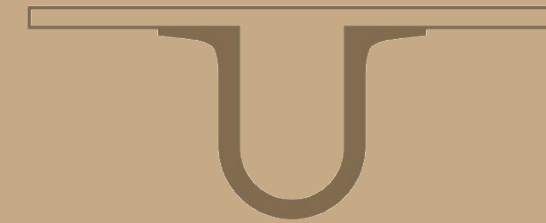




UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



Diana Isabel da Silva Duarte

IMPLICAÇÕES DA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA NA FERTILIDADE HUMANA

Técnicas de Preservação da Fertilidade dos Doentes

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Implicações da Terapia Antineoplásica na Fertilidade Humana: Técnicas de Preservação da Fertilidade dos Doentes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Vanessa Fachada de Oliveira, da Dra. Daniela Matos Almeida Leite e do Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018

Diana Isabel da Silva Duarte



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Implicações da Terapia Antineoplásica na Fertilidade Humana: Técnicas de Preservação da Fertilidade dos Doentes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Vanessa Fachada de Oliveira, da Dra. Daniela Matos Almeida Leite e do Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2018

Declaração de Autoria

Eu, Diana Isabel da Silva Duarte, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2012132837, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Implicações da Terapia Antineoplásica na Fertilidade Humana: Técnicas de Preservação da Fertilidade dos Doentes” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de “Estágio Curricular”.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2018.

Diana Isabel da Silva Duarte

(Diana Isabel da Silva Duarte)

Agradecimentos

Aos meus Pais e ao meu Irmão,

Aos Amigos dos velhos tempos,

Aos Amigos que vieram e que ficam para sempre,

Aos Companheiros de aventuras,

Aos Professores e aos Colegas,

A Coimbra, à Academia.

A todos aqueles que me preencheram o coração ao longo destes anos,

O meu eterno Obrigada!

Índice

Parte I - Relatórios de Estágio	5
Lista de Abreviaturas.....	6
Notas Introdutórias.....	7
Estágio em Indústria Farmacêutica	8
Estágio em Farmácia Comunitária.....	13
Referências Bibliográficas.....	19
Parte II - Implicações da Terapia Antineoplásica na Fertilidade Humana: Técnicas de Preservação da Fertilidade dos Doentes	20
Resumo.....	21
Abstract.....	22
Lista de Abreviaturas.....	23
I. Cancro	24
1.1. A Doença.....	24
1.2. Epidemiologia.....	24
1.3. Prognóstico da Doença.....	24
2. Tratamentos Antineoplásicos.....	26
2.1. Cirurgia Oncológica.....	26
2.2. Radioterapia.....	27
2.3. Terapia Sistémica.....	27
3. Cancro e Tratamentos: Implicações na Fertilidade	29
3.1. Indicadores de Fertilidade	29
3.2. Alterações Causadas pela Doença	30
3.3. Efeitos Nocivos dos Tratamentos.....	32
3.3.1. Cirurgia.....	33
3.3.2. Radioterapia.....	34
3.3.3. Quimioterapia.....	38
4. Oncofertilidade.....	44
4.1. Quando Intervir.....	44
4.2. Como Agir - Clínicos / Doentes.....	45
4.3. Técnicas de Preservação de Fertilidade.....	47
4.3.1. Técnicas de Uso Bem Estabelecido.....	47
4.3.2. Técnicas Experimentais.....	52
4.4. Qual o Futuro.....	56
5. Conclusão.....	60
Referências Bibliográficas.....	61
Anexos	A

Parte I

Relatórios de Estágio

Lista de Abreviaturas

DCI: Designação Comum Internacional

EMA: Agência Europeia do Medicamento

MNSRM: Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

Notas Introdutórias

Sendo o estágio curricular uma parte integrante e imprescindível para a conclusão dos estudos em Ciências Farmacêuticas, optei por efetuar 2 estágios, um inserido na área da Indústria Farmacêutica e o estágio em Farmácia Comunitária, de forma a alargar o meu conhecimento acerca das possibilidades existentes no futuro profissional.

Assim, iniciei o período de estágio na Phagecon, Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda e posteriormente realizei estágio na farmácia "A Minha Farmácia". Considero que ambos os estágios contribuíram de forma fulcral para o término da minha formação, e que foram duas áreas que apesar de distintas, acabaram por se complementar na consolidação, da melhor forma possível, dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo da minha formação académica.

Apresento de seguida, os respetivos relatórios referentes a cada um dos estágios realizados, nos quais é efetuada a análise SWOT. De notar que este tipo de análise consiste na análise dos pontos fortes e dos pontos fracos, das oportunidades e das ameaças do estágio. As letras SWOT referem-se a *Strengths* (pontos fortes), *Weaknesses* (pontos fracos), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças), consideradas por mim relativamente aos estágios que tive a oportunidade de realizar.

Estágio em Indústria Farmacêutica

Phagecon, Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda

Em janeiro do presente ano, iniciei o meu estágio no Departamento de Farmacovigilância da Phagecon, Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda (adiante designada por Phagecon), o qual se prolongou até finais do mês de março.

A Phagecon é uma empresa de consultoria farmacêutica pertencente ao grupo FHC | Farmacêutica que, em janeiro de 2006 nasceu em Coimbra, cidade que a viu crescer e alcançar o sucesso empresarial. Este sucesso tornou a Phagecon alvo de vários prémios e menções que reconhecem o excelente trabalho desempenhado nas várias áreas em que atua. Mais recentemente, a empresa realizou os seus serviços, estando as suas infraestruturas localizadas atualmente em Lisboa.

A nível interno, a Phagecon divide-se em quatro departamentos principais, cada um deles dedicado a diferentes áreas do medicamento, tornando-a desta forma uma empresa multifacetada, na qual os diferentes departamentos se inter-relacionam e complementam, permitindo assim alcançar resultados extraordinários. São eles o Departamento de Assuntos Regulamentares, diretamente ligado aos Assuntos Médicos e Científicos (“Medical and Scientific Affairs”), o Departamento de Controlo de Qualidade e o Departamento de Farmacovigilância. Para além destes departamentos, na Phagecon são prestados outros serviços, como formações, sendo estas direcionadas quer aos colaboradores internos da empresa, quer a públicos-alvo externos à empresa. No que respeita aos seus colaboradores, a Phagecon apresenta uma equipa multidisciplinar, caracterizada pela sua elevada qualidade técnica e científica.

Por se posicionar num segmento da área farmacêutica cada vez mais competitivo e, sendo uma empresa em crescimento, a Phagecon destaca-se pela sua capacidade de oferecer um serviço personalizado, que atende as necessidades individuais de cada cliente e que fundamenta o seu trabalho nos princípios de Qualidade, Confidencialidade, Excelência, Eficácia e Profissionalismo. Por isso mesmo, apresenta um vasto portfólio de clientes, tanto a nível nacional como internacional, o que traduz a sua excelência enquanto empresa.

Ao Departamento de Farmacovigilância, no qual estagiei, diz respeito sobretudo a segurança do medicamento, após a sua entrada no mercado. De acordo com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), a farmacovigilância define-se como a “ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com o medicamento”.^[1] Nesse sentido, torna-se uma área do medicamento de extrema importância pois, apesar do

medicamento demonstrar qualidade, segurança e eficácia aquando da sua comercialização, os ensaios efetuados no desenvolvimento do medicamento não permitem prever de forma clara e completa futuros acontecimentos relacionados com a sua utilização. Assim, cabe à farmacovigilância a monitorização do medicamento, assegurando que este continua com os seus valores iniciais. Por outro lado, a farmacovigilância pode ser também encarada como uma ferramenta de aquisição de novas informações relativas a medicamentos existentes, sendo fonte de novos dados, novas descobertas e novas aplicações farmacológicas.

Sucintamente, o meu estágio foi-se desenvolvendo da seguinte forma. Inicialmente foi feita uma breve apresentação da empresa e da sua forma de funcionamento e foram-me lecionadas breves formações acerca dos conceitos básicos e fundamentais da farmacovigilância e sobre a legislação existente, nomeadamente diretivas e regulamentação europeias. Foi também feito o enquadramento das diferentes atividades efetuadas em farmacovigilância e identificados os clientes aos quais são prestados serviços pela empresa.

As atividades desempenhadas por mim ao longo do estágio relacionaram-se sobretudo com a segurança pós-comercialização do medicamento. Assim, contactei com proximidade com todo o processo relacionado com uma reação adversa a um medicamento, desde a sua notificação até à recolha e ao tratamento da informação nela contida.

A recolha de informação é, sem dúvida, uma parte fundamental do trabalho efetuado pelo departamento. Esta atividade é diária, e consiste na recolha de informação de possíveis reações adversas relacionadas com substâncias ativas e/ou medicamentos dos diferentes clientes. A recolha da informação é feita através de uma plataforma informática da EMA - *Eudravigilance*, e pela análise de literatura nacional e internacional. Por se tratar de uma empresa que, para alguns dos seus clientes, desempenha todas as funções englobadas pela farmacovigilância, uma outra fonte de informação relativa a reações adversas são os próprios notificadores, ou seja, a informação pode chegar via telefonema do consumidor ou de um profissional de saúde, por exemplo. Após recolha, a informação é analisada e organizada e posteriormente transmitida aos respetivos clientes.

Uma outra parte do trabalho desempenhado pelo departamento e no qual eu pude trabalhar, foram os documentos referentes à monitorização da segurança do medicamento. Assim, contactei, por exemplo, com Relatórios Periódicos de Segurança, com Planos de Gestão de Risco e Relatórios de Atividade, entre outros documentos. Finalmente, o registo ou a alteração de informações na plataforma *xEVMPD*, plataforma na qual se encontram todas as informações atualizadas acerca dos diferentes medicamentos, foi algo com que também pude trabalhar.

Análise SWOT

Aplicando a análise SWOT ao estágio, faço a segmentação das diferentes categorias da seguinte forma:

Forças:

- Equipa jovem e dinâmica, na qual a entreaajuda é notória. O incentivo por parte dos meus colegas de departamento para participar e ajudar nas suas tarefas esteve presente desde o primeiro dia. Todos se mostraram sempre muito recetivos e pacientes para as minhas dúvidas, orientando-me da melhor forma possível. O acolhimento foi sem dúvida muito bom, fazendo com que me sentisse parte da equipa.

- Por se tratar de uma empresa com um grande número de clientes torna-se possível desempenhar diferentes atividades com base nos contratos elaborados com cada um dos clientes. Dito isto, notei que era preocupação dos meus colegas mostrar-me tudo aquilo que faziam e enquadrar-me em todas as atividades que poderiam ser menos rotineiras, para proporcionar a mais ampla e completa visão do que se faz em farmacovigilância.

- Perceção real de como seria a rotina de trabalho da empresa, possível pelo elevado envolvimento nas diversas atividades e pelo facto do horário de estágio ser muito similar ao horário dos colaboradores da empresa.

- A predefinição do uso de Inglês como idioma principal para registos e documentos, mesmo a nível interno, é uma mais-valia pois ajuda-nos a familiarizarmo-nos com a língua. Na realidade da empresa, o Inglês torna-se uma medida imprescindível uma vez que parte dos clientes para os quais são prestados serviços são clientes internacionais. Assim, a troca de informação entre ambas as partes é mais cómoda e célere.

- Infraestrutura da empresa bem localizada e muito recente, o que torna o local de trabalho cómodo. Por se tratar de uma empresa com um modelo de organização *open space*, a não existência de barreiras físicas entre os diferentes departamentos torna o local propício à relação e cooperação entre os diferentes departamentos.

Fraquezas:

- Quantidade de formação teórica incluída no plano de estudos do curso insuficiente. Por ser uma área abordada de forma pouco aprofundada ao longo do curso e à qual não é

dedicado muito tempo, senti que apenas tinha breves noções sobre a área da farmacovigilância. Desta forma, por vezes tornou-se difícil fazer de forma autónoma a correta aplicação da teoria no desempenho das atividades.

- Baixa aplicação de uma grande parte dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso. Tendo em conta o plano de estudos lecionado, senti que muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso não são utilizados nesta área pois, o contacto com a informação era apenas observacional, ou seja, a informação é tratada da forma como é recebida.

- Trata-se de um trabalho um pouco estático que, depois de algum tempo pode cair em rotina pois as atividades são desempenhadas de acordo com procedimentos *standard* e de forma metódica. O mesmo pode ser devido ao facto de ser efetuado o mesmo trabalho para diferentes clientes, tornando-se um pouco repetitivo, por vezes.

- Trabalho quase exclusivo em frente ao computador. Torna-se cansativo o número de horas que se passa em frente ao computador, sendo difícil para quem não está acostumado conseguir manter-se concentrado durante todo o horário de estágio.

Oportunidades:

- Uma vez que a farmacovigilância é uma área que é alvo de constantes atualizações, abre-se a possibilidade para que sejam introduzidas novas formações.

- Aumento da oferta formativa a nível académico relacionada com a área.

- Área com grande futuro e em crescimento, apresentando-se como uma oportunidade de entrada no mercado de trabalho para quem deseja seguir pela área da indústria farmacêutica.

Ameaças:

- Competitividade do mercado leva a que seja importante o desempenho dos serviços de forma excelente para que se consigam clientes fiéis à empresa e que não procurem os mesmos serviços em empresas concorrentes.

- Área abrangente que engloba uma grande variedade de profissionais com diversas formações distintas, não sendo exclusiva para farmacêutico.

Considerações Finais

Resta-me concluir que vejo este estágio como algo de muito positivo na minha formação académica e que me considero uma privilegiada, não só pela oportunidade que tive de estagiar na Phagecon, mas também por contactar com esta área do medicamento, sobre a qual considero que não tinha grande formação e que, após este período de estágio, acredito possuir bases mais sólidas acerca de toda a área. Não posso deixar de salientar que este acréscimo na minha formação pessoal e sobretudo profissional, deve-se principalmente à grande equipa de profissionais que me acompanharam e aconselharam da melhor forma possível durante todo o meu estágio.

Por fim, não posso deixar de destacar e sensibilizar para a importância da notificação de qualquer reação e/ou problema relacionado com medicamentos. Só desta forma se torna possível aumentar o conhecimento e assegurar que o medicamento está a desempenhar o seu propósito da forma mais segura para todos. Compete a todos nós, principalmente enquanto profissionais de saúde, sensibilizar para a importância do uso seguro e responsável do medicamento.

Estágio em Farmácia Comunitária

“A Minha Farmácia”

O meu estágio em farmácia comunitária, na farmácia “A Minha Farmácia”, teve início no mês de abril e terminou nos primeiros dias de agosto.

A farmácia “A Minha Farmácia” existe desde 1950 e situa-se num local privilegiado do centro da cidade de Barcelos, junto ao Hospital Santa Maria Maior, E.P.E. Desde o seu início, caracteriza-se por ser uma farmácia familiar, onde o interesse e o gosto pela arte farmacêutica fizeram com que após tantos anos de existência, continue a ser a farmácia de eleição para muitos dos seus utentes. Por isso mesmo, é reconhecida por muitos como uma farmácia de excelência.

O horário de funcionamento alargado é algo que caracteriza a farmácia que, a nível estrutural, para além da localização privilegiada, dispõe de bons acessos e fácil estacionamento e apresenta uma ampla área, tanto de atendimento como de armazenamento e prestação de outros serviços de saúde e bem-estar. Relativamente aos seus colaboradores, “A Minha Farmácia” possui uma equipa composta por profissionais com formação superior e técnica, nomeadamente farmacêuticos e técnicos de farmácia, capazes de esclarecer e dar resposta às necessidades dos diferentes utentes.

A gestão organizacional da farmácia resulta da colaboração entre a sua direção técnica e um serviço de consultoria prestado por uma empresa externa. Como resultado desta colaboração, a forma como a farmácia se organiza, quer a nível dos recursos humanos e das suas tarefas quer a nível de organização estrutural, segue a metodologia *Kaizen*, implementada como medida de melhoria contínua.

