



GUIA ACADÊMICO DE ONCOFERTILIDADE

Prof. Dra. Adriana Bos-Mikich
Bianca Suzin dos Santos
Prof. Dra. Rossana Colla Soletti

B741g Bos-Mikich, Adriana.

Guia acadêmico de oncofertilidade/

Adriana Bos-Mikich; Bianca Suzin dos Santos; Rossana Colla Soletti.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Secretaria de Educação à Distância (SEAD)

Porto Alegre, RS. 2023.

81 p. ; il. color. Recurso eletrônico.

1. Oncologia. 2. Oncofertilidade. 3. Santos, Bianca Suzin dos.
I. Soletti, Rossana Colla. II. Título.

CDU 616-006(816.5)(036)

Ismael Cabral – CRB10/2484

Texto e edição: Adriana Bos-Mikich, Bianca Suzin dos Santos
e Rossana Colla Soletti

Ilustrações: Bianca Suzin dos Santos

Diagramação: Rossana Colla Soletti

Revisão: Felícia Volkweis



GUIA ACADÊMICO DE
ONCOFERTILIDADE

Este guia foi financiado pelo Edital UFRGS EaD 29, da Secretaria de Educação à Distância (SEAD UFRGS) 2021-2023.

O conteúdo deste e-book está também disponível em:

<https://www.ufrgs.br/oncofertilidade/>



Agradecemos o apoio e a colaboração da Clínica de Medicina Reprodutiva Nilo Frantz

nilo•frantz
MEDICINA REPRODUTIVA



CAPÍTULO 1

FORMAÇÃO DOS GAMETAS



OOGÊNESE

Oogênese é o processo de desenvolvimento, maturação e capacitação do gameta feminino, o oócito. Esse processo tem início durante o período embrionário, em torno da sexta semana de desenvolvimento, quando células germinativas primordiais (CGPs) se deslocam de sua posição extraembrionária, no canto superior posterior do saco vitelínico, e se dirigem ao primórdio das gônadas. As CGPs são comuns a ambos os sexos e será no primórdio gonadal, a partir de sinalizações locais, que será definido o destino das células indiferenciadas em oócitos ou espermatozoides. No caso da ausência do fator determinador testicular (TDF), que se manifesta em embriões do sexo masculino, o primórdio gonadal irá se diferenciar em um ovário. Nesse ovário embrionário, células foliculares envolvem as CGPs formando uma espécie de invólucro em torno da superfície delas, constituindo, assim, um folículo primordial.

A oogênese ocorre paralelamente ao processo de foliculogênese, que é o crescimento e a maturação folicular, como será descrito a seguir. As CGPs que não recebem esse envoltório de células foliculares acabam por se degenerar e são eliminadas. As células gaméticas contidas em folículos primordiais são estimuladas a entrar em uma divisão celular muito especializada, a meiose, ao final da qual, anos mais tarde, teremos um gameta apto a ser fertilizado e a dar início ao desenvolvimento de um novo indivíduo.

A meiose feminina é dividida em duas etapas bem definidas: a divisão meiótica I e a divisão meiótica II (Figura 1).

DIVISÕES MEIÓTICAS DA OOGÊNESE



Figura 1. Mapa mental com as principais etapas da divisão meiótica da oogênese.

Inicialmente ainda durante a vida fetal, o gameta entra na prófase da divisão meiótica I. Nessa etapa, a prófase é subdividida em cinco fases referentes ao estágio da descondensação da cromatina (DNA) nuclear: leptóteno, zigóteno, paquíteno, diacinese e diplóteno.

A primeira fase, o leptóteno, ocorre quando a cromatina se encontra no grau máximo de descondensação dentro do invólucro nuclear. A fase seguinte, o zigóteno, demonstra as fitas de cromatina mais espessas. O grau máximo de condensação ocorre no paquíteno, quando é possível visualizar as fitas de cromatina dos cromossomos homólogos pareadas, espessadas e ligadas em um polo da membrana nuclear, numa conformação de bouquet. É nessa etapa da primeira divisão meiótica que ocorrem as trocas de material genético entre os pares de cromossomos homólogos, um vindo do progenitor materno e outro do paterno, processo chamado de crossing-over. Uma vez completadas as trocas, os locais de quebra da cromatina, ditos quiasmas, ficam aparentes na próxima fase, chamada diacinese, quando as fitas de cromatina iniciam seu afastamento permanecendo ligadas apenas aos quiasmas.

Na sequência, as fitas de DNA se descondensam totalmente, formando um núcleo característico da primeira divisão meiótica feminina, sendo esta a fase diplóteno. Esse núcleo característico do gameta feminino é chamado de vesícula germinativa, e o oócito é chamado de oócito primário (ou oócito em VG) (Figura 2). O gameta permanece no estado de oócito primário, contido em um folículo primordial, por muitos anos, até que a menina inicie seus ciclos menstruais e comece a ovular.



Figura 2. Visão geral do crescimento e desenvolvimento folicular e do oócito durante a oogênese a oogênese.

Essa primeira etapa da meiose feminina pode se prolongar por décadas antes de haver uma nova alteração na estrutura nuclear e na continuidade do processo meiótico e folicular. Portanto, os ovários são estruturas onde se define a reserva ovariana para a vida reprodutiva da mulher ainda durante o período fetal, sem haver a renovação ou reposição das células germinativas em algum outro momento da vida da mulher. Por outro lado ocorre uma perda contínua de gametas e folículos ao longo da vida, desde o nascimento até a menopausa. Esta perda se dá pela degeneração de folículos que iniciaram seu crescimento, mas nunca atingem o estágio apropriado a ovulação.

Esses fatos são cruciais no entendimento da importância e necessidade da preservação da fertilidade sempre que a reserva ovariana está potencialmente ameaçada de extinção por algum fator intrínseco à mulher ou por algum agente exógeno como quimioterapia ou radioterapia. O processo meiótico no gameta feminino é retomado quando, ao entrar na adolescência, hormônios liberados pelo hipotálamo e hipófise atuam nas células foliculares de um grupo de folículos em crescimento induzindo-as a múltiplas divisões celulares. Assim, sob o comando do hormônio foliculo estimulante (FSH), liberado pela hipófise por estímulo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRh), liberado por terminações nervosas hipotalâmicas, as células foliculares que circundam o oócito primário aumentam muito em número e o folículo cresce em diâmetro.

Os folículos constituem-se agora de diversas camadas celulares, passando a serem chamados de folículos secundários. O FSH, além de induzir as divisões mitóticas, estimula a produção e secreção de um fluido no interior do folículo, o fluido folicular, rico em hormônio estrógeno (E2), que é armazenado em espaços formados pelo afastamento das células foliculares nas paredes dos folículos secundários. Esses folículos com uma cavidade e fluido no seu interior são chamados de folículos antrais. Vários folículos com estrutura antral podem ser observados nos primeiros dias do ciclo menstrual, através de um exame de ultrassom. A partir desse momento, um folículo desse grupo será selecionado e continuará a crescer até o dia da ovulação, que será induzida pela liberação do hormônio luteinizante (LH) pela hipófise. O LH atua nas células foliculares de forma a elas induzirem o oócito a retomar o processo da primeira divisão meiótica.

Assim, ocorre a quebra da vesícula germinativa (germinal vesicle breakdown – GVBD), que é a dissolução da membrana nuclear do oócito primário, encerrando a prófase da primeira divisão meiótica feminina. A seguir ocorrem a condensação da cromatina dos cromossomos homólogos e sua organização na placa metafásica, caracterizando a fase de metáfase, que é seguida pela anáfase, quando ocorre a separação dos homólogos, e, por fim, a telófase, quando termina a primeira divisão meiótica (meiose I) feminina.

Atente-se ao fato de que, ao longo de todas essas transformações e do crescimento da estrutura folicular, o oócito permaneceu “quieto” na forma de vesícula germinativa ou oócito primário, desde sua origem. Ao término da primeira divisão meiótica temos um oócito haploide, isto é, com apenas um representante de cada par de cromossomos humanos, mas cada um ainda contendo duas cromátides irmãs. Logo após o término da primeira divisão meiótica, o oócito se engaja na próxima etapa meiótica, que é a segunda divisão meiótica. Entretanto, o gameta feminino não entra em uma interfase típica, que sempre ocorre entre duas divisões mitóticas, mas sim permanece com sua cromatina condensada e sofre outra parada, na metáfase da segunda divisão meiótica.

É nesse estágio da divisão meiótica II que o oócito secundário (também chamado de MII) é liberado do folículo na ovulação (Figura 2), e o processo da meiose só terá fim se houver fertilização. Assim, o espermatozoide, ao penetrar no gameta feminino, induz a conclusão da segunda divisão meiótica e habilita o gameta feminino a promover o desenvolvimento embrionário. Caso não ocorra a fertilização, o oócito secundário se degenera bloqueado na metáfase da segunda divisão meiótica.

ESPERMATOGÊNESE

O processo de formação dos gametas é uma etapa muito importante para que ocorra a fecundação. Quando referente ao sexo masculino, o gameta é o espermatozoide, que é produzido nos testículos, desde a puberdade até a morte do indivíduo. Esse processo chama-se espermatogênese.

Ainda no período embrionário, as células germinativas primordiais de ambos os sexos surgem na parede da vesícula vitelínica e migram para a gônada indiferenciada. O aparelho reprodutor, que ainda não está formado completamente, já é diferenciado e será constituído pelos cordões seminíferos, gonócitos e células de Sertoli. Estas células são responsáveis, entre outras funções, pela produção e secreção do hormônio antimülleriano (AMH), que comanda a regressão dos ductos de Müller, geradores do aparelho reprodutor feminino, e induz o desenvolvimento de estruturas do aparelho reprodutor masculino derivadas dos ductos de Wolff.

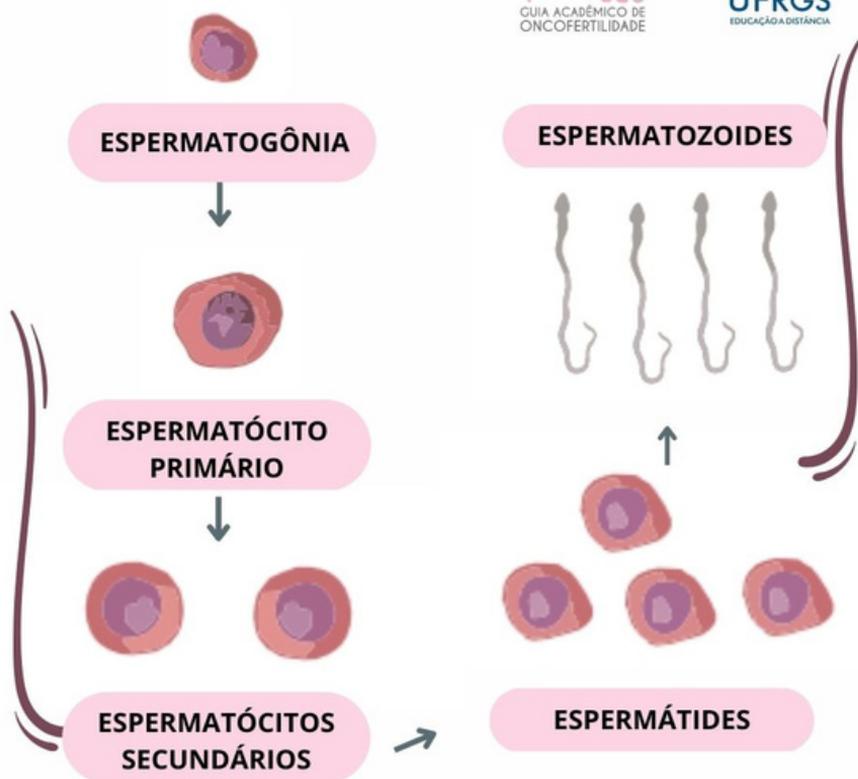
Outro tipo celular muito importante para o sistema reprodutor masculino são as células de Leydig, responsáveis pela secreção de testosterona, que é um hormônio indutor da formação do sistema reprodutor masculino e também da espermatogênese. Isso porque, após o nascimento, as células de Leydig, que foram muito importantes na vida embrionária, degeneram. Com isso, na vida pré-púbere, a glândula adrenal produz uma pequena quantidade de andrógenos, que irão estimular as células germinativas primordiais a darem origem às espermatogônias.

Já na puberdade, a glândula hipófise será responsável pela secreção do hormônio luteinizante, que estimula a diferenciação de células-tronco mesenquimais em células de Leydig.