Sendo atualmente a saúde uma das principais preocupações das pessoas e, estando o ser humano cada vez mais interessado em participar de forma ativa nas decisões respeitantes à sua saúde, o farmacêutico ganha destaque na medida em que o seu aconselhamento é fundamental. Assim, a proximidade do farmacêutico, enquanto profissional de saúde, com as pessoas deve ser favorecida. Tendo em conta esta realidade e a necessidade de uma relação de confiança para com as pessoas, adicionalmente aos serviços farmacêuticos tradicionais, nos quais se enquadra a dispensa de medicamentos, “A Minha Farmácia” oferece aos seus utentes outros serviços relacionados com saúde e bem-estar, dos quais são exemplo os conselhos nutricionais disponibilizados e os testes bioquímicos realizados.

De forma sucinta, o meu estágio desenvolveu-se da seguinte forma. Inicialmente foi feita a apresentação do espaço da farmácia; tive desta forma o primeiro contacto com a farmácia e com os restantes colegas. Simultaneamente foi-me explicado o funcionamento

geral da farmácia e desde logo, fui incentivada a participar nas diversas atividades que aconteciam na farmácia.

Nos primeiros meses a minha colaboração foi, sobretudo, no auxílio a nível de armazenamento, reposição de *stocks*, receção de encomendas e organização. Estas atividades foram fundamentais para começar a compreender o funcionamento da farmácia e foram assim planeadas para que estivesse em contacto e me conseguisse familiarizar com os vários medicamentos e restantes produtos existentes na farmácia, e com a sua disposição e organização no espaço da farmácia. De forma progressiva comecei também a aprender a utilizar o Sifarma 2000, sistema informático utilizado na farmácia. Como nunca tinha estado em contacto com o programa foi algo que aconteceu de forma contínua e gradual, para que conseguisse assimilar toda a informação e conhecimentos adquiridos.

Com o desenrolar do estágio, a preparação de manipulados foi também experienciada por mim, primeiramente como observadora e posteriormente como interveniente autónoma. A execução de testes bioquímicos foi uma das áreas nas quais também tive um papel prático, destacando-se sobretudo a medição do nível de glicémia. Ao mesmo tempo, tive também a oportunidade de realizar várias medições da tensão arterial.

Após o período no qual apenas executei trabalho de *back office*, comecei uma nova etapa do estágio ao iniciar o acompanhamento dos colegas no atendimento e a ter o primeiro contacto com os utentes. Por fim, quando já tinha formação para tal e quando me comecei a sentir confortável e mais segura das minhas capacidades, iniciei o atendimento sozinha.

Durante o período de estágio tive ainda a oportunidade de auxiliar os restantes colegas nas suas atividades rotineiras, como a organização do espaço da farmácia e das suas montras, e participei em diversas formações de diferentes marcas e de diferentes produtos.

Nos últimos dias do meu estágio, sentia-me completamente integrada na equipa e no normal funcionamento da farmácia, tendo autonomia suficiente para elaborar as minhas tarefas.

Análise SWOT

Aplicando a análise SWOT ao estágio, faço a segmentação das diferentes categorias da seguinte forma:

Forças:

- Equipa acolhedora e sempre disposta a ajudar. Desde início, a forma como fui integrada na equipa e a confiança depositada em mim pelos colegas, permitiu que o estágio acontecesse num ambiente descontraído, sem nunca ser deixado para segundo plano o ensinamento por parte dos restantes colegas, sobretudo nos momentos em que tive dúvidas.

- Horário alargado da farmácia. Por ter um horário de funcionamento extenso, tornou-se possível para mim o trabalho em diferentes turnos e o contacto com diferentes utentes ao longo das diferentes fases do dia. Adicionalmente, o horário de funcionamento alargado dá um maior conforto ao utente, que pode assim encontrar a sua farmácia disponível por um longo período.

- Confiança depositada no farmacêutico e importância do seu aconselhamento aos utentes. A procura inicial de aconselhamento na farmácia foi por mim presenciada várias vezes, demonstrando que, para os utentes, a palavra e os conhecimentos dos colaboradores da farmácia são importantes e que a farmácia pode funcionar como um local onde podem ir para resolver questões de saúde de menor gravidade.

- Formações em que participei. A oferta de formações de diferentes produtos é algo de muito vantajoso pois permite-nos adquirir conhecimentos teóricos sobre os produtos, de forma a saber qual a sua melhor aplicação e quais as situações em que estes podem e/ou devem ser aconselhados. A contínua oferta de formações permite aos farmacêuticos e restantes colaboradores uma instrução contínua e um incremento dos seus conhecimentos em relação aos produtos existentes no mercado e às novidades que vão surgindo, tornando-os profissionais mais bem preparados e com melhores ferramentas no aconselhamento.

Fraquezas:

- Dificuldade na aplicação da teoria à prática. Embora durante a minha formação académica me fossem fornecidas as bases para poder desempenhar esta atividade, na prática senti alguma dificuldade em aplicar esses conhecimentos de forma autónoma e com confiança. Assim, foram várias as vezes em que inicialmente pedia a opinião de um dos

colegas para a tomada de qualquer decisão. Senti sobretudo dificuldade em reconhecer o nome de marca de alguns medicamentos, sobretudo pelas prescrições serem, maioritariamente feitas pela Denominação Comum Internacional (DCI) e não pelos nomes comerciais dos medicamentos.

- Dificuldade no aconselhamento. O farmacêutico desempenha um trabalho com elevada responsabilidade. Por isso mesmo, e sendo uma experiência completamente nova para mim, senti alguma dificuldade no aconselhamento, devido a falta de confiança na interação com os utentes e por saber que a informação que fosse por mim transmitida seria de grande importância para estes.

- Período de atendimento curto. Pela forma como o meu estágio estava planeado, o período durante o qual realizei atendimento acabou por ser pouco extenso. Apesar do trabalho de *back office* ser fundamental, senti que a aprendizagem ocorre principalmente com a aplicação prática e quando há o contacto com o utente. Quando comecei a ter mais confiança no atendimento e a ter a perceção de que realmente estava a conseguir assimilar conhecimento, o estágio acabou. Desta forma e, embora compreenda que não seja possível alargar o período de estágio e que este serve para nos apresentar uma possibilidade de carreira profissional futura, este acaba por nos fornecer apenas as bases do trabalho que realmente se faz numa farmácia e senti que o tempo não foi suficiente para me colocar completamente à vontade na execução do trabalho como farmacêutico comunitário.

- Dificuldade inicial no trabalho com o Sifarma 2000. Uma vez que nunca tinha tido qualquer experiência com o sistema, notei alguma dificuldade em começar a compreender o seu funcionamento e, por ser um sistema complexo e com várias funcionalidades, considero que o conhecimento que tenho acerca do programa é ainda muito básico mas, acredito que é com o trabalho e com a prática diária que se consegue consolidar e aumentar o conhecimento.

- Pouco conhecimento na área da dermocosmética e desconhecimento de produtos de homeopatia e ortopédicos. A formação teórica que temos ao longo do curso não nos dá o conhecimento suficiente acerca de tudo o que pode existir na farmácia. Assim, para alguns dos produtos, por vezes, o seu aconselhamento e posterior venda tornavam-se difíceis pela falta de informação e conhecimento teórico sobre os produtos. Esta dificuldade foi sentida sobretudo nos produtos de dermocosmética, uma vez que na farmácia existia uma elevada oferta destes produtos.

Oportunidades:

- Serviços e iniciativas que distinguem a farmácia. Ao longo dos meses que estive na farmácia existiram diversas campanhas promocionais e, em cada mês, destacavam-se dias especiais e temáticos. Este tipo de práticas são importantes pois permitem à farmácia distanciar-se face a outros concorrentes e demonstram que a sua atividade é dinâmica e feita a pensar nas necessidades atuais dos utentes.

- Notificações de reações a medicamentos. Embora na prática seja difícil conseguir assimilar toda a informação dada pelo utente no tempo útil do atendimento, deveria ser salientada a importância desta temática junto dos colaboradores das farmácias e os mesmos deveriam ter formação que os permitisse, quando necessário, notificar de forma simples e completa qualquer reação que pudesse estar relacionada com a toma de um medicamento, possibilitando assim um melhor acompanhamento da utilização dos medicamentos. Esta prática iria também fomentar a confiança e a importância do papel do farmacêutico na farmácia comunitária e na saúde dos utentes na medida em que iria contribuir para que o bem-estar do utente estivesse sempre em primeiro lugar e demonstrava uma preocupação do farmacêutico com a sua saúde.

Ameaças:

- Elevado número de farmácias na cidade, elevada competitividade e possibilidade de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) noutras superfícies destacam a importância de fidelizar utentes.

- Colaboradores novos na farmácia. Por se tratar de uma farmácia na qual muitos dos utentes são já de longa data, nos primeiros dias ao balcão há uma sensação de falta de confiança no nosso trabalho, por sermos novos na farmácia e por muitas vezes o conhecimento ser também associado a uma idade mais madura. Apesar disso, com o passar dos dias e com o incentivo dos colegas já conhecidos, a confiança dos utentes foi ganha.

- Possibilidade de trabalho para outros profissionais que não possuem a mesma formação académica. Tendo em conta as dificuldades económica sentidas na área farmacêutica, pode ser dada preferência a outros colaboradores que não possuam o mesmo nível de formação que um farmacêutico. Assim, é importante que o farmacêutico, no exercer da sua atividade, o faça de forma exemplar e que demonstre a sua mais-valia face aos restantes profissionais.

Considerações Finais

O período de estágio na “A Minha Farmácia” foi, para mim, uma oportunidade ímpar não só de crescimento académico mas também de crescimento pessoal. Foi, sem dúvida, um momento de engrandecimento e consolidação de conhecimentos previamente adquiridos e, mais importante, uma preparação para o futuro profissional pelo contacto próximo com doentes e utentes e um alertar para a importância do papel ativo do farmacêutico como agente de saúde.

No geral todas as atividades e projetos em que participei foram muito aliciantes, ultrapassando qualquer expectativa que poderia ter à partida, ajudando-me a ganhar confiança que apenas com a formação teórica não tinha.

Por fim, saliento mais uma vez o papel que os restantes colaboradores da farmácia tiveram na minha evolução, pela sua presença e pela confiança depositada em mim e no trabalho por mim realizado.

Cabe-nos a todos nós, farmacêuticos, criar uma relação de confiança com os utentes e assim, sermos reconhecidos como um agente fundamental na sua saúde e bem-estar e alguém de confiança a quem podem recorrer no cuidado da sua saúde.

Referências Bibliográficas

1. European Medicines Agency. Pharmacovigilance. [Consult. 20 de maio de 2018].
Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c76

Parte II

Implicações da Terapia Antineoplásica na Fertilidade Humana

Técnicas de Preservação da Fertilidade dos Doentes

Resumo

O cancro é uma das doenças com maior mortalidade no mundo contudo, é também uma das áreas da medicina mais promissoras, estabelecendo-se como uma doença com um prognóstico cada vez melhor e na qual as possibilidades de cura são cada vez maiores. Assim, é importante pensar nos que sobrevivem à doença e que, muitas vezes, se deparam com ela em fases muito precoces da sua vida. Estes doentes, adicionalmente a todas as alterações causadas de forma direta pela doença, podem também ver comprometida a sua qualidade de vida futura, devido à agressividade dos tratamentos que possam realizar.

São conhecidos os efeitos nefastos que a doença e os tratamentos antineoplásicos têm nas células saudáveis do organismo. Um desses efeitos é a gonadotoxicidade que, a longo prazo, se pode traduzir na infertilidade dos doentes. Sendo a construção de uma família um elemento de elevado valor na vida da maioria dos Homens, torna-se fundamental informar os doentes dessa possibilidade e fornecer-lhes todo o aconselhamento acerca das possíveis opções para conservar a sua fertilidade. Existindo atualmente diferentes técnicas de conservação de fertilidade, algumas de uso bem estabelecido e outras de prática ainda experimental, é importante refletir acerca das diferentes opções e ver qual delas melhor se adapta a cada doente e à sua situação individual.

No futuro, a área da oncofertilidade vai tendencialmente ganhar maior destaque e, dessa forma, melhores soluções podem ser propostas, oferecendo a estes doentes uma melhor qualidade de vida após a doença.

Palavras-chave

Cancro, Gonadotoxicidade, Infertilidade, Oncofertilidade, Preservação de Fertilidade, Tratamentos Antineoplásicos.

Abstract

Cancer are one of the most prolific causes of death in the world however it is also one of the most promising medical fields, resulting in better prognosis and higher healing processes possibilities. In that regard, it's important to consider those that went thru those healing processes, sometimes in the early stages of their life. In addition to all the changes caused directly by the disease, they can also suffer from compromises in their future quality of life as a consequence of the aggressiveness of the treatments carried out.

The harmful effects of cancer and antineoplastic treatments in the healthy cells of the body are well known. Gonadotoxicity is one example of a harmful effect that can translate in patients' infertility as a long-term consequence. As we established a notorious element of the Human life in the ability to raise a family, urges the need to enlighten the patients about all the possibilities and provide counselling related to different alternatives to keep their fertility. As of today, there are already various techniques used to maintain fertility – some are well established, and others are still in experimental practice. Therefore, it's important to find the more adequate treatment to each patient as a result of his individual needs.

In the future, the oncofertility field will tendentially obtain more emphasis and as a result more and better solutions will emerge providing patients a better post-disease quality of life.

Key-Words

Antineoplastic Treatments, Cancer, Fertility Preservation, Gonadotoxicity, Infertility, Oncofertility.

Lista de Abreviaturas

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AMH: Hormona Anti-Mülleriana

CTO: Criopreservação de Tecido Ovárico

FIV: Fertilização *in vitro*

FOP: Falência Ovárica Prematura

FSH: Hormona Folículo-Estimulante

Gy: Gray

GnRH: Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

hCG: Gonadotrofina Coriônica Humana

HHG: Hipotálamo-Hipófise-Gónadas

ICSI: Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides

LH: Hormona Luteinizante

SHO: Síndrome de Hiperestimulação Ovárica

TRA: Técnicas de Reprodução Assistida

I. Cancro

I.1. A Doença

Idealmente, no organismo humano, as células crescem e dividem-se num ciclo constante e harmonioso, com novas células a reparar ou substituir células mais antigas. Qualquer alteração neste processo de divisão e substituição pode tornar o crescimento descontrolado, excedendo os seus limites normais, iniciando-se assim o desenvolvimento de um tumor.^[1]

O cancro pode definir-se como o conjunto de doenças caracterizado por um crescimento celular anormal e indiscriminado. Deste desequilíbrio podem resultar tumores numa grande extensão de órgãos, encontrando-se descritos vários tipos de cancro, cada um deles caracterizado pelo órgão ou tecido onde ocorreu o seu desenvolvimento inicial.^[1]

I.2. Epidemiologia

Com o crescimento da população mundial e com o seu envelhecimento, aliados à elevada prevalência de fatores de risco, verifica-se um aumento na incidência das doenças oncológicas, sendo o cancro uma das principais causas de morte no mundo, com elevada incidência em países desenvolvidos e em países em desenvolvimento.^[2,3]

No ano de 2012 estima-se que foram diagnosticados 14,1 milhões de novos casos de cancro no mundo e que, nesse ano, 8,2 milhões de mortes foram relacionadas com a doença.^[3] Na Europa, foram diagnosticados aproximadamente 3,4 milhões de novos doentes, 1,8 milhões (53%) do sexo masculino e 1,6 milhões (47%) do sexo feminino; cerca de 1,75 milhões de mortes foram atribuídas a doenças oncológicas, sendo 976 mil (56%) referentes a homens e 779 mil (44%) referentes a mulheres. Em Portugal, foram diagnosticados aproximadamente 492 mil novos casos e registadas 241 mil mortes devido a cancro nesse mesmo ano.^[2]

Relativamente à população pediátrica, verifica-se também uma elevada prevalência de doenças oncológicas e estima-se que, no mundo, sejam diagnosticados anualmente cerca de 175 mil casos de cancro em crianças e jovens com menos de 15 anos.^[4]

I.3. Prognóstico da Doença

Embora as doenças oncológicas sejam uma das principais causas de morte no mundo, com o aumento do número de rastreios e de diagnósticos e, com os avanços da ciência relativamente aos tratamentos antineoplásicos, diminuíram as mortes por cancro e existe uma melhoria no prognóstico dos doentes, sendo cada vez maior o número de anos que

estes vivem após se curarem da doença. Contudo, os tratamentos que lhes proporcionam uma maior esperança de vida apresentam também efeitos secundários que podem causar um grande impacto na sua qualidade de vida, não apenas durante os tratamentos mas por longos períodos após o seu término.^[5-8]

Assim como para os adultos, também para os doentes pediátricos a taxa de sobrevivência ao cancro aumentou significativamente e, apesar da elevada incidência da doença, com a melhoria na oferta e na qualidade dos tratamentos disponíveis, sobreviver ao cancro e chegar à idade adulta tornou-se uma realidade para muitas crianças e muitos adolescentes.^[9,10] Uma vez que se tornarão sobreviventes a longo prazo, estes jovens podem enfrentar futuras complicações dos tratamentos que receberam, dos quais é exemplo o comprometimento da sua fertilidade.^[8]

A disfunção das gónadas, com consequente risco de infertilidade, é um dos possíveis efeitos a longo prazo da doença e dos tratamentos utilizados para a combater e, pode afetar tanto crianças como adultos.^[11] A ideia de uma fertilidade comprometida pode ser uma fonte adicional de ansiedade e tensão emocional durante a doença e pode também comprometer a qualidade de vida futura dos sobreviventes.^[8]

2. Tratamentos Antineoplásicos

Os tratamentos para o cancro têm sido alvo de contínuos estudos e investigação e consequentemente de uma grande evolução, o que se traduz em benefícios para os doentes. Nesse sentido, os resultados são cada vez mais positivos, havendo uma diminuição dos sintomas, um aumento da taxa de sobrevivência e uma melhoria na qualidade de vida dos doentes oncológicos.^[1]

As estratégias de tratamento mais comuns podem inserir-se em 2 classes distintas: tratamentos locais e tratamentos sistémicos. Na primeira classe, incluem-se os tratamentos realizados numa área específica e limitada do corpo, tais como cirurgia e radioterapia. Os tratamentos sistémicos, como a quimioterapia ou terapia farmacológica, são tratamentos que fazem uso da corrente sanguínea para destruir as células cancerígenas por todo o organismo. A terapia sistémica tem vindo a ser potenciada pela utilização de terapia hormonal e transplantes de linhas celulares e, mais recentemente, a imunoterapia, a terapia dirigida e a medicina personalizada são também opções neste tipo de estratégia.^[1,12,13]

Considerando o diagnóstico de cancro, havendo margem para uma possível intervenção terapêutica e, tendo por base o tipo de tumor, o estadiamento e o prognóstico da doença, a condição geral de saúde do doente e as suas opções individuais, é feito o protocolo de tratamento.^[12] Este pode resultar numa terapia unilateral ou na combinação de diferentes estratégias. Desta forma, cirurgia, radioterapia e terapia sistémica podem combinar-se, e neste último caso, podem ainda ser usados dois ou mais fármacos em simultâneo.^[1,12]

2.1. Cirurgia Oncológica

A cirurgia oncológica é um instrumento fundamental no tratamento do cancro e tem como principal objetivo a completa remoção do tumor, sendo por vezes necessária a remoção simultânea de estruturas adjacentes ao órgão onde este se encontra. Para tal, existem várias técnicas cirúrgicas, cada vez menos invasivas. O tipo de procedimento escolhido varia de doente para doente, tendo em consideração o tipo de patologia e o seu estadiamento, a localização do tumor e a sua extensão, o risco de disseminação da doença e a condição geral de saúde do doente.^[12]

Quando a completa remoção do tumor não pode ser feita, a cirurgia pode ser uma ferramenta para diminuir o tamanho do tumor, melhorando desta forma a resposta a futuros tratamentos.^[13]

2.2. Radioterapia

Quando sobre uma célula, saudável ou cancerígena, incide uma radiação ionizante, ocorrem alterações na sua estrutura e função. A radioterapia faz uso deste tipo de radiação, nomeadamente raios-X e eletrões, com a finalidade de destruir as células tumorais. Uma vez que a radiação é também nefasta para as células saudáveis, a dose de radiação a administrar é planeada para que estas células não sofram alterações graves permanentes. O objetivo é então maximizar o dano no tumor e minimizar o dano nos tecidos normais podendo, para tal, serem utilizados simultaneamente vários feixes de radiação, com diferentes ângulos de incidência, que se sobrepõem no tumor. A radioterapia pode também ser utilizada para reduzir o volume de uma massa tumoral ou aliviar sintomas, funcionando assim como um método adjuvante de outros tratamentos.^[12]

2.3. Terapia Sistémica

A quimioterapia é uma terapia sistémica que faz uso de fármacos cujo alvo são as células em divisão ativa, o que pode incluir células tumorais e células saudáveis.^[1,10] Os fármacos usados dividem-se em diferentes classes, e apresentam diferentes mecanismos de ação (Tabela I - Anexos). Um protocolo de quimioterapia pode compreender apenas um fármaco ou pode ser o resultado da combinação de vários fármacos. A escolha do tipo de protocolo e dos fármacos a utilizar em cada doente é feita em função do tipo de doença oncológica e do estado de saúde do doente.^[12]

Avanços tecnológicos e científicos na área da saúde potenciaram este tipo de terapia e, atualmente, aliados ao conceito de medicina personalizada, encontram-se disponíveis protocolos terapêuticos que englobam hormonoterapia, transplantes de linhas celulares e fármacos que atuam no sistema imunitário do organismo, e também protocolos mais precisos, nos quais são utilizadas terapias dirigidas.^[1]

Na medicina personalizada são feitos testes ao tumor que determinam as opções que podem ser seguidas, com base na previsão da resposta ao tratamento. O uso de fármacos para estimular o sistema imunitário natural do organismo para combater o cancro define a imunoterapia, que pode ser de três tipos distintos: imunoterapia não específica, destacando-se o interferão como principal fármaco; terapia oncolítica viral, onde vírus geneticamente modificados são utilizados para estimular uma resposta imunitária; terapia com células T, na qual as células T do doente são modificadas para que exibam recetores desenhados para reconhecer as células cancerígenas. Na terapia dirigida, são utilizados fármacos que têm

como alvos específicos genes e proteínas únicas das células cancerígenas, com funções essenciais no crescimento e no desenvolvimento tumoral.^[1]

Apesar dos tratamentos serem pensados e desenvolvidos de forma a minorar os seus efeitos nas células saudáveis, sendo cada vez menos invasivos e menos tóxicos, a maioria das opções de tratamento apresentam efeitos secundários, que podem causar grande impacto na qualidade de vida do doente e que podem prolongar-se por longos períodos após o fim dos tratamentos.^[6] Assim, com o aumento da taxa de sobrevivência dos doentes com cancro, nomeadamente de crianças e jovens adultos, o foco do tratamento tem vindo a alterar-se, destacando-se a prevenção dos efeitos tardios dos tratamentos, nos quais se incluem alterações na reprodução e possível comprometimento da fertilidade.^[9]

3. Cancro e Tratamentos: Implicações na Fertilidade

As consequências a longo prazo das doenças oncológicas e dos seus tratamentos são muitas. Para os doentes em idade reprodutora, o comprometimento da fertilidade é uma grande preocupação e, para muitos, encarar simultaneamente o diagnóstico e a possibilidade de infertilidade futura torna a doença ainda mais dolorosa.^[5]

A infertilidade relacionada com o cancro e com as terapias antineoplásicas torna-se um assunto cada vez mais importante devido à crescente incidência da doença e ao crescente número de sobreviventes em idades ainda muito jovens e que ainda não tiveram a oportunidade de formar uma família.^[14]

São vários os mecanismos pelos quais o cancro afeta a fertilidade, de forma mais ou menos extensa, resultando em doentes subfértéis ou estéreis. Apesar da própria patologia poder, por si só, afetar e comprometer a fertilidade do doente, verificando-se casos de subfertilidade prévios aos tratamentos devido a efeitos diretos da doença, o declínio da fertilidade deve-se sobretudo aos tratamentos antineoplásicos e ao impacto negativo destes na fertilidade.^[10,15,16,17]

Os tratamentos localizados, como a cirurgia ou a radioterapia, podem afetar a fertilidade pela remoção ou danificação dos órgãos reprodutores e as terapias sistémicas, como a quimioterapia, podem ser tóxicas para as gónadas, afetando assim a fertilidade e/ou a função endócrina.^[15]

3.1. Indicadores de Fertilidade

Atualmente, a análise do sémen é o método utilizado para prever a capacidade de reprodução do homem em idade reprodutora. Adicionalmente, a Inibina B e a Hormona Folículo-Estimulante (FSH) foram identificadas como marcadores séricos de confiança para a espermatogénese, estando descritas associações entre os seus valores e a concentração de espermatozoides e o volume testicular. A Inibina B é uma hormona produzida pelas células de Sertoli, que regula a secreção de FSH pela hipófise anterior por um mecanismo de *feedback* negativo.^[11,18]

Na mulher, a Hormona Anti-Mülleriana (AMH) é um dos parâmetros que melhor reflete a reserva folicular ovárica, pela sua estabilidade durante o ciclo menstrual e por não ser influenciada por possíveis tratamentos hormonais. A diminuição do seu nível sérico coincide com disfunções no ovário e relaciona-se com o potencial de fertilidade. O número finito de oócitos presentes no ovário no momento do nascimento resulta da proliferação e maturação das células germinativas primordiais, o que acontece durante a gestação. Após o

nascimento, começa a perda normal de oócitos e, quando o seu número é reduzido, a mulher entra na menopausa.^[6,19] A reserva finita de folículos primordiais é estabelecida durante a segunda fase da vida intrauterina e, após nascimento, decresce continuamente até à menopausa. Cada folículo primordial consiste num oócito imaturo rodeado por uma camada de células granulosas. No momento em que é ativado o crescimento folicular, o oócito e as células da granulosa começam o seu desenvolvimento sequencial. Assim, uma mulher em idade reprodutora tem, nos seus ovários, folículos em diferentes estados de diferenciação, resultado do recrutamento contínuo de folículos primordiais. Destes folículos, apenas uma minoria chega à fase pré-ovulatória, sendo os restantes eliminados por apoptose.^[8]

Qualquer processo que leve à destruição do tecido ovárico, como por exemplo tratamentos antineoplásicos, vai causar uma perda precoce e acelerada de folículos. Como consequência da extinção prematura da reserva folicular, verifica-se uma Falência Ovárica Prematura (FOP).^[6,20] A FOP caracteriza-se pela incapacidade de iniciar o desenvolvimento puberal, pelo desenvolvimento puberal incompleto ou por uma menopausa prematura, ou seja, quando esta ocorre antes dos 40 anos.^[14]

3.2. Alterações Causadas pela Doença

A manutenção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gónadas (HHG) intacto é fundamental para a correta regulação da produção das hormonas necessárias para o normal funcionamento dos órgãos reprodutores e da função reprodutora. O desequilíbrio deste eixo, causado por exemplo, pela invasão tumoral de um destes órgãos, hipotálamo, hipófise ou gónadas, pode ter um efeito prejudicial na fertilidade, com alterações que podem originar infertilidade permanente.^[10,21]

No homem, o cancro testicular e o Linfoma de Hodgkin apresentam-se como as patologias que, diretamente, mais afetam a sua fertilidade, verificando-se nestes doentes alterações nos parâmetros do sémen.^[6,17] Também na mulher, o Linfoma de Hodgkin é responsável por alterações diretas na fertilidade, sendo caracterizado por doentes com uma menor reserva ovárica.^[6]

HOMEM

Doentes diagnosticados com cancro apresentam sémen de qualidade reduzida. Em doentes com tumores testiculares ou tumores nas células da linha germinativa é comum observar-se um quadro de oligospermia (diminuição do número de espermatozoides no sémen) antes do início dos tratamentos.^[10,15]

As doenças oncológicas afetam a fertilidade masculina não só pelas alterações endócrinas e nutricionais que causam, mas por induzirem um estado hipermetabólico, no qual as células tumorais, devido à sua rápida proliferação, produzem grandes quantidades de metabolitos espermatotóxicos. O stress associado ao diagnóstico da doença é também um fator importante pois leva a alterações hormonais que têm efeitos negativos quer na produção, quer na função do sémen.^[10,11,17] Estes acontecimentos são suportados pelo facto de doentes recém-diagnosticados, que ainda não iniciaram os tratamentos antineoplásicos, apresentarem valores de Inibina B sérica inferiores aos normais.^[11]

Tumores que envolvam défices vitamínicos e/ou minerais, que desempenhem papéis fundamentais na manutenção da capacidade reprodutora do homem, podem contribuir para a sua infertilidade, afetando aspetos como o desenvolvimento testicular e a qualidade da espermatogénese.^[17]

Adicionalmente, alguns tumores podem promover respostas autoimunes, produzindo anticorpos anti-espermatozoides que alteram a mobilidade dos espermatozoides, ou libertando citocinas que causam lesões nas células germinativas e nas células de Leydig.^[17]

Relativamente ao cancro testicular, este afeta a fertilidade do homem ao interferir diretamente com a espermatogénese. Esta alteração no processo de formação de gâmetas deve-se a diversos fatores, entre os quais, destruição do tecido circundante, secreção local de Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG), aumento da temperatura intraescrotal e alterações na circulação sanguínea.^[17] No caso do Linfoma de Hodgkin, por ser uma patologia que se apresenta muitas vezes associada a febre, verificam-se alterações negativas nos parâmetros do sémen, devido ao aumento da temperatura corporal.^[10,17]

MULHER

Em mulheres recém-diagnosticadas, antes de iniciarem qualquer tratamento, a avaliação dos níveis de AMH revelou que os seus valores se encontravam significativamente reduzidos. Estes resultados demonstram que, embora os tratamentos tenham um papel crucial na toxicidade nas gónadas, a doença *per si* e o estado de saúde concomitante afetam a reserva ovárica das doentes.^[6,11,22,23]

A infertilidade feminina resulta da completa perda de folículos ováricos, e consequentemente de oócitos, e pode dever-se a fatores fisiológicos ou a fatores patológicos, como tumores nos ovários.^[24]

Na mulher, os cancros ginecológicos, como o cancro do colo do útero, o cancro do endométrio e o cancro dos ovários, representam o maior impacto na fertilidade devido aos distúrbios anatómicos que causam nestes órgãos, ligados à função reprodutora.^[25]

3.3. Efeitos Nocivos dos Tratamentos

O aperfeiçoamento dos tratamentos antineoplásicos permitiu melhorar o prognóstico e a taxa de sobrevivência dos doentes com cancro. Contudo, esses tratamentos podem alterar simultaneamente a sua capacidade de reprodução, causando danos permanentes nas células reprodutoras, cujo resultado pode ser a esterilização do doente.^[16,20] Idealmente, estes tratamentos seriam seletivamente tóxicos para as células cancerígenas devido à sua elevada taxa de proliferação e elevada atividade metabólica mas, o que na prática se verifica é que estes danificam também células e tecidos saudáveis.^[26]

Embora a maioria dos tecidos saudáveis consiga recuperar após estes tratamentos, graças a mecanismos de reparação eficientes e à presença de células progenitoras que permitem a reparação e substituição das células lesadas, tal não acontece nos órgãos reprodutores.^[26] Visto que os tratamentos antineoplásicos afetam sobretudo as células em rápida divisão, no homem, a espermatogénese pode ser comprometida por danos permanentes causados nas gónadas ou nas células da linha germinativa, resultando em subfertilidade ou mesmo esterilização. A perda da reserva das células germinativas, devido à morte das células espermatogónicas em diferenciação, pode causar oligospermia ou azoospermia (ausência total de espermatozoides no sémen), e originar disfunções testiculares e/ou disfunções ejaculatórias.^[20,27]

Na mulher, no ovário não existem células germinativas estaminais capazes de gerar novos óvulos, uma vez que a mulher nasce com um número limitado de oócitos imaturos. Assim, os tratamentos gonadotóxicos vão acelerar o decréscimo natural da reserva ovárica, originando situações de FOP, comprometendo a possibilidade destas doentes terem filhos biológicos no futuro.^[23,26,29]