Na espermatogênese, assim como na oogênese, ocorrem divisões mitóticas e meióticas. A partir de espermatogônias do tipo A, são geradas, por mitose, espermatogônias do tipo B, que ficam localizadas na base do túbulo seminífero. Essas espermatogônias do tipo B geram o espermatócito primário, que, na primeira divisão meiótica, será responsável por originar dois espermatócitos secundários. Já na segunda divisão meiótica, cada espermatócito secundário dará origem a duas espermatídes e, em uma nova fase, chamada espermiogênese, cada uma das quatro espermatídes formará um espermatozoide funcional e pronto para a fecundação.

O processo de espermiogênese é responsável pela mudança de forma da espermatíde e também pela formação do acrossomo, cauda e peça intermediária no espermatozoide. Além disso, nessa fase da espermatogênese, há a condensação do núcleo e a perda de grande parte do citoplasma e dos corpos residuais, que são fagocitados pelas células de Sertoli (Figura 1). Após a finalização do processo, os espermatozoides adentram o lúmen do túbulo seminífero e são empurrados, devido à contração desses túbulos, em direção ao epidídimo, local em que serão armazenados. Em humanos do sexo masculino, todo o processo de espermatogênese dura cerca de 64 a 74 dias e são produzidos, diariamente em um indivíduo jovem e sadio, mais de 250 milhões de espermatozoides.

ESPERMATOGÊNESE



Adaptado de MOORE, Keith L.;
PERSAUD, T.V.N. Embriologia clínica.
11 ed. Rio de Janeiro, 2021. 552 p.

Figura 3. Desenvolvimento dos espermatozoides durante a espermatogênese.

CAPÍTULO 2

TRATAMENTO DO CÂNCER E A FERTILIDADE



O câncer está entre as doenças de maior incidência no mundo, com estimados 19,3 milhões de casos novos e 10 milhões de mortes decorrentes do câncer globalmente em 2020. No Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer. Estima-se que, a cada ano, 400 mil crianças e adolescentes de 0 a 19 anos sejam diagnosticadas com câncer no mundo, e a estimativa brasileira para 2020 era de 8.450 casos nessa faixa etária.

Com o avanço da ciência nas técnicas de diagnóstico precoce e de tratamento do câncer, o prognóstico e a sobrevida de pacientes oncológicos têm evoluído positivamente. Para o câncer infanto-juvenil, por exemplo, cerca de 80% dos pacientes podem ser curados se diagnosticados precocemente e tratados em centros especializados. Além disso, a maioria dessas crianças e adolescentes terá boa qualidade de vida após o tratamento adequado. Só nos Estados Unidos, dados de 2018 mostram que existem aproximadamente 483 mil pessoas que sobreviveram a um câncer diagnosticado durante sua infância ou adolescência.

Como os índices de sucesso no tratamento do câncer em pacientes pediátricos e jovens adultos têm aumentado, existe também a expectativa de que a saúde reprodutiva desses pacientes seja preservada sempre que possível. No entanto, os tratamentos para o câncer podem induzir danos nos tecidos gonadais, nos gametas ou nos hormônios sexuais, afetando a fertilidade de modo transitório ou permanente. Dependendo do tipo de câncer e dos tratamentos utilizados, o risco de infertilidade pode ser estratificado em: nenhum risco; baixo risco; risco intermediário; e alto risco.

Preservar a qualidade de vida do paciente no período após o tratamento do câncer é um alvo primordial a ser buscado por todos os profissionais de saúde. É fundamental que estes abordem adequada e consistentemente a questão da preservação da fertilidade antes do tratamento contra o câncer, informando os pacientes sobre os possíveis impactos do tratamento na fertilidade e oferecendo soluções ou encaminhamentos para preservação da fertilidade. No entanto, pesquisas em diversos países, e principalmente no Brasil, mostram que o nível de conscientização de profissionais da saúde sobre o impacto do tratamento do câncer na fertilidade é baixo.

COMO O TRATAMENTO DO CÂNCER PODE LEVAR À INFERTILIDADE?

O tratamento oncológico varia muito dependendo do tipo e estadiamento do câncer. Em geral, pode incluir quimioterapia, radioterapia e cirurgia. A quimioterapia é muito efetiva em tratar células tumorais, pois seu alvo citotóxico são células em rápida proliferação. Também por essa razão, células não tumorais com alta taxa de proliferação, como a medula óssea, o epitélio do trato gastrointestinal e células germinativas, podem ser afetadas. Dependendo do agente quimioterápico e da dose utilizada, os efeitos podem ser de maior ou menor grau e de forma transitória ou definitiva. Altas doses de quimioterápicos associados ao transplante de medula óssea causam esterilidade em grande parte dos casos, por exemplo. Além da quimioterapia, a radioterapia no abdômen, pelve ou medula espinhal pode afetar os órgãos reprodutores.

Os oócitos são particularmente sensíveis à radioterapia. Um modelo matemático previu que 16 grays (Gy) de radiação esgotariam o pool de oócitos ovarianos aos 20 anos e 10 Gy de radiação esgotariam o pool de oócitos aos 45 anos. A transposição dos ovários (ooforopexia) pode ser realizada anteriormente à radioterapia visando proteger o tecido ovariano e os oócitos dos efeitos da radiação. A radioterapia no encéfalo também pode causar danos na glândula hipófise, levando a prejuízos na secreção de hormônios sexuais. A radiação no útero pode causar cicatrizes que dificultem a implantação de um embrião no futuro ou limitem o crescimento e a expansão do útero durante a gravidez.

Determinadas cirurgias para tratamento de tumores na região pélvica também podem causar danos nos órgãos do sistema reprodutor. Além disso, a terapia farmacológica hormonal usada para tratar alguns tipos de câncer pode afetar a fertilidade.

O PRÓPRIO CÂNCER PODE AFETAR A FERTILIDADE?

Em geral, a infertilidade ocorre quando o câncer ou o tratamento do câncer causa danos nas células germinativas, no tecido gonadal ou nos níveis de hormônios sexuais. Dessa forma, tumores do trato reprodutor feminino ou masculino podem levar à infertilidade *per se*. Além disso, alterações fisiológicas provocadas pelo câncer podem, em alguns casos, impactar a fertilidade.

COMO A QUIMIOTERAPIA AFETA A FERTILIDADE?

Os tratamentos quimioterápicos podem afetar a futura fertilidade de crianças, adolescentes e jovens adultos por causarem danos às células envolvidas no processo de gametogênese. Apesar dos efeitos adversos conhecidos de determinados quimioterápicos ou de combinações deles, é muito difícil estabelecer a real toxicidade que um medicamento contra o câncer pode causar nas gônadas e o conseqüente impacto na fertilidade. Esse efeito depende de múltiplos fatores, como a dosagem, a duração do tratamento, a combinação de drogas, a idade do paciente e a sensibilidade individual ao protocolo de tratamento.

Alguns medicamentos podem impactar com maior especificidade a fertilidade de crianças, adolescentes e jovens homens ou mulheres, como descrito a seguir.

TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS QUE PODEM AFETAR A FERTILIDADE DO HOMEM

Em meninos e adultos jovens homens, o tratamento contra o câncer pode afetar a espermatogênese ou a produção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), além da produção de testosterona pelas células de Leydig nos testículos. Os impactos da quimioterapia na espermatogênese dependem do tipo de droga quimioterápica, da dosagem, da qualidade inicial do sêmen e de quais tipos celulares são mais atingidos pelos efeitos tóxicos. Danos que ocorrem nas células germinativas primitivas podem levar à esterilidade. Já os danos que ocorrem em estágios mais tardios de algumas espermatogônias podem impedir que essas células se dividam e que produzam espermatozoides, mas não comprometem a fertilidade permanentemente.

Em relação ao câncer na infância e adolescência, tratamentos quimioterápicos em meninos pré-púberes, que ainda não tenham espermatozoides no sêmen, podem trazer mais impactos à fertilidade. No entanto, estudos sobre a gonadotoxicidade dos quimioterápicos em homens que tiveram câncer na infância são mais limitados em comparação aos estudos sobre os efeitos da exposição à quimioterapia durante a vida adulta.

Além dos efeitos tóxicos sobre os gametas, a quimioterapia pode causar danos em outras células das gônadas, levando a fibrose no tecido testicular, por exemplo, e em órgãos reprodutores. Grande parte dos quimioterápicos utilizados clinicamente, isolados ou em combinação, tem potencial de causar danos à fertilidade dos homens.

Os agentes alquilantes, que se intercalam ao DNA, interrompendo processos celulares essenciais, como a divisão celular, são altamente tóxicos às gônadas e muito utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer. São exemplos de agentes alquilantes: bussulfano, carboplatina, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatina, dacarbazina, lomustina, mecloretamina, melfalano, oxaliplatina, procarbazina, temozolomida e bendamustina.

Agentes alquilantes como a ciclofosfamida e a ifosfamida causam azoospermia em 80% a 90% dos casos. Grande parte das combinações para o tratamento do câncer infantojuvenil incluem agentes alquilantes, como é o caso dos protocolos ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona) e CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona).

Fármacos antimetabólitos – cuja estrutura similar aos metabólitos endógenos leva à inibição de processos celulares essenciais – oferecem risco moderado a baixo de infertilidade. Exemplos dessas drogas são a citarabina, o metotrexato e o 5-fluorouracil. Inibidores de topoisomerase – que, através da ligação à topoisomerase, alteram a transcrição e a replicação celular – e inibidores da polimerização dos microtúbulos também podem oferecer risco moderado a baixo de infertilidade (Tabela I).

Tabela I. Riscos dos principais quimioterápicos na fertilidade de homens tratados durante a infância

Classe quimioterápica	Droga	Risco à fertilidade
Agentes alquilantes	Carboplatina	Moderado
	Clorambucil	Alto (> 1.4 g/m ²)
	Cisplatina	Alto (> 0.6 g/m ²)
	Ciclofosfamida	Alto (> 7.5 g/m ²)
	Ifosfamida	Alto (> 60 g/m ²)
	Mecloretamina	Alto
	Melfalan	Alto (> 0.14g/m ²)
	Oxiplatina	Moderado
	Procarbazina	Alto (> 4g/m ²)
Antraciclinas	Daunorrubicina	Desconhecido
	Doxorrubicina	Moderado
Outros antibióticos	Bleomicina	Baixo
	Dactinomicina	Baixo
	Mitomicina	Desconhecido
Antimetabólitos	Citarabina	Moderado
	Fluorouracil	Desconhecido
	Mercaptopurina	Baixo
	Metotrexato	Baixo
	Tioguanina	Desconhecido
Taxanos	Docetaxel	Desconhecido
	Paclitaxel	Desconhecido
Inibidores de topoisomerase	Etoposídeo	Baixo
	Irinotecano	Desconhecido
	Teniposídeo	Desconhecido
	Topotecano	Desconhecido
Alcaloides da vinca	Vinblastina	Baixo
	Vincristina	Baixo

Tabela adaptada de Allen CM et al, 2018

Em um estudo de 2014 foi avaliado o índice autorreportado de infertilidade em 938 homens que sobreviveram ao câncer na infância e adolescência e tentaram ter filhos na idade adulta. A prevalência de infertilidade autorreportada foi de 46% nos sobreviventes do câncer infantojuvenil e de 17,5% em seus irmãos. Nos casos analisados, foram considerados fatores de risco para a infertilidade: tratamento contra o câncer infantojuvenil com uso de um agente alquilante, retirada cirúrgica de algum órgão do trato genital, radiação dos testículos e exposição à bleomicina, que é um agente intercalante de DNA

CONSEQUÊNCIAS DA QUIMIOTERAPIA DURANTE A INFÂNCIA PARA A FERTILIDADE MASCULINA

Entre crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, os tipos mais comuns de câncer são as leucemias, os tumores do sistema nervoso central e os linfomas. Nessa população, as taxas de incidência de câncer entre meninos e meninas são semelhantes ou levemente mais altas em meninos. No Brasil, a estimativa para o ano 2020 do Instituto Nacional do Câncer (INCA) era de 4.310 casos de câncer em meninos de 0 a 19 anos e 4.150 casos em meninas.

Dado que os testículos têm não somente a função de espermatogênese nos túbulos seminíferos, mas também a função endócrina (secreção de testosterona pelas células de Leydig no compartimento intersticial), a quimioterapia pode impactar diferentes funções fisiológicas. A infertilidade causada pelo tratamento quimioterápico pode ser, portanto, resultado de danos diretos às células germinativas ou da alteração na produção e controle da secreção hormonal. No caso de meninos pré-púberes, as células testiculares estão em período proliferativo, tornando-se alvos da quimioterapia. É nesse período que os testículos aumentam em volume e que as células imaturas de Sertoli e as células de Leydig se proliferam, sendo estes mecanismos necessários para o estabelecimento da fertilidade. Assim, o tratamento quimioterápico anterior à puberdade pode causar alterações permanentes na capacidade de ter filhos biológicos. Alguns estudos têm mostrado o dano que os quimioterápicos podem causar às células de Sertoli durante a infância.