A extensão dos danos causados nas gónadas pelos diferentes tratamentos depende do tipo de tratamento, da sua duração e da extensão do campo de administração, das doses cumulativas totais, do tipo de tumor, do sexo do doente e da sua idade no momento dos tratamentos, e a sua gravidade pode variar, desde casos em que não há quaisquer efeitos até situações de perda funcional permanente.^[5,11,16,19,27,30]

A radiação e os vários agentes usados em quimioterapia atacam as células cancerígenas por um mecanismo que leva à danificação do seu Ácido Desoxirribonucleico (ADN), causando a paragem do ciclo celular e conseqüente apoptose.^[26] Os testículos são extremamente sensíveis aos efeitos tóxicos da radiação e da quimioterapia em todas as fases da vida do homem. Os danos testiculares podem afetar as células somáticas dos testículos (células de Sertoli e células de Leydig) ou as células germinativas.^[20] A radiação total do

corpo, ou quando aplicada na área pélvica, causa disfunção gonadal severa, tendo estes doentes, respetivamente, níveis de Inibina B quase indetetáveis e níveis de Inibina B muito baixos. Em doentes tratados com quimioterapia, os regimes com agentes alquilantes, são os mais danosos para a função gonadal.^[18]

Os tratamentos antineoplásicos têm extensos efeitos gonadotóxicos na mulher, afetando as células do ovário através de vários mecanismos, e são considerados a principal causa patológica e iatrogénica da infertilidade feminina.^[24,26] A gonadotoxicidade ocorre sobretudo quando os ovários são expostos a protocolos de quimioterapia agressivos, com agentes alquilantes, ou a radioterapia ionizante na zona pélvica e abdominal, no crânio ou quando há aplicação de radiação ao corpo todo.^[24,29] Na mulher, o risco de infertilidade relaciona-se, para além dos fatores já referidos, com a reserva folicular da doente antes dos tratamentos.^[6,29] Assim, em sobreviventes de cancro, o número de folículos está inversamente associado à quantidade de radiação que afeta os ovários, à quimioterapia com agentes alquilantes e a idades mais tardias aquando do diagnóstico.^[14]

3.3.1. Cirurgia

Embora atualmente a cirurgia seja o método de tratamento do cancro mais eficaz, a completa remoção do tumor implica muitas vezes a completa remoção do órgão onde este se encontra e, quando a sua localização é nos órgãos reprodutores, a remoção cirúrgica destas estruturas tem efeitos diretos na fertilidade do doente. Adicionalmente, o dano causado em estruturas necessárias para a reprodução e as consequências da cirurgia, como a formação de tecido cicatrizante, vêm potenciar o risco de infertilidade que os doentes enfrentam. Desta forma, na área da oncologia têm vindo a ser desenvolvidas técnicas de cirurgia urológica e de cirurgia ginecológica que permitam preservar os órgãos reprodutores dos doentes masculinos e femininos, respetivamente, sem que vejam comprometida a sua sobrevivência.^[13]

HOMEM

Em casos de tumores testiculares, a orquiectomia unilateral, ou seja, a remoção de um dos testículos, é o tratamento cirúrgico *standard* e, para doentes em que o tumor esteja confinado a um dos órgãos, esta abordagem permite a conservação da produção de hormonas e de espermatozoides. Nos primeiros meses após o procedimento, observa-se uma redução na concentração do sémen e na contagem de espermatozoides total e, um número reduzido de doentes pode tornar-se azoospérmico.^[10,17] Adicionalmente, estes doentes, apresentam níveis de Hormona Luteinizante (LH) superiores ao normal, indicando

um risco aumentado de redução funcional prematura das células de Leydig e de hipogonadismo, assim como de Deficiência Androgénica no Envelhecimento Masculino, vulgarmente designada por andropausa.^[17]

Procedimentos cirúrgicos no retroperitoneu ou na zona pélvica, como a dissecação de gânglios linfáticos retroperitoneais juntamente com a orquiectomia ou cirurgias a tumores localizados na próstata, na bexiga ou no cólon, são mecanismos adicionais que potencialmente afetam a fertilidade. Estas intervenções podem danificar o sistema ductal através do qual o sémen passa durante a ejaculação e podem causar danos no nervo pélvico parassimpático e/ou nos nervos simpáticos dos plexos hipogástrico e pélvico, que controlam a função erétil e a ejaculação, respetivamente. Alterações na abordagem cirúrgica, com técnicas que afastam os nervos, têm permitido uma diminuição destas complicações, permitindo preservar tanto a função erétil como a ejaculatória.^[10,17]

Além do procedimento cirúrgico em si, para muitos doentes, após a cirurgia, seguem-se tratamentos adjuvantes, como radioterapia local para prevenir possíveis recorrências locais, que são também danosos para as gónadas.^[17]

MULHER

Os tratamentos cirúrgicos, como a ooforectomia a cistectomia ovárica ou a traquelectomia radical são comuns no tratamento de tumores ginecológicos e consistem, respetivamente, na remoção de um ou dos dois ovários, na remoção de quistos ou tumores dos ovários, conservando o ovário, e na remoção total do colo do útero, conservando o útero. A ooforectomia causa a diminuição direta da reserva folicular ovárica e por isso, quando possível, é realizada de forma unilateral, poupando a função do ovário saudável.^[13,26]

Técnicas cirúrgicas que permitam a conservação dos órgãos reprodutores e consequentemente da fertilidade da doente têm sido desenvolvidas. Em situações de cancros ginecológicos, abordagens cirúrgicas que permitam poupar os órgãos reprodutores e as suas funções podem ser indicadas em doentes jovens, que manifestem o desejo de preservar a sua fertilidade e, quando os tumores apresentam um potencial maligno baixo. Contudo, é importante referir que a sobrevivência da doente não deve ser comprometida e, por isso mesmo, estas técnicas conservadoras são indicadas em casos restritos.^[6,13,25]

3.3.2. Radioterapia

A resposta biológica à radiação difere consoante o órgão, o tipo de tecido exposto e de acordo com a dose aplicada, sendo a dose total e cada uma das doses individuais igualmente importantes.^[16] O dano causado por este tipo de tratamento pode ser devido a

radiação direta nos órgãos envolvidos na reprodução ou devido a radiação de dispersão durante tratamentos a tecidos adjacentes a estes órgãos.^[17]

Os efeitos nefastos na função reprodutora associados à radioterapia afetam doentes submetidos a radiação na área da cabeça e do pescoço, pélvis e coluna. No primeiro caso, quando o campo de radiação é a cabeça e/ou o pescoço, podem ocorrer lesões no sistema nervoso central com consequente desregulação do eixo HHG, essencial para o normal funcionamento das gónadas. Assim, alterações diretas ou indiretas da função gonadal podem ocorrer devido a casos de hiperprolactinemia, deficiência de gonadotrofina e puberdade precoce, esta última devido à desinibição cortical do hipotálamo. Radiação aplicada na pélvis e na coluna causa um efeito direto nas gónadas, podendo resultar em infertilidade e desordens na produção de hormonas.^[10,16,16]

HOMEM

Os testículos são um dos tecidos do corpo mais sensíveis à radiação sendo necessária uma dose muito baixa para ocorrer uma disfunção funcional. Devido à elevada atividade de divisão celular do epitélio germinativo são os espermátócitos as células mais sensíveis, e os primeiros a ser afetados pela radiação.^[10,16,20,21]

O efeito gonadotóxico da radioterapia no homem, e o período de recuperação da qualidade do sémen após tratamento, dependem da qualidade inicial do sémen, da dose de radiação à qual as gónadas são expostas e da sua distribuição espacial.^[17,20] Radiação direta nos testículos pode causar disfunções por longos períodos nas células germinativas, que são tanto maiores quanto maior a dose de radiação, variando desde perda de função transitória até disfunções permanentes.^[19] Com doses de radiação de 0.1-1.2 Gray (Gy) começam a verificar-se alterações negativas na espermatogénese, com danos irreversíveis para doses superiores a 4 Gy.^[17]

Embora a dose máxima limite após a qual se verifica azoospermia permanente ainda não seja totalmente clara, doses superiores a 1.2 Gy podem comprometer a recuperação da espermatogénese e, caso esta ocorra, o tempo de recuperação é elevado.^[10,17] A utilização de técnicas de radiação com uma distribuição mais precisa da dose e na qual é feita uma prévia proteção das gónadas, permitem uma completa recuperação da espermatogénese 9 a 18 meses após tratamentos com doses até 1 Gy, 30 meses após tratamentos em que os doentes são expostos a doses até 2-3 Gy e 5 anos após tratamentos com doses superiores a 4 Gy.^[16,17] Nos testículos, doses diretas de 6 Gy podem causar azoospermia permanente enquanto doses de radiação de dispersão inferiores a 1 Gy parecem originar disfunções temporárias.^[19]

Para além dos efeitos na concentração de espermatozoides no sémen, a radiação aumenta a fragmentação do ADN dos espermatozoides, o que pode prolongar-se por longos períodos após o fim dos tratamentos, afetando a sua capacidade de fertilização, mesmo após recuperação da espermatogénese.^[17] Adicionalmente é observada uma perda da proliferação das células de Leydig e das células de Sertoli como consequência da radiação.^[16]

As células de Sertoli mostram-se mais resistentes aos efeitos tóxicos da radioterapia, sendo necessária uma dose entre 20-30 Gy para que se verifique o seu comprometimento funcional, com situações de hipogonadismo primário e necessidade de terapia de testosterona. Contudo, doses mais baixas podem originar alterações funcionais e consequentemente hipogonadismo subclínico com níveis de LH elevados.^[10]

Com a utilização de protocolos que dividem a dose total de radiação, verificou-se que o dano causado por um único tratamento, com a dose total, era menos extenso que o dano do tratamento em que a mesma dose de radiação era fracionada em doses menores.^[10,17]

Embora a radioterapia possa ser aplicada diretamente nos testículos é mais comum a sua utilização em tumores localizados no retroperitoneu ou na pélvis, ou na preparação para um transplante de medula óssea ou de células estaminais. Nestas situações e, apesar de se fazer a proteção dos testículos, a gonadotoxicidade deve-se sobretudo à radiação de dispersão que afeta os testículos.^[10,17]

A exposição do eixo HHG a radiação tem também impacto na fertilidade, podendo resultar em défices hormonais ou em lesões primárias nas gónadas. Assim, podem ocorrer casos de puberdade precoce, atraso ou não ocorrência de puberdade em alguns doentes.^[19]

MULHER

Mulheres que sofreram de cancro podem ter implicações a longo prazo na sua fertilidade como consequência dos tratamentos com radiação. O grau dos danos causados pela radioterapia é variável e depende da idade da doente no momento do tratamento, da dose de radiação, do local e da extensão da área a tratar.^[14,19,31,32] Estas implicações podem incluir danos irreversíveis diretos nos ovários e no útero, causando a esterilização, e/ou a desregulação do eixo HHG.^[32]

A radiação, quando aplicada na pélvis, pode ter diferentes efeitos nos órgãos reprodutores, incluindo os ovários e o útero.^[20] No ovário, a reserva de folículos primordiais não é renovável e decresce desde o momento do nascimento. A radiação ionizante pode causar alterações diretamente no ADN dos folículos, pela quebra das ligações duplas das cadeias de ADN, levando a atrofia folicular e consequentemente, a uma redução da reserva folicular ovárica. Quando existe este tipo de dano, acredita-se que a apoptose é o

principal mecanismo eliminador de oócitos danificados.^[14,26] Este processo de eliminação acelera a normal perda de folículos e verifica-se a diminuição da produção de hormonas pelo ovário, com alterações no útero, causadas pela inadequada exposição a estrogénio, e situações de menopausa prematura.^[14]

O número de folículos primordiais existentes no ovário no momento do tratamento e a dose de radiação recebida pelos ovários determinam a janela de fertilidade.^[31] A Dose Esterilizante Efetiva, ou seja, a dose de radiação fracionada à qual a falha ovárica permanente ocorre em 97,5% das doentes, está intimamente relacionada com a idade da doente. Assim, o seu valor diminui com o aumento da idade no momento do tratamento, devido à relação inversa entre a idade da mulher e a sua reserva ovárica, sendo maior o risco de FOP para mulheres com mais idade aquando do tratamento.^[14,22,26,31] Em doentes tratadas com idade semelhante, a diferença interindividual na reserva folicular ovárica pode explicar a diferença do momento em que ocorre a falência ovárica.^[14]

O oócito humano é extremamente sensível à radiação. Estima-se que a dose de radiação necessária para destruir 50% da reserva de folículos primordiais, denominada Dose Média Letal (DL_{50}), seja menor de que 2 Gy.^[6,14] A radiosensibilidade do oócito varia consoante a sua fase de crescimento, havendo uma maior resistência no folículo primordial relativamente aos folículos maduros.^[14] Contrariamente ao que acontece nos testículos, nos ovários, o dano causado é menor quando a dose total de radiação é aplicada em doses fracionadas, ou seja, quando são feitos vários tratamentos de menor radiação.^[16]

Para além do efeito da radioterapia na aceleração da perda natural de folículos no ovário, deve considerar-se o seu efeito no útero. Quando o útero se encontra no campo de radiação podem ocorrer disfunções uterinas, ficando as doentes em elevado risco de complicações numa futura gravidez.^[6,14,21,32] Complicações como aborto espontâneo, parto prematuro, recém-nascidos com baixo peso à nascença, pré-eclampsia e anomalias na placenta são atribuídas ao volume uterino diminuído e a alterações na sua elasticidade e extensibilidade devido a fibrose no miométrio, a danos na vascularização uterina e a fibrose e insuficiência do endométrio.^[14,20,31,32] A diminuição do volume uterino pode ser resultado da exposição direta do útero a radiação e/ou à redução dos níveis hormonais, associada a disfunções funcionais do ovário.^[6] Os efeitos são mais significativos quando o útero é diretamente exposto ou quando a exposição à radiação ocorre numa idade mais precoce, sugerindo que úteros de doentes em idade pré-puberal são mais vulneráveis aos efeitos da radiação pélvica, do que úteros de doentes adultas.^[14,20,32]

Doentes tratadas com doses de radiação iguais ou superiores a 4 Gy começam a apresentar efeitos nefastos no útero.^[20,32] Em idades precoces, doses de radiação superiores a 25 Gy, aplicadas diretamente no útero, parecem causar danos irreversíveis.^[31,32]

A radiação aplicada na zona crânio-espinhal pode causar graves alterações hormonais na mulher, comprometendo a possibilidade de uma gravidez futura. A desregulação do eixo HHG é uma potencial complicação e, nestas situações, verifica-se um desequilíbrio das hormonas responsáveis pela regulação do ciclo menstrual e da fertilidade, sendo comuns situações de amenorreia e infertilidade, por falência ovárica ou por alterações no útero que o tornam incapaz de suportar o crescimento a termo do feto.^[14,16] A diminuição do número de gravidezes e o aumento de amenorreia permanente associam-se a doentes nas quais o eixo HHG foi exposto a doses de radiação superiores a 30 Gy.^[19,21]

3.3.3. Quimioterapia

A gonadotoxicidade causada pela quimioterapia deve-se ao facto desta afetar células com elevada capacidade proliferativa.^[17] A maioria dos fármacos quimioterapêuticos tem como alvo o ciclo celular, sendo por isso mais tóxicos para células que apresentam uma divisão mais ativa.^[30] Cada uma das classes de fármacos usadas em quimioterapia tem um mecanismo de ação nas células cancerígenas específico (Tabela I - Anexos), tendo como resultado final comum a interrupção do ciclo celular.^[8] Estes fármacos interrompem processos celulares vitais, comprometendo o normal funcionamento do ciclo de divisão celular; causam danos oxidativos nas células somáticas e germinativas, assim como anomalias no ADN celular, com quebras persistentes e irreparáveis na dupla cadeia de ADN que ativam mecanismos de morte celular.^[31]

A possibilidade de adicionar esquemas de quimioterapia a protocolos de radioterapia vem potenciar a toxicidade destes tratamentos.^[26]

HOMEM

No epitélio germinativo do homem, os espermátocitos em rápida divisão são as células com maior risco de alterações devido a tratamentos de quimioterapia.^[10,19]