Em um estudo de caso de um paciente azoospérmico de 31 anos que passou por tratamento contra um linfoma de Hodgkin aos 13 anos, foi visualizada a presença de células de Sertoli imaturas (expressando citoqueratina 18, que normalmente é ausente após a puberdade). Assim, sugere-se que algumas das células que completaram o ciclo de maturação na puberdade reverteram a diferenciação, reexpressando citoqueratina 18 como uma consequência da quimioterapia, resultando em azoospermia (Figura 4) e infertilidade.

A função das células de Leydig também pode ser afetada pela quimioterapia. Alguns pacientes, após o tratamento quimioterápico, apresentam níveis elevados de LH, o que pode refletir uma resposta aumentada ao hormônio liberador de gonadotrofina como compensação pela disfunção das células de Leydig. Isso, somado a uma provável queda dos níveis de testosterona, pode levar, em alguns casos, a atrasos na puberdade e a um volume testicular diminuído. Contudo, em alguns estudos utilizando modelos animais de exposição à quimioterapia, não foram observados danos às células de Leydig.

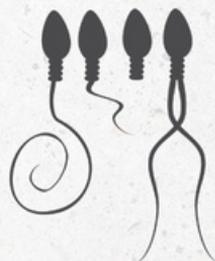
Alterações espermáticas



Espermatozoides com defeitos na cabeça



Espermatozoides com defeitos na peça intermediária



Espermatozoides com defeitos na cauda

Figura 4. Alterações espermáticas

NÍVEIS DE HORMÔNIOS SEXUAIS COMO POSSÍVEIS MARCADORES DA FUNÇÃO TESTICULAR

A avaliação dos níveis séricos dos hormônios sexuais pode ser usada em homens que passaram por tratamentos quimioterápicos como um parâmetro sugestivo da função testicular. LH e testosterona podem ser usados para avaliar possíveis danos nas células de Leydig. Níveis elevados de FSH podem estar associados a falhas na espermatogênese devido a danos nas células de Sertoli. Os níveis de inibina e a relação destes com os níveis de FSH podem ser usados, em conjunto com os outros marcadores hormonais, para avaliar o funcionamento das células de Sertoli e a função testicular como um todo. A inibina é produzida principalmente pelas células de Sertoli nos testículos, e homens adultos, após tratamento quimioterápico, podem apresentar níveis diminuídos de inibina B, associados ao aumento nos níveis de FSH.

Outro hormônio que tem sido proposto como auxiliar na avaliação da toxicidade testicular induzida por quimioterápicos é o hormônio antimülleriano (AMH). Homens adultos que passaram por tratamento quimioterápico recente com agentes alquilantes podem apresentar níveis elevados de AMH. O AMH poderia ser um marcador adicional aos hormônios FSH, testosterona e inibina B, mas ainda são necessários mais estudos clínicos para corroborar seu uso como marcador de toxicidade testicular após a quimioterapia.

TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS QUE PODEM AFETAR A FERTILIDADE DA MULHER

A reserva ovariana das mulheres é formada desde o período fetal. Ao nascimento, os ovários têm uma quantidade fixa de folículos primordiais, que vão sendo perdidos por apoptose ou atresia, ou amadurecendo ao longo do envelhecimento. A perda acentuada ou total desses folículos pode ser um efeito adverso de alguns tratamentos quimioterápicos e é responsável pelo declínio das funções reprodutivas da mulher.

A quimioterapia atua em células altamente proliferativas, como é o caso das células tumorais, das células foliculares e das células do trato gastrointestinal e da medula óssea. Ainda, algumas drogas também podem ser tóxicas para células nas fases G do ciclo celular. Além disso, alguns quimioterápicos interferem em processos celulares, como a transdução de sinal e a síntese de proteínas, levando à apoptose. Assim, a depleção acentuada do pool de folículos primordiais e a destruição de oócitos pode levar à falência ovariana prematura (FOP) e consequente esterilidade – considerada uma das principais consequências a longo prazo de alguns tratamentos contra o câncer, como linfomas, leucemias e câncer de mama. Outras possíveis consequências da quimioterapia que podem impactar a fertilidade são a fibrose cortical e o dano nos vasos sanguíneos ovarianos. Em mulheres jovens submetidas a protocolos contendo quimioterapias genotóxicas, é comum observar subfertilidade, infertilidade e menopausa precoce.

Nos ovários, a maioria dos oócitos está em estado quiescente nos folículos primordiais, que são relativamente resistentes aos agentes genotóxicos e antimitóticos. Porém a exposição repetida aos ciclos de quimioterapia causa danos nos folículos em crescimento e mobiliza os folículos primordiais quiescentes. Estes são então ativados e entram em crescimento para substituir os folículos maduros danificados. Como consequência dessa ativação folicular prematura, todo o pool de folículos em crescimento fica sujeito aos efeitos genotóxicos da quimioterapia.

Os tratamentos quimioterápicos estão constantemente evoluindo, porém a ciclofosfamida, a cisplatina e a doxorrubicina estão presentes na maioria dos protocolos, sendo assim as drogas mais estudadas quanto ao potencial efeito deletério na fertilidade. Os agentes alquilantes interagem com o DNA, causando adutos (ligações covalentes nas bases do DNA) e quebras de fita dupla, que previnem a replicação do DNA e a síntese proteica. Além disso, são associados com fibrose cortical e danos nos vasos sanguíneos dos ovários. Os agentes alquilantes como a ciclofosfamida são os mais associados à depleção dos folículos e falência ovariana prematura, de forma dose-dependente, além de serem também associados com fibrose cortical e danos nos vasos sanguíneos dos ovários.

Compostos de platina (cisplatina, carboplatina, paclitaxel e platinol) também podem causar danos em células ovarianas. Tanto os agentes alquilantes quanto compostos com platina induzem apoptose devido ao dano gerado no DNA. A cisplatina também exerce citotoxicidade adicional pela ligação a proteínas intracelulares.

A coadministração de carboplatina e paclitaxel foi recentemente associada à redução da reserva ovariana, levando a um menor desempenho na fertilização in vitro. A doxorrubicina atua como um intercalante de DNA, prevenindo a replicação e a síntese proteica. O tratamento com esse agente provoca a inibição da topoisomerase II, com acúmulo de quebras de duplas fitas do DNA e indução da apoptose, além do estímulo à produção de radicais livres, levando à disfunção mitocondrial; por não ser específico para as células tumorais, esse agente pode causar dano celular nos folículos primordiais.

Os agentes quimioterápicos podem ser classificados quanto ao risco de exercer efeito tóxico aos ovários em alto, médio e baixo risco. Drogas de alto risco incluem os agentes alquilantes: ciclofosfamida, bussulfano, clorambucil, procarbazona, melfalano, ifosfamida e clormetina. Drogas de médio risco incluem os compostos de platina, doxorrubicina, docetaxel e paclitaxel. Drogas de baixo risco incluem os alcaloides da vinca (vincristina e vinblastina), bleomicina e agentes antimetabólitos (metotrexato, 5-fluorouracil e mercaptopurina)(Tabela II).

Tabela II. Riscos dos principais quimioterápicos para a fertilidade de mulheres.

Classe quimioterápica	Droga	Risco à fertilidade
Agentes alquilantes e compostos de platina	Ciclofosfamida	Alto
	Clorambucil	Alto
	Ifosfamida	Alto
	Melfalan	Alto
	Procarbazina	Alto
	Bussulfano	Alto
	Cisplatina	Moderado
	Carboplatina	Moderado
Antraciclinas	Doxorrubicina	Moderado
Outros antibióticos	Bleomicina	Baixo
Antimetabólitos	5-Fluorouracil	Baixo
	Mercaptopurina	Baixo
	Metotrexato	Baixo
Taxanos	Docetaxel	Moderado
	Paclitaxel	Moderado
Alcaloides da vinca	Vinblastina	Baixo
	Vincristina	Baixo

A classificação de risco à fertilidade com base no quimioterápico utilizado é uma aproximação, pois o efeito nas células germinativas depende da dose, do tempo de exposição, da idade da paciente e também de outros quimioterápicos utilizados no protocolo de combinação.

As doses máximas dos quimioterápicos não associadas à infertilidade variam conforme a estimativa. Segundo a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), a dose do agente alquilante ciclofosfamida com alto risco de amenorreia pós-tratamento é de 7,5 g/m² para mulheres abaixo dos 20 anos e 5 g/m² para mulheres acima dos 40 anos. Apesar de estudos mostrando a magnitude dos efeitos deletérios de determinadas quimioterapias na saúde dos ovários, alguns dados são conflitantes e nem sempre é simples estabelecer o impacto que um protocolo de tratamento contra o câncer terá na fertilidade de meninas e mulheres jovens.

CAPÍTULO 3

FERTILIDADE DO HOMEM



OUTROS MEDICAMENTOS QUE PODEM ALTERAR A FERTILIDADE DO HOMEM

Além dos tratamentos quimioterápicos, outros medicamentos podem afetar negativamente a fertilidade masculina. Muitas vezes essas medicações são utilizadas pelos pacientes oncológicos para tratar outras condições de saúde durante ou após o tratamento do câncer e podem impactar a fertilidade de maneira direta (alterando a secreção hormonal e a espermatogênese) ou indireta (afetando a ejaculação e a ereção). Dessa forma, o monitoramento da fertilidade após a quimioterapia deve também considerar as terapias farmacológicas do paciente. Algumas classes de medicamentos que podem alterar a fertilidade são: antidepressivos, anti-hipertensivos, anticolinérgicos e hormônios.

Anti-hipertensivos: a hipertensão arterial é uma das doenças crônicas não transmissíveis de maior prevalência, atingindo cerca de 30% da população brasileira, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia. Estudos *in vitro* e em animais sugerem que medicamentos utilizados para o tratamento da hipertensão podem afetar processos necessários para a fecundação ou para a liberação do esperma. Os diuréticos tiazídicos diminuem o fluxo de sangue para o pênis, podendo reduzir a ereção. A espironolactona pode, além disso, diminuir a qualidade do sêmen devido à ação antiandrogênica, inibindo a produção de testosterona. Betabloqueadores como o propranolol também podem impactar a função erétil, além de diminuir a libido. Os betabloqueadores cardiosseletivos apresentam menos efeitos colaterais na função sexual.

Experimentos *in vitro* e em roedores demonstraram que os bloqueadores de canais de cálcio como a nifedipina e o anlodipino podem interferir na reação acrossômica e estão associados à fertilidade reduzida nos machos. Contudo, apesar de pesquisas experimentais e de alguns estudos associativos mostrarem efeitos deletérios de medicamentos anti-hipertensivos na fertilidade, essa associação nem sempre é observada na clínica.

Há um estudo de uma coorte na Suécia indicando que homens de casais que se tornaram pais utilizando a tecnologia de ICSI tinham um risco aumentado de usar tratamento anti-hipertensivo, mas há uma necessidade de estudos maiores para confirmar essa associação. A própria hipertensão pode afetar a fertilidade, estando associada com risco maior para disfunção erétil e alterações no sêmen, como baixa mobilidade, aumento das alterações morfológicas, diminuição no número total de espermatozoides e no volume do ejaculado.

Medicamentos para o tratamento da hiperplasia prostática benigna: a finasterida e a dutasterida são inibidores da 5-alfa-redutase, impedindo a conversão da testosterona a DHT (di-hidrotestosterona), diminuindo assim a concentração sérica e tecidual de DHT. A principal indicação da finasterida é o tratamento da alopecia androgênica, visando aumentar o crescimento capilar no couro cabeludo e prevenir a queda adicional de cabelos, mas, assim como a dutasterida, também é indicada para o tratamento e a prevenção da hiperplasia prostática benigna (HPB). Tanto a finasterida quanto a dutasterida podem causar leve diminuição no número e na motilidade de espermatozoides e no volume do sêmen.

Os alfabloqueadores, como a doxazosina, alfuzosina, terazosina e tansulosina, são medicamentos utilizados no tratamento de primeira linha da HPB e podem causar alterações na função ejaculatória. A silodosina e a tansulosina podem diminuir ou até inibir o volume ejaculatório.

Medicamentos antidepressivos: alguns psicoterapêuticos, como os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), podem impactar negativamente a fertilidade através da diminuição da função sexual, com queda na libido ou dificuldades na ereção. Esses medicamentos podem elevar as concentrações séricas de prolactina, suprimindo assim a secreção de GnRH e diminuindo a função sexual e a qualidade do sêmen.