Os danos na fertilidade são variáveis e podem ir desde períodos transitórios de azoospermia até danos irreversíveis na espermatogénese, não sendo ainda conhecido o tempo necessário para a recuperação da função testicular após os tratamentos.^[19,30] O efeito na espermatogénese está dependente do tipo de fármaco utilizado, das doses unitárias e cumulativas, da duração do tratamento, da combinação de fármacos usados, da qualidade inicial do sémen do doente e da fase do ciclo espermatogénico na qual o fármaco

atua.^[10,17,18,20] Quanto maior o estado de maturação dos espermátócitos e dos espermátídios, menor a sua sensibilidade aos fármacos quimioterapêuticos, pela menor atividade de divisão.^[10] Assim, mutações precoces nas células estaminais espermatogónicas causam um dano permanente na espermatogénese, com comprometimento da linha germinativa, e mutações em fases mais tardias da maturação destas células originam alterações espermatogénicas transitórias.^[17,30]

A sensibilidade das gónadas masculinas aos fármacos quimioterapêuticos é explicada pela permeabilidade da Barreira Hemato-Testicular a estes fármacos, podendo a qualidade do sémen ser afetada após ser realizado um único tratamento de quimioterapia. As células germinativas são diretamente danificadas, com hialinização e fibrose do tecido intersticial testicular.^[17,19,20]

A gonadotoxicidade varia consoante a classe de fármacos utilizada (Tabela I - Anexos) sendo os agentes alquilantes os fármacos mais tóxicos e com maior probabilidade de causar azoospermia.^[10,19] Fármacos derivados da platina demonstraram toxicidade equivalente à dos agentes alquilantes e, tratamentos dirigidos com agentes biológicos e com agentes imunomoduladores causam a redução da qualidade do sémen para níveis que podem ser de azoospermia durante o período dos tratamentos mas, após a sua cessação, verifica-se a recuperação para valores normais. Contudo estes últimos podem alterar o funcionamento do eixo HHG e causar alterações hormonais.^[10]

Embora a idade do doente no momento em que este recebe o tratamento possa sugerir alguma proteção contra o dano nas gónadas causado pela quimioterapia pois, na fase pré-puberal, os testículos ainda se encontram num estado quiescente, estes dados são controversos. Isto pode dever-se ao facto de que, nesta fase, há proliferação ativa das células de Leydig e das células de Sertoli, o que pode justificar os danos após os tratamentos.^[18] Embora as células de Leydig sejam mais resistentes à quimioterapia do que as células da linha germinativa, devido à sua menor taxa de renovação, foi demonstrado que a sua disfunção, resultante dos tratamentos, é dose-dependente, com danos na sua atividade para doses mais elevadas.^[10,17,18] Doentes tratados com maiores doses de fármacos apresentam uma maior disfunção pós-tratamento nestas células, com elevados valores de LH, apesar de valores próximos do normal de testosterona.^[10,17]

MULHER

A extensão dos danos causados pela quimioterapia nos ovários varia entre danos mínimos ou destruição total dos folículos primordiais, atrofia e perda completa da função ovárica.^[8,31] O grau de lesão dos ovários e os efeitos da quimioterapia na fertilidade são

cumulativos e estão diretamente relacionados com o tipo fármacos utilizados no protocolo de quimioterapia, com o número de tratamentos, e com a idade da doente e a sua reserva ovárica antes dos tratamentos, sendo maior o risco de FOP e de infertilidade em mulheres mais velhas.^[8,14,19,23,31]

Uma vez que a quimioterapia acelera o normal declínio da reserva ovárica, a idade precoce no momento dos tratamentos pode considerar-se um fator protetor da fertilidade de doentes femininas tratadas com quimioterapia.^[8,19] Em comparação com ovários de doentes mais velhas, os ovários em fase pré-puberal mostraram-se menos suscetíveis à lesão causada pelos fármacos quimioterapêuticos. Esta diferença de suscetibilidade deve-se à menor reserva de folículos primordiais nas mulheres mais velhas, justificada pela natural redução na reserva ovárica que ocorre com o avançar da idade.^[8,20,23,31]

Cada fármaco quimioterapêutico atua de forma diferente no ovário (Tabela I-Anexos). Os agentes alquilantes e os fármacos derivados de platina são fármacos que apresentam uma toxicidade elevada e intermédia, respetivamente, e podem causar alterações na estrutura do ADN, favorecendo ligações cruzadas ou ruturas de ligações. No caso dos antibióticos anti-tumorais, o risco de FOP é médio a baixo, uma vez que estes podem intercalar-se no ADN, danificando a sua estrutura e impedindo a sua normal replicação.^[26]

Os fármacos utilizados nos protocolos de quimioterapia causam toxicidade nos ovários mediante vários mecanismos, incluindo a diminuição direta da reserva de folículos e atrofia ovárica causada por danos celulares e vasculares.^[26] No folículo, tanto o oócito como as células granulosas são vulneráveis a estes danos.^[8]

A morte de oócitos por apoptose foi identificada como o principal mecanismo responsável pela perda de células germinativas e pela FOP, originando fertilidade reduzida e défices hormonais.^[8] A diminuição da reserva ovárica é um processo que ocorre devido à apoptose dos folículos em crescimento e à constante ativação dos folículos em repouso.^[31] O mecanismo de morte por apoptose de oócitos induzida pela quimioterapia pode ser explicado pelos danos causados no ADN das células dos oócitos, dentro dos quais, a quebra da ligação da dupla cadeia de ADN é um dos danos mais graves. Embora o oócito inicialmente tente reparar os danos no ADN através de mecanismos reparadores, muitas das vezes o dano é impossível de restaurar e o oócito é eliminado por apoptose.^[8] Neste processo, verifica-se uma perda mínima de folículos primordiais e uma diminuição acentuada de folículos maduros, o que sugere o efeito da quimioterapia no desenvolvimento folicular.^[14]

Os fármacos quimioterapêuticos estão também associados a uma variedade de lesões vasculares. As anomalias vasculares, com situações de isquémia local e fibrose no córtex do

ovário, são o principal mecanismo envolvido no dano do ovário induzido pela quimioterapia. É possível que, estas lesões vasculares possam ser um mecanismo indireto através do qual a quimioterapia reduz o número de folículos primordiais pois, o seu correto desenvolvimento é dependente de uma adequada vascularização.^[6,8] Assim, os efeitos nefastos da quimioterapia na reserva folicular ovárica resultam da combinação de alterações nos vasos sanguíneos dos ovários e dos efeitos diretos dos fármacos quimioterapêuticos nos folículos primordiais.^[6]

A manifestação clínica da perda de folículos varia entre amenorreia e menopausa prematura.^[31] Inicialmente, a quimioterapia destrói os folículos em crescimento e conseqüentemente ocorre amenorreia temporária. Após o tratamento, as doentes podem permanecer em amenorreia, sinal de FOP imediata ou, o ovário pode recuperar a sua função, com aparecimento das hemorragias menstruais. Em doentes pediátricas a falha ovárica permanente imediatamente após os tratamentos é incomum pelo que, jovens e mulheres que apresentem sangramento menstrual regular após os tratamentos, devem ser informadas de que o período pelo qual a sua fertilidade se mantém é incerto e que estão em risco de menopausa prematura.^[22]

A avaliação da função ovárica após quimioterapia é feita primeiramente pela incidência de amenorreia.^[23] Adicionalmente, o efeito nos ovários dos fármacos quimioterapêuticos é inferido através de diversos marcadores, incluindo medições séricas das concentrações de FSH, de Estradiol e de Inibina B, medições séricas de AMH e pela contagem de folículos antrais.^[8,13,23,33]

A presença ou ausência da menstruação como marcador da falha ovárica e da infertilidade em doentes submetidas a quimioterapia é um método impreciso. As mulheres podem ter ciclos menstruais normais durante vários anos após os tratamentos contudo, a sua probabilidade de engravidar pode ser baixa, devido a uma reserva ovárica muito diminuída e de qualidade também diminuída.^[8]

A função ovárica depende da produção de gonadotrofinas pela hipófise. A FSH estimula o desenvolvimento das células da granulosa nos folículos em crescimento, ao mesmo tempo que estimula a produção de Estradiol pelos folículos e, os seus valores, variam significativamente ao longo do ciclo menstrual e entre diferentes ciclos.^[8,33] Em doentes com a reserva ovárica comprometida, a diminuição do número de folículos relaciona-se com um nível de FSH elevado. Assim, níveis elevados de FSH em mulheres jovens com quadro clínico de amenorreia sugerem FOP.^[8]

A inibina B é uma hormona glicoproteica produzida sobretudo pelas células da granulosa de folículos antrais e pré-antrais, que controla a secreção de FSH pela hipófise

através de um mecanismo de *feedback* negativo. Com a diminuição do nível de Inibina B com a idade, em consequência da diminuição da reserva ovárica, os níveis de FSH aumentam. Da mesma forma, em doentes, níveis elevados de Inibina B sugerem uma diminuição da sua reserva folicular.^[8] Contudo, os níveis de Inibina B variam durante e entre ciclos, possuindo baixa especificidade e sensibilidade na previsão da reserva ovárica.^[8,33]

Pela sua estabilidade no ciclo menstrual, a AMH é um dos parâmetros que melhor reflete a reserva folicular ovárica, sendo os seus níveis preditivos da reserva ovárica e da resposta ovárica à estimulação hormonal.^[6,8,23,33,34] A AMH é uma glicoproteína produzida pelas células da granulosa dos folículos em crescimento, desde a fase primária à fase antral, que reflete o recrutamento e crescimento contínuo dos folículos primordiais. A sua produção é independente da ovulação, medindo por isso a verdadeira reserva ovárica. O seu valor diminui naturalmente com a idade, sendo praticamente indetetável na menopausa.^[8,23,33,34] Contrariamente a outros marcadores da reserva ovárica, os seus níveis não variam de forma significativa ao longo do ciclo menstrual.^[8,23] A AMH parece então o marcador de maior confiança para a FOP induzida pela quimioterapia e, após tratamentos pode verificar-se uma redução significativa dos seus níveis, resultado do dano causado por estes fármacos nos folículos em crescimento.^[6,8,23,33] Este facto indica que a quimioterapia induz danos diretos nas células da granulosa e nos folículos em crescimento, traduzindo uma diminuição da reserva ovárica e da fertilidade.^[23] Embora a AMH seja um bom preditor da quantidade de oócitos, não informa acerca da sua qualidade.^[8]

A contagem de folículos antrais é um método não invasivo, feito por ultrassonografia, para determinar a reserva ovárica. Este método baseia-se no princípio de que o número total de folículos antrais é proporcional ao número de folículos primordiais remanescentes nos ovários.^[8] A contagem de folículos antrais pode ser utilizada para estimar o potencial fértil da doente em determinado momento. É também importante para prever a resposta da doente à estimulação hormonal no contexto da reprodução assistida.^[22]

Os tratamentos antineoplásicos causam efeitos negativos na fertilidade humana. A combinação de tratamentos como a radioterapia e a quimioterapia apresenta um efeito aditivo na sua gonadotoxicidade, sendo a deterioração da capacidade reprodutora, nestes tratamentos, agente e dose-dependente.^[16,17]

Para o homem, a determinação do nível de Inibina B após os tratamentos pode ser encarada como um primeiro passo na determinação do dano gonadal, permitindo identificar doentes em risco de sofrer disfunções na espermatogénese.^[18]

Mulheres submetidas a tratamentos antineoplásicos têm risco aumentado de complicações obstétricas como parto prematuro, pré-eclampsia, diabetes gestacionais, risco de aborto e uma maior percentagem de partos por cesariana está associada a estas doentes. Relativamente aos recém-nascidos, há maior probabilidade de subdesenvolvimento intrauterino, de nascerem com baixo peso e de sofrerem angústia durante o parto. Apesar destes dados, não se verificou um aumento significativo de malformações congénitas, anomalias genéticas ou neoplasmas malignos quando a conceção aconteceu num longo período após o fim dos tratamentos.^[22,31]

É difícil prever quanto tempo depois dos tratamentos terem sido realizados é seguro para a doente engravidar. Assim, é recomendado que os doentes atrasem a conceção para pelo menos 6 meses após o fim dos tratamentos, sendo este período de pausa também aconselhado para a realização das técnicas de preservação de fertilidade.^[13,22,31] No caso específico de sobreviventes de cancro da mama é aconselhado um alargamento deste período para pelo menos 2 anos após o final dos tratamentos.^[22]

O risco individual de infertilidade depende do diagnóstico, da idade em que o tratamento é feito, do tipo de cirurgia, do regime de quimioterapia e da utilização ou não de radiação na zona pélvica.^[22]

4. Oncofertilidade

O sucesso alcançado no desenvolvimento dos tratamentos usados em oncologia permitiu um aumento do número e do tempo de vida dos sobreviventes de cancro, especialmente em crianças e jovens doentes. Sabendo que estes tratamentos têm frequentemente efeitos secundários que impactuam na qualidade de vida dos doentes torna-se necessário preveni-los, ou pelo menos minimizá-los. Um dos efeitos conhecidos dos tratamentos são as suas implicações na fertilidade humana, seja de forma imediata, ou a longo prazo. A preservação da fertilidade torna-se assim cada vez mais importante na melhoria da qualidade de vida destes sobreviventes.^[22,31]

Essencialmente a preservação da fertilidade significa a manutenção da capacidade de uma pessoa, ou casal, começar uma família no momento desejado.^[31] O termo oncofertilidade relaciona a oncologia com a investigação desenvolvida na área da reprodução, na procura de opções de preservação de fertilidade para sobreviventes de cancro. A sua investigação está focada na capacidade de sobreviventes de cancro serem capazes de ter filhos biológicos, principalmente através do uso de Técnicas de Reprodução Assistida (TRA).^[26]

A abordagem à proposta de preservação de fertilidade depende da idade do doente, da urgência com que o tratamento antineoplásico deve ser iniciado e de fatores psicossociais, como o desejo de ter filhos ou preocupações monetárias.^[29]

4.1. Quando Intervir

Com os melhores resultados dos tratamentos antineoplásicos e com o aumento do número de sobreviventes, perceber a importância das opções de preservação da fertilidade antes do início dos tratamentos é essencial. A melhor forma de garantir a fertilidade após a doença é através da tentativa da sua preservação antes dos tratamentos, ao mesmo tempo que não é impedido o seu início, nem comprometida a sobrevivência do doente.^[10] Como tal, a discussão das opções para preservar a fertilidade dos doentes deve ser feita antes do início dos tratamentos. Infelizmente, esta prática é ainda pouco comum, sendo raras as vezes em que as técnicas de preservação de fertilidade são discutidas com os doentes.^[20,31]

Embora a prioridade das equipas oncológicas seja o correto diagnóstico e o rápido início dos tratamentos, a possibilidade da preservação da fertilidade em doentes de ambos os sexos requer que sejam tomadas medidas e que o assunto seja discutido logo após o diagnóstico e antes do início dos tratamentos. Desta forma e, ainda que a pressão para se iniciarem os tratamentos seja muita, é recomendado que, após o diagnóstico e previamente

aos tratamentos e, sempre que o estado de saúde do doente o permita, seja feita uma avaliação dos riscos para a fertilidade, especialmente em situações em que os doentes oncológicos são ainda muito jovens, sendo importante a discussão com os doentes das possíveis complicações na fertilidade e das opções para a sua preservação.^[9,15,28,34]

Embora os oncologistas considerem a infertilidade um problema secundário comparativamente ao diagnóstico de uma doença oncológica, se o doente se encontrar em idade reprodutora, apresentar um bom prognóstico, boas condições de saúde e a sua função reprodutora apresentar um estado satisfatório, a gonadotoxicidade do seu protocolo de tratamento deve ser verificada e a possibilidade de perda de fertilidade futura deve ser estudada.^[5,24]

No caso de doentes pediátricos o assunto é ainda mais sensível sendo sobretudo uma grande preocupação para os pais e, embora as mudanças associadas ao diagnóstico de cancro sejam muitas, é importante para as crianças e para os pais que seja discutida a temática da fertilidade.^[7,9] Assim, os prestadores de cuidados de saúde são uma ferramenta essencial para introduzir a temática aos jovens e aos seus pais, devendo ser feitos esforços para que estas discussões sejam inseridas nas rotinas dos cuidados prestados a estes doentes.^[9]