Os níveis altos de prolactina também inibem a ligação do LH às células de Leydig nos testículos, levando a uma supressão reversível da espermatogênese. Nesse sentido, estudos já demonstraram que homens tratados com ISRS ou antidepressivos tricíclicos tinham maior índice de alterações no espermograma, como diminuição no número de espermatozoides, menor motilidade e aumento na quantidade de danos no DNA. Contudo, é importante destacar que uma limitação desses estudos é o fato de que a própria depressão e a ansiedade podem por si só impactar diversos parâmetros da função reprodutiva.

Outros medicamentos: além das medicações citadas anteriormente, também podem causar impactos transitórios na fertilidade os seguintes agentes terapêuticos: o antifúngico cetoconazol; alguns antibióticos como a nitrofurantoína em altas doses, a tetraciclina e a eritromicina; o bloqueador de receptores histamínicos do tipo 2 cimetidina, utilizado no tratamento de úlceras estomacais; os medicamentos colchicina e alopurinol, utilizados no tratamento da artrite; e a sulfasalazina, utilizada no tratamento de doenças inflamatórias intestinais.

RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS RELACIONADAS AO ESTILO DE VIDA

Fatores como doenças crônicas, uso de medicamentos, sedentarismo, stress, fumo e excesso de álcool podem colaborar para a queda na fertilidade. São sugestões práticas para os pacientes do sexo masculino que planejam ter filhos: praticar atividade física regularmente; manter uma dieta e um peso saudáveis; reduzir o consumo de álcool; não fumar; não usar drogas de abuso. (Figura 5).



Figura 5. Bons hábitos para a manutenção da fertilidade masculina

CAPÍTULO 4

FERTILIDADE DA MULHER



GUIA ACADÊMICO DE
ONCOFERTILIDADE

OUTROS MEDICAMENTOS QUE PODEM ALTERAR A FERTILIDADE DA MULHER

O conhecimento a respeito de medicamentos que podem afetar a fertilidade feminina a médio e longo prazo ainda não é completo. Os parâmetros de fertilidade para os homens (como a quantidade e a qualidade dos espermatozoides) são mais fáceis de serem analisados em estudos experimentais e clínicos quando comparados aos parâmetros de fertilidade da mulher (como alterações na reserva ovariana ao longo de um tratamento farmacológico). O eixo hipotálamo-hipófise-ovários controla os ciclos menstruais, a ovulação e a receptividade uterina; portanto, medicamentos que alterem a comunicação desse eixo podem dificultar a gravidez. Medicações que alterem os níveis de prolactina podem também afetar a ovulação e reduzir a fertilidade.

Medicamentos antiepiléticos: estudos em roedores e em humanos demonstram que o valproato pode induzir alterações hormonais, estando associado a alterações nos ciclos menstruais e hiperandrogenismo. A fenitoína e a carbamazepina podem aumentar a SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), que é uma proteína que se liga a hormônios sexuais como a testosterona e o estrogênio. No entanto, não há evidências de que tanto a fenitoína quanto a carbamazepina alterem a fertilidade.

Medicamentos antidepressivos: segundo a pesquisa Vigitel 2021, 11,3% dos brasileiros relataram ter recebido diagnóstico médico de depressão, com uma frequência maior entre as mulheres (14,7%) do que em homens (7,3%).

Um estudo aponta que, entre mulheres buscando tratamento da infertilidade, a prevalência de depressão chega a 41%. Alguns antidepressivos como ISRS (inibidores seletivos da recaptação de serotonina) podem interferir nos hormônios sexuais e também reduzir a eficácia de tratamentos para a fertilidade. Contudo, os resultados em estudos clínicos são inconclusivos. Uma pesquisa incluindo 1.650 mulheres em tratamento para fertilidade demonstrou que o uso de antidepressivos não alterou o índice de gestações, mas foi associado com maior risco de perda gestacional no primeiro trimestre, especialmente nas que utilizavam medicações não ISRS - apesar de alguns resultados conflitantes.

Outros medicamentos: alguns estudos já apontaram associação de comprometimento à fertilidade com uso crônico de anti-inflamatórios corticosteroides (como cortisona e prednisona) e medicamentos que aumentam os níveis de prolactina, como os antipsicóticos risperidona, clorpromazina, haloperidol, o antiemético metoclopramida, imunossuppressores como a ciclofosfamida e o agonista de receptor H2 da histamina cimetidina, entre outros.