Infelizmente, a preservação da fertilidade é ainda uma área desconhecida para muitos doentes, em parte devido à sensibilidade do tema, à falta de informação acerca do momento certo para introduzir o tema, da informação que deve ser transmitida e do tipo de abordagem que deve ser feito, sobretudo nos casos de doentes mais jovens, nos quais as decisões são muitas vezes tomadas não apenas pelo próprio doente mas de forma conjunta com os seus pais. Adicionalmente, a discussão de opções de preservação de fertilidade pode ser, para muitos doentes, encarada como uma previsão de sobrevivência à doença e pode gerar uma falsa sensação de esperança, o que muitas vezes não é bem encarado pelo doente.^[9]

Uma vez que os tratamentos antineoplásicos têm muitas vezes de ser iniciados o mais rapidamente após o diagnóstico de cancro, os doentes têm muito pouco tempo para tomar a decisão sobre a sua futura fertilidade, o que torna o assunto ainda mais difícil.^[29]

4.2. Como Agir - Clínicos / Doentes

Discutir a fertilidade e as possíveis opções para a sua preservação no momento do diagnóstico e antes de se iniciarem os tratamentos é essencial.^[20] Existe portanto a necessidade de uma colaboração interdisciplinar entre oncologistas e especialistas em reprodução de forma a fornecer a melhor opção para o doente.^[5,22,31]

A preservação da fertilidade é uma área que tem sido alvo de uma enorme evolução nos últimos anos contudo, muitos dos profissionais de saúde e os próprios sistemas de saúde, não estão preparados para englobar as tecnologias de preservação de fertilidade no cuidado clínico das crianças, dos adolescentes e dos jovens adultos que sofrem de doenças oncológicas.^[9]

Várias organizações, como a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), a Academia Americana de Pediatras (AAP), a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) reconhecem a importância da infertilidade em doentes oncológicos e sugerem que, previamente ao início dos tratamentos, crianças, adolescentes e jovens adultos diagnosticados com cancro devem receber aconselhamento acerca da potencial perda da sua fertilidade, decorrente da doença e dos tratamentos, e que a estes sejam explicadas as diferentes opções de preservação de fertilidade.^[15,17,20,31]

A função reprodutora é um elemento essencial na autoestima, devendo por isso ser considerada durante o planeamento dos tratamentos.^[16] Para doentes em idade reprodutora, a realidade de não conseguirem ter filhos biológicos no futuro pode ser traumática e uma fonte de sofrimento, com a infertilidade resultante dos tratamentos ou da doença a originar distúrbios e desconforto psicológico.^[15,20] Os problemas de fertilidade são assunto de extrema importância e sensibilidade para muitos dos doentes e podem ter um efeito devastador na sua qualidade de vida, especialmente quando os doentes são jovens que não tiveram a possibilidade de iniciar uma família antes do diagnóstico e dos tratamentos.^[5,6,28,31] Desta forma, a discussão das opções de preservação de fertilidade, independentemente do doente optar ou não por algum tipo de intervenção para preservar a sua fertilidade, mostra-se benéfica a nível psicossocial, verificando-se que, doentes que receberam informação acerca das suas possibilidades têm níveis de *stress* associados à doença menores e mostram-se menos arrependidos comparativamente a doentes aos quais não foi dado qualquer tipo de informação.^[5,15,31] Adicionalmente, doentes que tenham sido informados e que optaram por preservar a sua fertilidade aceitam melhor os seus tratamentos.^[20]

Apesar dos grandes avanços nas terapias de reprodução assistida, alguns obstáculos ainda têm de ser ultrapassados. O primeiro, e um dos mais importantes, é a falta de comunicação acerca da preservação da fertilidade. Esta comunicação é de extrema importância uma vez que muitos doentes não reconhecem a possibilidade de infertilidade, contudo muitos dos profissionais envolvidos na terapia oncológica não se sentem confortáveis em discutir esta temática.^[10,15]

4.3. Técnicas de Preservação de Fertilidade

O crescente número de sobreviventes de doenças oncológicas em idade reprodutora reflete a necessidade de terapias ajustadas e eficientes, que lhes permitam experienciar uma vida saudável e normal, o que muitas vezes inclui começar uma família.^[26]

Os avanços tecnológicos na área das TRA oferecem aos doentes a possibilidade de preservação da sua capacidade reprodutora, ao mesmo tempo que fornecem alternativas para constituir uma família aos sobreviventes.^[10,15]

Encontram-se disponíveis várias opções para preservação da fertilidade, destacando-se técnicas cujo uso se encontra bem estabelecido na prática médica e, quando estas não são suficientes ou quando os doentes não são elegíveis para tais práticas, técnicas em fase experimental.^[22] As diferentes técnicas para a preservação da fertilidade podem, no mesmo doente, ser utilizadas de forma individual ou combinada, maximizando assim a sua eficácia.^[31]

É sempre importante considerar que todas as técnicas apresentam vantagens e inconvenientes, devendo a possível escolha ser feita de forma ajustada e ponderada e tendo em consideração que nem todas as técnicas se ajustam a todos os doentes.^[24]

4.3.1. Técnicas de Uso Bem Estabelecido

A modificação das técnicas cirúrgicas habituais pode ter um impacto importante na fertilidade dos doentes. A utilização de técnicas cirúrgicas mais conservadoras, quando possível, é também uma opção para preservar a fertilidade. Assim, deve ser feito o esforço para minimizar a ressecção de tecido gonadal e, sempre que possível, deve ser considerada a orquiectomia parcial, em doentes masculinos, e a ooforectomia unilateral no caso de tumores no ovário, para que um dos ovários continue a produção de hormonas, tornando possível a fertilidade futura.^[19,20]

HOMEM

São consideradas bem estabelecidas duas técnicas para preservar a fertilidade de doentes do sexo masculino diagnosticados com cancro: criopreservação de sémen e proteção dos testículos.^[22]

Criopreservação de Sémen

A criopreservação de sémen de doentes oncológicos em fase pós-puberal é uma técnica eficiente que permite manter as opções para uma possível reprodução futura, devendo ser a opção de primeira linha nestes doentes.^[15,17]

A amostra de sémen é colhida via masturbação (ejaculação) e testada para avaliar a sua viabilidade para criopreservação. Idealmente, este procedimento é realizado antes do início dos tratamentos gonadotóxicos, uma vez que a qualidade do sémen após tratamentos está, muitas das vezes, diminuída.^[15,17] É uma técnica simples e, na maioria dos casos, não invasiva, que pode ser realizada rapidamente, tornando-se opção em situações em que o início dos tratamentos deve ser feito num curto período.^[27] O sémen colhido pode ser armazenado em nitrogénio líquido durante anos e posteriormente utilizado para inseminação intrauterina, Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) ou para Fertilização *in vitro* (FIV).^[20,22]

Excetuando algumas situações específicas, como casos de cancro testicular nas quais a qualidade do sémen é reduzida antes de se iniciarem os tratamentos, a amostra continua a ter capacidade de fertilização após conservação por longos períodos.^[22] Ainda assim, foi documentada uma redução significativa da concentração de espermatozoides nas amostras conservadas, resultado da sua diluição no criopreservante e, adicionalmente, a motilidade e a viabilidade dos espermatozoides após descongelamento mostraram-se também substancialmente menores.^[27] De forma a potenciar os resultados, deve ser feita a colheita e o armazenamento de mais do que uma amostra, especialmente em casos em que o sémen apresenta parâmetros anormais.^[22,27]

Em doentes nas quais a recolha da amostra não possa ser feita através da masturbação (ejaculação), técnicas especiais de recolha podem ser utilizadas, tendo por base a etiologia da disfunção.^[10] A colheita de urina após ejaculação retrógrada, a eletroejaculação e a extração cirúrgica de espermatozoides são opções para homens incapazes de ejacular através de masturbação.^[20]

Em doentes que tenham ejaculação retrógrada, a colheita e o processamento da urina após a ejaculação pode permitir o isolamento de espermatozoides viáveis para criopreservação.^[20] Em situações de anorgasmia ou anejaculação, a estimulação vibratória peniana ou a estimulação elétrica da próstata e das vesículas seminais através de uma sonda retal sob anestesia geral, denominada eletroejaculação, podem ser alternativas a considerar. Quando nenhuma destas técnicas é solução, a extração de espermatozoides pode ser efetuada através de uma microcirurgia extrativa ou por aspiração percutânea de sémen dos epidídimos ou dos testículos.^[10,15] As amostras colhidas através destes métodos apresentam geralmente menor volume e maior concentração de espermatozoides, com baixa mobilidade e de morfologia imatura.^[10]

Apesar de ser uma técnica bem estabelecida e com resultados bastante positivos, a percentagem de utilização de amostras criopreservadas é baixa. Isto pode dever-se

principalmente a duas situações: pela morte do dador ou devido a um retorno da espermatogénese natural, o que permite uma conceção natural.^[10,15,20,27]

Encapsulação dos Testículos

Em tratamentos que englobem radioterapia, os benefícios da proteção das gónadas e do deslocamento dos testículos para fora do campo de radiação são óbvios. A proteção dos testículos limita a sua exposição à radiação dispersante, com melhores resultados relativamente à recuperação da função hormonal pós-tratamento.^[17,19]

MULHER

No caso de doentes do sexo feminino, as técnicas de preservação de fertilidade de uso bem estabelecido que podem ser uma opção são a transposição ovárica e a hiperestimulação ovárica controlada com consequente criopreservação de embriões ou de oócitos maduros.^[22]

Ooforopexia

Com o intuito de conservar a normal função ovárica, a ooforopexia é um procedimento cirúrgico que visa a movimentação dos ovários para fora do campo de radiação, para uma zona abdominal mais protegida, minimizando a sua exposição à radiação.^[14,19,31,35] A transposição cirúrgica dos ovários visa a proteção dos ovários e é uma possibilidade para doentes que realizem radioterapia na área pélvica, podendo diminuir a disfunção ovárica resultante dos tratamentos.^[14,22,26]

Previamente ao início dos tratamentos, os ovários e parte das trompas de Falópio são dissecados do útero e mobilizados para fora da pélvis, laparoscopicamente ou via laparotomia, sendo deslocados do campo de aplicação do tratamento com radiação. Esta realocação dos ovários deve ser feita de forma a afastá-los o máximo possível do campo de aplicação da radiação.^[15,16,19] A localização mais apropriada para fixar os ovários transpostos depende do campo de radiação definido para o tratamento.^[14] No caso de radiação crânio-espinal, os ovários são fixados o mais lateralmente possível. Em radioterapia pélvica, os ovários são movidos o mais para cima possível, para fora da pélvis.^[31] De forma a prevenir a remigração dos ovários é recomendado que este procedimento coincida com o tratamento.^[15] Após a conclusão do tratamento, os ovários são recolocados na sua normal posição, favorecendo a normal função reprodutora.^[15,19]

Os riscos associados a esta técnica incluem o desenvolvimento de quistos ováricos, lesões vasculares, lesão ou disfunção das trombas de Falópio, torção dos ovários, dor pélvica

crónica e FOP, sendo a possibilidade de existência de metástases nos ovários também uma preocupação. A migração dos ovários para a pélvis antes do final dos ciclos de radiação é um risco e, mesmo em situações em que os ovários permaneçam no local para o qual foram transpostos, fora do campo de aplicação da radiação, podem ser afetados por radiação de dispersão.^[14,16,26,31,35]

A taxa de sucesso desta técnica depende da idade da doente, da dose e do local de aplicação da radiação, do tipo de tratamento e da utilização ou não de quimioterapia em associação. A transposição ovárica não previne o dano nos ovários em situações em que são utilizadas terapias combinadas, com radiação e quimioterapia, não sendo uma opção válida nestas doentes.^[15,31,35] Apesar de não ser aplicável quando o tratamento engloba quimioterapia, por não proteger os ovários dos fármacos citotóxicos, a ooforopexia pode ser uma opção para doentes submetidas a protocolos de radioterapia em fase pré-puberal e em fase pós-puberal.^[15]

Em tratamentos em que é aplicada radiação à doente, os ovários podem ainda receber radiação de dispersão e, embora a ooforopexia possa permitir preservar a função ovárica, o dano causado no útero pela radiação pode afetar a probabilidade da mulher conseguir ter uma gravidez de sucesso.^[14,34]

Hiperestimulação Ovárica Controlada

A hiperestimulação ovárica controlada, seguida de FIV e criopreservação de embriões ou de criopreservação de oócitos maduros, é uma opção apenas para doentes que já tenham tido a menarca, uma vez que não haverá uma correta resposta à estimulação hormonal em doentes que ainda não tenham suficiente maturidade ovárica.^[15,22,26]

Em função da idade da doente e de esta ter ou não um parceiro, é considerada a melhor opção após a estimulação. De forma geral, em doentes mais jovens, o principal objetivo do procedimento é a posterior criopreservação de oócitos maduros; por sua vez, doentes com um parceiro, podem considerar a criopreservação de embriões.^[22,34]

As principais complicações associadas à estimulação hormonal são o risco de Síndrome de Hiperestimulação Ovárica (SHO) e o atraso no início dos tratamentos.^[31] Para que os resultados sejam os melhores, a estimulação ovárica deve ser feita, em média, durante duas semanas e deve ser iniciada ao segundo dia do ciclo menstrual, devendo por isso ter-se em conta as implicações de atrasar o início dos tratamentos para completar o processo. De forma a evitar este atraso e, em situações em que devido à urgência do início dos tratamentos antineoplásicos não é possível esperar pela correta fase do ciclo menstrual, tem sido defendido o início aleatório da estimulação.^[29,31] Adicionalmente é sugerido o uso de

agonistas da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH), uma vez que a estimulação com estes fármacos pode ser iniciada em qualquer fase do ciclo menstrual e minimiza o risco de desenvolvimento de SHO.^[22,31]

A. Criopreservação de embriões após FIV

A criopreservação de embriões deve ser considerada como opção primária de preservação de fertilidade em doentes pós-puberais, que tenham tempo para fazer a estimulação ovárica hormonal e que tenham uma fonte de sémen.^[29]

A criopreservação de embriões consiste na FIV de oócitos frescos, ou que tenham sido previamente congelados. Após fertilização, quando é alcançada a fase de blastocisto, o embrião é criopreservado. O sucesso da técnica está relacionado com o número e a qualidade dos embriões criopreservados.^[15,31]

Para uma doente recém-diagnosticada, o método pode levantar alguns obstáculos, sobretudo ao limitar a autonomia futura da reprodução, pela necessidade da existência de um parceiro ou de utilização de sémen de um dador para que seja possível a fertilização do oócito. Adicionalmente, a criopreservação de embriões humanos levanta várias questões éticas, sendo por isso uma prática que gera alguma controvérsia.^[15,31]

B. Criopreservação de oócitos maduros

A criopreservação de oócitos maduros apresenta-se como uma alternativa à criopreservação de embriões, permitido ultrapassar algumas das suas limitações, nomeadamente a necessidade de um parceiro ou a utilização de sémen de um dador.^[15,31]

Comparativamente à criopreservação de embriões, a criopreservação de oócitos é uma técnica mais precária, envolvendo um maior risco de danos na amostra durante o processo e por isso mesmo, apresenta uma taxa de sucesso ligeiramente menor relativamente à técnica anterior.^[15] O sucesso desta técnica aumenta com o aumento do número de gâmetas colhido e criopreservado com sucesso.^[29]

A hiperestimulação ovárica seguida de criopreservação de embriões ou de oócitos maduros apresenta uma eficácia estabelecida, contudo são procedimentos invasivos e normalmente associados a custos bastante elevados.^[26] São necessários vários dias de estimulação hormonal prévia para que seja possível a colheita de oócitos maduros, demorando aproximadamente duas semanas para completar um ciclo. Devido a este período de espera, quando é necessário iniciar os tratamentos de forma imediata, estas técnicas não são uma opção.^[22,26] Adicionalmente a estimulação ovárica hormonal é uma preocupação em

doentes diagnosticadas com cancro sensíveis a hormonas, como por exemplo o cancro da mama positivo ao recetor de estrogénio.^[15,22,26,29,31] Embora tenham sido desenvolvidos regimes de estimulação ovárica que utilizam anti-estrogénios, como o letrozole e o tamoxifeno, a utilização desta técnica nestas doentes ainda não é totalmente segura.^[15,31,33]

Por fim, é importante alertar as doentes de que não existe uma garantia de que vão ser obtidos oócitos ou embriões de boa qualidade.^[29]

4.3.2. Técnicas Experimentais

HOMEM

Criopreservação de Tecido Testicular Imaturo

Em doentes pediátricos muito jovens, ainda em fase pré-puberal, nos quais o volume de sémen e o número de espermatozoides maduros é muito reduzido por ainda não se ter iniciado a espermatogénese, a criopreservação de sémen não é uma opção viável. Deve então considerar-se uma alternativa e, sempre que possível, o tratamento antineoplásico escolhido deve ter a menor gonadotoxicidade possível.^[22,34] A criopreservação de tecido testicular pode ser também utilizada por doentes pós-puberais nos quais a criopreservação de sémen não é uma opção.^[15]

No caso de doentes pediátricos, como os testículos contém células germinativas, tecido testicular imaturo pode ser colhido por biópsia e criopreservado, antes de se iniciarem os tratamentos. Posteriormente, quando os tratamentos terminam e o doente é considerado curado, a amostra armazenada pode ser reimplantada nos túbulos seminíferos para que ocorra a natural diferenciação das células estaminais da linha germinativa, restaurando a espermatogénese natural. Alternativamente, as células germinativas podem ser maturadas *in vitro* e, posteriormente, utilizadas em TRA.^[19,34] Isto torna-se possível pois, o tecido testicular imaturo conserva a sua função após criopreservação.^[17]

A principal preocupação associada a este procedimento relaciona-se com o risco de reintrodução de células cancerígenas no doente, aquando da reintrodução da amostra criopreservada, para situações específicas de alguns tipos de cancro, como é o caso de cancro no sistema hematológico.^[22]

Supressão Hormonal

A supressão profilática da atividade da hipófise, fazendo uso de agonistas GnRH ou de testosterona e progesterona, para induzir um estado quiescente nos testículos, tornando-os

menos suscetíveis à toxicidade dos tratamentos tem sido investigada. Ao parar a espermatogénese, pode ser possível diminuir a sensibilidade das células da linha germinativa aos danos causados pela radiação e pelos fármacos quimioterapêuticos. Esta teoria é suportada pelo facto de testículos pré-puberais serem menos suscetíveis à toxicidade do que testículos de doentes adultos.^[17,22]

Contudo, a supressão da espermatogénese através do uso de agonistas de GnRH, na tentativa de proteger o ADN dos espermátocitos durante a radioterapia, mostrou-se ineficiente e, uma vez que pouco se sabe acerca deste procedimento, não existe ainda recomendação para a sua utilização, sendo necessários mais estudos para provar a sua eficácia.^[1122]

MULHER

Criopreservação de Tecido Ovário (CTO)

A CTO é uma técnica que pode ser considerada em doentes que têm de iniciar os tratamentos antineoplásicos o mais rapidamente possível e, é a única opção para doentes pediátricas em fase pré-puberal, nas quais não existem oócitos maduros.^[15,22,29,31] Não é aconselhável que seja feita após o início dos tratamentos contudo, em último caso pode ser efetuada em situações nas quais o tratamento inicial é considerado de baixa gonadotoxicidade.^[34]

Neste procedimento, tecido ovário cortical contendo folículos primordiais é colhido laparoscopicamente ou por laparotomia e posteriormente criopreservado.^[15,19,20,26,31] Após a conclusão dos tratamentos, a amostra é descongelada e reimplantada na doente. A capacidade da amostra recuperar a sua função é potenciada se a sua reintrodução for no local de onde o tecido foi extraído pelo que a reimplantação do tecido ovário num local ortotrópico, como por exemplo na zona medular do ovário, mostra-se mais eficaz, comparativamente à reimplantação em áreas heterotópicas, sendo esta última de prática ainda questionável. Quando o tecido transplantado é suficientemente vascularizado e suportado por ovários funcionais, torna-se possível a recuperação da atividade endócrina do ovário, permitindo uma gravidez espontânea.^[15,20,29,31]

Adicionalmente à manutenção da função reprodutora, a CTO pode ser utilizada em casos de menopausa prematura, para restaurar a produção endógena de hormonas ou para induzir a puberdade.^[26] Após 4 a 5 meses de uma reimplantação bem-sucedida, a função endócrina é retomada.^[22] A duração média da função ovárica, pós-reimplantação, é de 4 a 5 anos. Este valor varia em função da densidade folicular do tecido no momento da

criopreservação, que por sua vez depende da idade da doente nesse momento e de esta ter sido ou não submetida a algum tratamento antes da colheita.^[29]

Esta técnica apresenta a vantagem de não ser necessária estimulação ovárica prévia e de promover simultaneamente a recuperação das funções endócrina e reprodutora. Torna-se também vantajosa pois mantém a janela da fertilidade aberta por mais tempo.^[15,31] Por outro lado, tem como principal preocupação a possibilidade de reintrodução de células cancerígenas aquando da transplantação do tecido armazenado, destacando-se doentes diagnosticadas com cancro nos ovários e no sistema hematológico, nas quais o risco é acrescido.^[15,20,22,26,31]

A autotransplantação ovárica é então contraindicada em doentes com carcinomas ováricos e em doentes com cancros que possam causar metástases nos ovários.^[24] Uma vez que a reserva folicular é dependente da idade, esta técnica não é indicada em mulheres com mais de 38 anos.^[29]

A combinação da CTO com a criopreservação de oócitos aumenta a probabilidade de uma preservação da fertilidade de sucesso. O tecido ovárico pode ser imediatamente colhido após estimulação ovárica e colheita de oócitos para criopreservação.^[29]

Maturação *In Vitro* de Oócitos *Imaturos*

A maturação *in vitro* de oócitos imaturos é uma opção em doentes pré-puberais e pode ser uma técnica vantajosa para doentes pós-puberais com cancros sensíveis a hormonas ou que tenham de iniciar os tratamentos imediatamente. Uma vez que não é feita estimulação hormonal, é opção para doentes que necessitem de preservação de oócitos antes de iniciarem os tratamentos mas que não tenham tempo para fazer a estimulação ovárica, sendo também mínimo o risco de SHO.^[15,22] Doentes com cancros sensíveis a hormonas podem ser submetidas de forma rápida a este procedimento, evitando a estimulação hormonal e os elevados níveis de estradiol a ela associados.^[20]

Os oócitos imaturos, em diferentes fases de maturação, são colhidos de pequenos folículos antrais antes da ovulação espontânea e a sua maturação é feita *in vitro*. Após maturação, pode ser feita a criopreservação dos oócitos ou podem ser utilizados em técnicas como FIV ou ICSI, das quais resulta um embrião que, posteriormente, pode ser transferido para a mulher.^[15,20,31]

Uma vez que não é necessária a reimplantação do tecido ovárico colhido para se conseguir obter um embrião, consegue-se contornar a maior preocupação associada à técnica anterior, relacionada com o risco de ressurgimento do cancro inicial.^[22,34]

Maturação In Vitro de Oócitos Imaturos Combinada com Criopreservação de Tecido Ovário

A colheita de oócitos imaturos pode ser feita de tecido ovário colhido para criopreservação. O número de oócitos que pode ser colhido varia consoante o tamanho de amostra disponível, com a idade da doente e com a exposição prévia ou não a tratamentos gonadotóxicos.^[22]

A utilização das técnicas de forma simultânea aumenta as possibilidades de uma gravidez futura.^[22,34] Tal abordagem permite evitar também o risco de reintrodução de células cancerígenas.^[34]

Proteção Ovárica com Agonistas GnRH

A proteção farmacológica dos ovários durante tratamentos de quimioterapia, através da supressão ovárica temporária com agonistas GnRH, é uma opção válida, contudo experimental, que não necessita de retardar o início do tratamento.^[28] Os agonistas GnRH suprimem a secreção de gonadotrofinas a nível da hipófise gerando um estado hormonal pré-puberal, diminuindo a perfusão hormonal útero-ovário, ficando estes órgãos num estado quiescente. Esta ação parece proteger os folículos da destruição, ao diminuir a vulnerabilidade dos ovários aos efeitos gonadotóxicos. Estes fármacos parecem também interferir com as moléculas anti-apoptóticas, promovendo a sua ativação.^[19,20,22,31]

Apesar de frequentemente utilizados conjuntamente com a quimioterapia, os benefícios do uso dos agonistas GnRH permanecem incertos e têm sido descritos resultados muito heterogêneos e até mesmo contraditórios entre estudos, sendo a sua utilização controversa.^[20,29,31]

Em doentes diagnosticadas com cancro da mama, a utilização de agonistas GnRH como adjuvantes aos tratamentos demonstrou uma redução do risco de FOP e uma melhoria na possibilidade de uma subsequente gravidez. Contrariamente, em doenças em que os tratamentos têm abordagens mais agressivas, como no caso de doentes com Linfoma de Hodgkin submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas, esta proteção parece não ser tão eficaz.^[28,29]

O uso destes análogos não impede danos causados pela radiação nos ovários, desta forma, a sua eficácia como terapia protetora da função ovárica não é universal para todos os tratamentos antineoplásicos. Adicionalmente, folículos que não possuam recetores para estas moléculas não beneficiam do potencial efeito protetor, sendo danificados.^[26] Por fim, esta técnica não desempenha qualquer papel em doentes pré-puberais, uma vez que em doentes muito jovens, a quantidade de estimulação hormonal é mínima até ao início da puberdade.^[19]

A administração de agonistas de GnRH deve ser iniciada pelo menos dez dias antes do início da quimioterapia e deve continuar pelas duas semanas seguintes após o seu término. No caso de tumores sensíveis a hormonas, a terapia com tamoxifeno pode ser iniciada após o tratamento com estes agonistas.^[31]

A supressão ovárica temporária durante a quimioterapia não deve ser encarada como uma alternativa a outras técnicas de preservação de fertilidade. Deve sim ser vista como opção para doentes que têm como objetivo único a preservação da função ovárica, como complemento de outras estratégias, como a criopreservação de oócitos ou de embriões, ou em situações em que nenhuma outra técnica seja uma opção.^[28]

É importante destacar os métodos de preservação de fertilidade experimentais, uma vez que estes são a única opção para doentes que ainda não tenham atingido a puberdade e também para doentes femininas pós-menarca nas quais o início dos tratamentos é urgente.^[15]

A preservação da fertilidade no homem torna-se mais acessível pois a criopreservação de sémén é uma técnica não invasiva. Por sua vez, as técnicas de preservação de fertilidade mais comuns para mulheres requerem cirurgia e muitas vezes estimulação hormonal adicional.^[26]

Foram já registadas situações de gravidez de sucesso em consequência do uso de técnicas como a criopreservação de oócitos, a criopreservação de embriões e a CTO, demonstrando que estas técnicas podem ser uma opção eficaz na conservação do potencial fértil dos doentes oncológicos.^[29] A eficácia das técnicas é potenciada quando é feita a sua combinação.^[31] Contudo, o verdadeiro impacto dos tratamentos no desenrolar da gravidez, assim como as alterações que possam advir dos tratamentos, ainda não são completamente conhecidas.^[34]

Não existe risco aumentado de malformações, deficiências à nascença, cancro ou nascimento prematuro nos descendentes de sobreviventes de cancro masculinos.^[20] Adicionalmente, na mulher e para a maioria dos tumores, a gravidez não aumenta o risco de progressão do cancro ou de cancro neonatal.^[31]

4.4. Qual o Futuro

Embora as TRA possam ser vistas como uma possível solução no que concerne à infertilidade, estas falham na preservação da função normal dos ovários ou dos testículos como fontes de hormonas, que regulam a saúde da mulher e do homem, respetivamente. Existe desta forma a necessidade de encontrar terapias que protejam as gónadas *in vivo*,

permitindo preservar tanto a capacidade reprodutora como a função hormonal destes órgãos. Estas terapias, descritas como protetoras da fertilidade, vão contrariar o efeito gonadotóxico dos tratamentos antineoplásicos.^[26]

A maioria dos potenciais agentes protetores encontra-se ainda em estudo, em fases preliminares, e são necessários mais dados acerca da sua efetividade. É sobretudo importante demonstrar que o co-tratamento com estes agentes não interfere nem compromete a eficácia dos tratamentos antineoplásicos.^[8,31] Apesar dos esforços realizados, ainda não se descobriu nenhum fármaco que conseguisse proteger as gónadas desta toxicidade de forma completamente eficaz.^[31]

No homem, o desenvolvimento dos espermatozoides é um processo contínuo que começa na puberdade. As células estaminais espermatogónicas estão presentes na membrana basal dos túbulos seminíferos e podem diferenciar-se em espermatócitos, que originam posteriormente os espermatozoides, ou podem autorreplicar-se restaurando a reserva de células germinativas.^[19] Tendo por base a capacidade de divisão destas células, tem sido estudada a possibilidade da criopreservação de células espermatogónicas estaminais.^[20,22] Uma vez que nos testículos adultos, estas células estaminais mantêm a produção constante de espermatozoides, após a puberdade e durante toda a vida adulta do homem, é de esperar que a sua transplantação para testículos lesados possa regenerar a espermatogénese e a fertilidade, permitindo uma normal reprodução.^[20] Adicionalmente, tem sido também investigada a possibilidade da maturação *in vitro* destas células espermatogónicas. Simultaneamente à criopreservação de tecido testicular imaturo podem ser também colhidas células estaminais espermatogónicas. A maturação *in vitro* destas células permitirá a reintrodução dos espermatozoides nos túbulos seminíferos do sobrevivente ou, de forma alternativa, possibilitará a sua utilização para ICSI.^[19]

Para as doentes femininas tem sido estudada a administração de terapia adjuvante, antes ou durante a quimioterapia, com agentes que possam prevenir o dano gonadotóxico e a perda da reserva ovárica.^[15,31]

Fármacos que modulem a via da ativação folicular que permitam a regulação do crescimento celular e a sua dormência/silenciamento, fármacos que atuem de forma direta na regulação do recrutamento folicular ou de forma indireta através da prevenção ou inibição da apoptose, fármacos que atuem como antioxidantes e, fármacos que protejam os ovários através da diminuição do seu fluxo sanguíneo têm sido estudados mas, até agora, os únicos fármacos já usados são os agonistas da GnRH.^[22,31] Para tal, tem sido investigado o mecanismo de morte de oócitos por apoptose, induzida pelo cancro e pelos seus tratamentos, como uma potencial fonte de alvos farmacológicos, que levem ao

desenvolvimento de melhores e mais compreensivos tratamentos protetores da fertilidade.^[26]

Prevenir a apoptose nos oócitos pode dar-lhes mais tempo para que possam reparar os seus danos, possibilitando a sua sobrevivência. A descoberta de que as terapêuticas antineoplásicas causam a morte dos oócitos por apoptose levou à investigação direcionada para as proteínas apoptóticas e para a regulação da morte celular, na esperança de se identificarem fármacos capazes de proteger os oócitos. Contudo, é importante salientar a probabilidade de interferência com a própria terapia antineoplásica. A administração sistémica de fármacos anti-apoptóticos pode levar a uma proteção simultânea das células cancerígenas, tornando o tratamento antineoplásico ineficaz. A administração local destes fármacos no ovário pode ser vista como uma forma de contornar esta questão. Direcionar estes inibidores para proteínas reguladoras da apoptose específicas do oócito iria promover a sua sobrevivência, sem que fossem afetadas as células cancerígenas. Infelizmente, este tipo de proteína ainda não foi identificado.^[26]

Tem sido explorada a possibilidade de ser criado um ovário artificial para transplantação.^[15,24] Esta estrutura contém folículos da doente, isolados de tecido ovárico criopreservado, juntamente com outras células ováricas, dispostas numa estrutura matricial 3D. Desta combinação resulta uma estrutura final que vai permitir que os folículos cresçam num ambiente semelhante ao do ovário, o que possibilita a recuperação quer da fertilidade quer da função endócrina, após transplante para a doente.^[15] Esta possibilidade permite também evitar a reimplantação de células cancerígenas com a reintrodução da amostra de tecido ovárico criopreservado. O isolamento de folículos primordiais do tecido ovárico criopreservado e a sua transferência para um tecido que mimetiza as condições do seu órgão nativo, neste caso, um ovário artificial desenvolvido através de bioengenharia, permite a obtenção de oócitos maduros saudáveis.^[22,29]

A hipoxia que ocorre rapidamente no tecido transplantado (avascular) é um fator nocivo para a reserva ovárica do excerto e pode levar a uma elevada perda de folículos ováricos. Por este facto, a diminuição deste estado de hipoxia é das investigações atuais neste campo, sendo investigadas a possibilidade de melhorar as técnicas de reimplantação e a possível preparação do local que vai receber o excerto.^[29]

Para as mulheres que pretendam utilizar os oócitos ou embriões criopreservados pode existir um obstáculo adicional. Poucas são as evidências de que um útero que tenha sido alvo de radiação possa ser capaz de levar uma gravidez a termo de forma segura e eficaz.^[32] Recentemente, a possibilidade de um transplante de útero, apresenta-se como uma nova

oportunidade de experienciar uma gravidez, para doentes em que o útero é removido ou danificado por tratamentos antineoplásicos.^[15]

Por fim, a preservação da função das gónadas pode ser alcançada se os tratamentos antineoplásicos forem dirigidos apenas às células tumorais. Embora seja muito difícil alcançar esta especificidade, protocolos de tratamento modernos têm sido desenvolvidos com este objetivo.^[17]

5. Conclusão

O cancro é uma das doenças mais mortíferas da atualidade, e estima-se que a sua incidência continue a aumentar devido ao crescimento geral da população e ao seu envelhecimento. Dados recentes indicam que, em 2016, cerca de 9 milhões de mortes no mundo foram causadas por doenças oncológicas, aproximadamente 16% do total de 57 milhões de mortes no mundo.^[36] Contudo, graças ao diagnóstico precoce e aos tratamentos cada vez melhor ajustados às necessidades individuais de cada doente, o futuro para estes doentes torna-se mais promissor.

A agressividade dos tratamentos causa, muitas vezes, graves implicações na qualidade de vida dos doentes, nomeadamente na sua fertilidade futura. Para combater este problema, têm sido feitos esforços no sentido de minimizar essas mesmas implicações. Assim, embora no momento do diagnóstico o mais importante seja a sobrevivência, aos doentes que possam ver a sua fertilidade comprometida devem ser dadas todas as informações acerca das opções disponíveis para a preservação da sua fertilidade.

São várias as técnicas disponíveis para preservar a fertilidade de doentes em fase pós-puberal, com a criopreservação de sémen no caso dos homens e a criopreservação de oócitos ou de embriões, no caso de mulheres, como exemplos de técnicas de uso bem estabelecido. A proteção das gónadas em tratamentos que exijam o uso de radiação na zona pélvica apresenta-se como uma ferramenta primária na proteção destes órgãos.

Para doentes pediátricos, as opções são limitadas e as técnicas disponíveis, como a criopreservação de tecido testicular ou a criopreservação de tecido ovárico, são ainda consideradas experimentais.

A tomada de decisão acerca da preservação da fertilidade é um processo extremamente complexo e, em doentes pediátricos, o entendimento pelos doentes e pelos pais da potencial infertilidade pode ser ainda mais complexa.

Apesar de promissora, várias barreiras médicas, económicas, sociais e legais são ainda colocadas na oncofertilidade e, para as superar, são necessárias soluções mais efetivas, que permitam uma melhor comunicação entre doentes e profissionais de saúde.

O paradigma do cancro tem vindo a sofrer alterações e, neste momento, o importante nos tratamentos antineoplásicos é sobretudo garantir a qualidade de vida dos doentes. Nesse sentido, estudos têm sido desenvolvidos de forma a alargar as opções de preservação de fertilidade para doentes oncológicos e, no futuro, poderão estar disponíveis novas técnicas que permitam aos doentes formar uma família, como é desejo de muitos.

Referências Bibliográficas

1. NAKASHIMA, L. - **Evolution of cancer treatment and evolving challenges.** Healthcare Management Forum. Vol. 31, n° 1 (2018), p. 26-28.
2. FERLAY, J., STELIAROVA-FOUCHER, E., LORTET-TIEULENT, J., ROSSO, S., COEBERGH, J. W. W., COMBER, H., FORMAN, D., BRAY, F. - **Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012.** European Journal of Cancer. Vol. 49, n°6 (2013), p. 1374-1403.
3. TORRE, L. A., BRAY, F., SIEGEL, R. L., FERLAY, J., LORTET-TIEULENT, J., JEMAL, A. - **Global Cancer Statistics, 2012.** CA: A Cancer Journal for Clinicians. Vol. 65, n°2 (2015), p. 87-108.
4. WARD, E., DESANTIS, C., ROBBINS, A., KOHLER, B., JEMAL, A. - **Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014.** CA: A Cancer Journal for Clinicians. Vol. 64, n°2 (2014), p. 83-103.
5. ASSI, J., SANTOS, J., BONETTI, T., SERAFINI, P. C., MOTTA, E. L. A., CHEHIN, M. B. - **Psychosocial benefits of fertility preservation for young cancer patients.** Journal of Assisted Reproduction and Genetics. Vol. 35, n°4 (2018), p. 601-606.
6. LAWRENZ, B., MAHAJAN, N., FATEMI, H. M. - **The effects of cancer therapy on women's fertility: what do we know now?** Future Oncology. Vol. 12, n°14 (2016), p. 1721-1729.
7. ANDERSON, R. A., WALLACE, W. H. B. - **Pregnancy and live birth after successful cancer treatment in young women: the need to improve fertility preservation and advice for female cancer patients.** Expert Review of Anticancer Therapy. Vol. 18, n°1 (2018), p. 1-2.
8. BEDOSCHI, G., NAVARRO, P. A., OKTAY, K. - **Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact.** Future Oncology. Vol. 12, n° 20 (2016), p. 2333-2344.
9. TAYLOR, J. F., OTT, M. A. - **Fertility Preservation after a Cancer Diagnosis: A Systematic Review of Adolescents', Parents', and Providers' Perspectives, Experiences, and Preferences.** Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. Vol. 29, n° 6 (2016), p. 585-598.
10. MCBRIDE, J. A., LIPSHULTZ, L. I. - **Male Fertility Preservation.** Current Urology Reports. Vol. 19, n°49 (2018), p. 1-11.

11. WIGNY, K. M. G. J., DORP W., KOOI, A.-L. L. F., RIJKE, Y. B., VRIES, A. C. H., SMIT, M., PLUIJM, S. M. F., AKKER, E. L. T., PIETERS, R., LAVEN, J. S. E., HEUVEL-EIBRINK, M. M. - **Gonadal function in boys with newly diagnosed cancer before the start of treatment.** Human Reproduction. Vol. 31, nº11 (2016), p. 2613-2618.
12. Instituto CUF de Oncologia. Tratamentos do Cancro. [Consult. 18 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.saudecuf.pt/oncologia/o-cancro/tratamentos-do-cancro>.
13. RODRIGUEZ-WALLBERG, K. A. - **Principles of Cancer Treatment: Impact on Reproduction.** Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 732 (2012), p. 1-8.
14. WO, J. Y., VISWANATHAN, A. N. - **The Impact of Radiotherapy on Fertility, Pregnancy, and Neonatal Outcomes in Female Cancer Patients.** International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. Vol. 73, nº5 (2009), p. 1304–1312.
15. HUDSON, J. N., STANLEY, N. B., NAHATA, L., BOWMAN-CURCI, M., QUINN, G. P. - **New promising strategies in oncofertility.** Expert Review of Quality of Life in Cancer Care. Vol. 2, nº2 (2017), p. 67-78.
16. BIEDKA, M., KUŻBA-KRYSZAK, T., NOWIKIEWICZ, T., ŻYROMSKA, A. - **Fertility impairment in radiotherapy.** Wspolczesna Onkologia. Vol. 20, nº3 (2016), p. 199-204.
17. VAKALOPOULOS, I., DIMOU, P., ANAGNOSTOU, I., ZEGINIADOU, T. - **Impact of cancer and cancer treatment on male fertility.** Hormones. Vol. 14, nº4 (2015), p. 579-589.
18. CASTEREN, N. J., LINDEN, G. H. M., HAKVOORT-CAMMEL, F. G. A. J., HÄHLEN, K., DOHLE, G. R., HEUVEL-EIBRINK, M. M. - **Effect of Childhood Cancer Treatment on Fertility Markers in Adult Male Long-Term Survivors.** Pediatric Blood & Cancer. Vol. 52, nº1 (2009), p. 108-112.
19. LONG, C. J., GINSBERG, J. P., KOLON, T. F. - **Fertility Preservation in Children and Adolescents with Cancer.** Urology. Vol. 91 (2016), p. 190-196.
20. SKAZNIK-WIKIEL, M. E., GILBERT, S. B., MEACHAM, R. B., KONDAPALLI, L. A. - **Fertility Preservation Options for Men and Women With Cancer.** Reviews in Urology. Vol. 17, nº4 (2015), p. 211-219.
21. KOUSTENIS, E., PFITZER, C., BALCEREK, M., REINMUTH, S., ZYNDA, A., STROMBERGER, C., HOHMANN, C., KEIL, T. BORGMANN-STAUDT, A. - **Impact of Cranial Irradiation and Brain Tumor Location on Fertility: a Survey.** Klinische Pädiatrie. Vol. 225, nº6 (2013), p. 320-324.

22. WINKLER-CREPAZ, K., AYUANDARI, S., ZIEHR, S. C., HOFER, S., WILDT, L. - **Fertility preservation in cancer survivors.** *Minerva Endocrinologica.* Vol. 40, nº2 (2015), p. 105-118.
23. BALA, J., SETH, S., DHANKHAR, R., GHALAUT, V. S. - **Chemotherapy: Impact on Anti-Müllerian Hormone Levels in Breast Carcinoma.** *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* Vol. 10, nº2 (2016), p. BC19-BC21.
24. SALAMA, M., WOODRUFF, T. - **Anticancer Treatments and Female Fertility: Clinical Concerns and Role of Oncologists in Oncofertility Practice.** *Expert Review of Anticancer Therapy.* Vol. 17, nº8 (2017), p. 687-692.
25. FEICHTINGER, M., RODRIGUEZ-WALLBERG, K. A. - **Fertility preservation in women with cervical, endometrial or ovarian cancers.** *Gynecologic Oncology Research and Practice.* Vol. 3, nº8 (2016), p. 1-13.
26. WOODARD, T. L., BOLCUN-FILAS, E. - **Prolonging Reproductive Life after Cancer: The Need for Fertoprotective Therapies.** *Trends in Cancer.* Vol. 2, nº5 (2016), p. 222-233.
27. DEPALO, R., FALAGARIO, D., MASCIANDARO, P., NARDELLI, C., VACCA, M. P., CAPUANO, P., SPECCHIA, G., BATTAGLIA, M. - **Fertility preservation in males with cancer: 16-year monocentric experience of sperm banking and post-thaw reproductive outcomes.** *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* Vol. 8, nº6 (2016), p. 412-420.
28. LAMBERTINI, M., DELLEPIANE, C., VIGLIETTI, G., MASTRO, L. - **Pharmacotherapy to protect ovarian function and fertility during cancer treatment.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* Vol. 18, nº8 (2017), p. 739-742.
29. DOLMANS, M.-M. - **Recent advances in fertility preservation and counseling for female cancer patients.** *Expert Review of Anticancer Therapy.* Vol. 18, nº2 (2018), p. 115-120.
30. PAOLI, D., RIZZO, F., FIORE, G., PALLOTTI, F., PULSONI, A., ANNECHINI, G., LOMBARDO, F., LENZI, A., GANDINI, L. - **Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens.** *Human Reproduction.* Vol. 31, nº2 (2016), p. 263-272.
31. MAHAJAN, N. - **Fertility Preservation in female cancer patients: An overview.** *Journal of Human Reproductive Sciences.* Vol. 8, nº1 (2015), p. 3-13.

32. TEH, W. T., STERN, C., CHANDER, S., HICKEY, M. - **The Impact of Uterine Radiation on Subsequent Fertility and Pregnancy Outcomes.** BioMed Research International. Vol. 2014 (2014), p 1-8.
33. MUNSTER, P. N. - **Fertility Preservation and Breast Cancer: A Complex Problem.** Oncology (Williston Park). Vol. 27, nº6 (2013), p. 553-559.
34. WALLACE, W. H. B., CRITCHLEY, H. O. D., ANDERSON, R. A. - **Optimizing Reproductive Outcome in Children and Young People With Cancer.** Journal of Clinical Oncology. Vol. 30, nº1 (2012), p. 3-5.
35. FERNANDEZ-PINEDA, I., DAVIDOFF, A. M., LU, L., RAO, B. N., WILSON, C. L., SRIVASTAVA, D. K., KLOSKY, J. L., METZGER, M. L., KRASIN, M. J., NESS, K. K., PUI, C.-H., ROBISON, L. L., HUDSON, M. M., SKLAR, C. A., GREEN, D. M., CHEMAITILLY, W. - **Impact of ovarian transposition before pelvic irradiation on ovarian function among long-term survivors of childhood Hodgkin lymphoma: A report from the St. Jude Lifetime Cohort Study.** Pediatric Blood & Cancer. Vol. 65, nº9 (2018), p. 1-6.
36. World Health Organization - **World Health Statistics 2018: Monitoring Health For The SDGS, Sustainable Development Goals.** Geneva: World Health Organization; 2018. ISBN: 978-92-4-156558-5.

Anexos

Tabela 1: Mecanismo de Ação e Caracterização do Nível de Gonadotoxicidade das Diferentes Classes de Fármacos Quimioterapêuticos. [8,10,17,26,31]

CLASSE DE FÁRMACOS	EXEMPLOS	MECANISMO DE AÇÃO	GONADOTOXICIDADE
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Procarbazona Busulfan	Citotóxicos Alquilação das moléculas de ADN celular induzindo alterações estruturais e funcionais, com consequente apoptose.	<u>Extremamente tóxicos.</u> Risco de azoospermia prolongada para o homem e elevado risco de FOP para a mulher.
Análogos de Platina	Cisplatina Carboplatina Oxaliplatina	Citotóxicos Criação de ligações covalentes entre as cadeias de ADN celular, inibindo a sua síntese e reparação, com consequente apoptose.	<u>Toxicidade alta a intermédia.</u> Risco de azoospermia prolongada para o homem e risco de FOP para a mulher.
Antraciclina	Doxorrubicina Epirubicina Daunorrubicina	Citostáticos Intercalação nas cadeias de ADN celular, desregulação das Histonas e inibição da Topoisomerase impedindo a progressão do ciclo celular. Indução de stress oxidativo nas células.	<u>Toxicidade média a baixa.</u>
Antimetabolitos	Metotrexato 5-Fluorouracilo 6-Mecaptopurina	Citostáticos Incorporação nas cadeias de ADN celular, inibindo a sua síntese e replicação, parando o ciclo celular.	<u>Toxicidade média a baixa</u> no homem com risco de oligospermia temporária. Na mulher, apresentam <u>baixa toxicidade.</u>
Alcalóides da Vinca	Vincristina Vinblastina	Citotóxicos Inibição da formação de microtúbulos aquando da mitose.	<u>Toxicidade média a baixa</u> com risco de oligospermia temporária para o homem e <u>toxicidade baixa</u> para a mulher.
Antibióticos Anti-Tumorais	Doxorrubicina Bleomicina Actinomicina-D	Citotóxicos Intercalação no ADN celular, impedindo a sua replicação, síntese e função. Induzem a quebra da ligação da dupla cadeia de ADN.	<u>Toxicidade média a baixa.</u> Risco de oligospermia temporária para o homem e risco diminuído de FOP para a mulher.