RECOMENDAÇÕES PRÁTICAS RELACIONADAS AO ESTILO DE VIDA

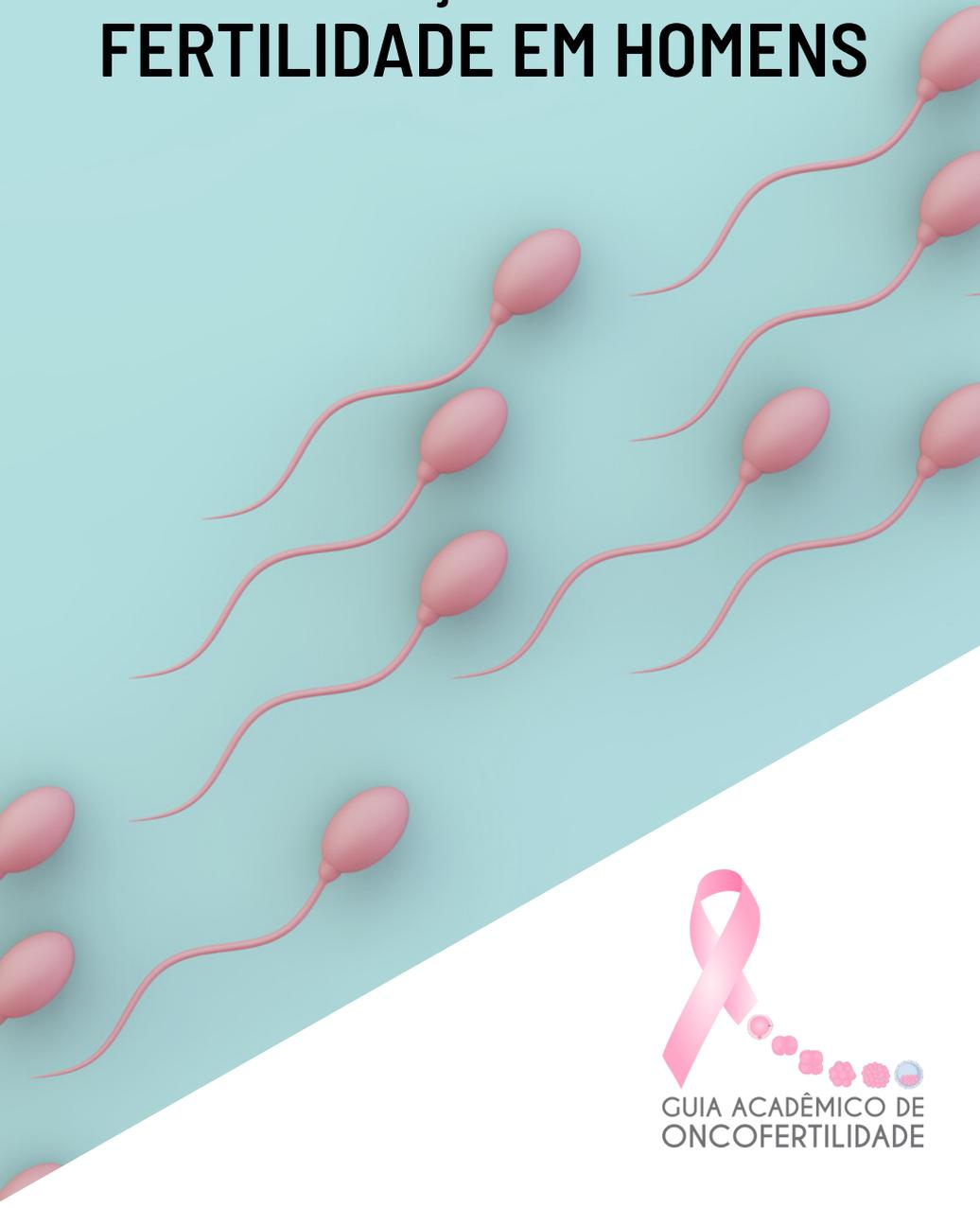
São sugestões práticas para pacientes do sexo feminino que planejam ter filhos: pratique atividade física regularmente; mantenha dieta e peso saudáveis; evite o consumo de álcool; não fume; não use drogas de abuso.



Figura 6. Bons hábitos para a manutenção da fertilidade feminina.

CAPÍTULO 5

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM HOMENS



PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM HOMENS E ADOLESCENTES

Os avanços terapêuticos têm possibilitado a sobrevivência cada vez maior de homens e jovens adolescentes com alguma forma de câncer. A grande maioria desses indivíduos expressa desejo de ter filhos biológicos quando curados de sua condição clínica. Portanto, a conscientização dos profissionais da saúde quanto à importância de aconselhar seus pacientes sobre formas de preservação da fertilidade (PF) para homens e jovens adolescentes masculinos é de extrema relevância para esse grupo de indivíduos.

Outras patologias não oncológicas podem também expor o indivíduo ao risco de incapacidade reprodutiva após o tratamento com medicações gonadotóxicas, como no caso de lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn ou esclerose múltipla e pacientes soropositivos cuja infecção por HIV pode afetar negativamente parâmetros seminais, especialmente nos estágios mais adiantados da doença. Cabe citar, ainda, a possibilidade de PF em situações de tragédia familiar, na qual um dos parceiros pode solicitar a extração e o armazenamento de amostras seminais para geração futura de filhos biológicos do casal.

COLETA E PREPARO DO SÊMEN PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

A criopreservação de sêmen é a primeira opção de PF masculina. A coleta de amostras seminais de homens adultos e meninos pós-púberes se dá por masturbação, em um centro clínico onde exista a infraestrutura e o pessoal técnico capacitado para análise e armazenamento do material seminal.

Para pacientes que não dispõem de um centro especializado próximo de sua residência ou estão incapacitados de se deslocarem, existe a possibilidade de realizar a coleta da amostra seminal em casa e despachá-la até o centro clínico, onde será processada e armazenada. Essa facilidade se dá com a utilização de um kit de congelamento de sêmen (NextGen® kit), que mantém a amostra seminal em condições adequadas para o transporte por cerca de 18 horas.

Após a obtenção da amostra seminal, ela deve ser deixada “descansar” no laboratório em uma incubadora a 37 °C, por 30 a 60 minutos, para liquefazer o ejaculado. A seguir, o material deve ser tratado de forma a liberar os espermatozoides do fluido, como ocorreria naturalmente na vagina, onde os melhores espermatozoides percorrem o canal cervical. Para que essa etapa ocorra no laboratório, existem diferentes métodos de separação ou seleção dos espermatozoides.

Inicialmente temos que lembrar que, numa amostra seminal normal, existem milhões de espermatozoides, mas apenas uma porção deles está viva e tem boa morfologia (Figura 4). O primeiro método de seleção espermática leva em consideração a densidade do espermatozoide, sendo que os vivos com morfologia normal têm menor coeficiente de densidade que os portadores de anomalias estruturais ou mortos. Assim, ao submetermos a amostra seminal a um gradiente de densidade composto por partículas de sílica, os espermatozoides vivos e com boa morfologia são aglutinados no fundo de um tubo de centrifuga, enquanto aqueles com anomalias ou mortos permanecem na superfície após centrifugação.

Os bons espermatozoides devem ser lavados por mais duas centrifugações com um meio de cultivo que imita o ambiente das trompas uterinas (que seria o ambiente natural do espermatozoide no organismo feminino). Por fim, aqueles espermatozoides móveis e de boa morfologia são deixados em um volume pequeno do mesmo meio de cultivo, para então serem criopreservados.

A segunda metodologia de seleção espermática é a técnica swim-up, que se baseia na capacidade dos espermatozoides nadarem em direção ascendente em um tubo de centrífuga. Esse método pode ser executado diretamente com o fluido seminal após a liquefação e é considerado a melhor forma de seleção espermática por alguns autores. O ejaculado liquefeito é depositado no fundo de um tubo de centrífuga e um volume de meio de cultivo é acrescentado sobre ele. Esse sistema permanece numa incubadora por cerca de 1 hora, a 37 °C levemente inclinado (45°). Terminado o período de incubação, a maior parte do fluido contendo espermatozoides móveis e morfologicamente normais é removida e pode ser utilizada para criopreservação. Uma variação dessa metodologia envolve a centrifugação e lavagem da amostra seminal antes da incubação, para que ocorra o nado ascendente dos espermatozoides.

Em posse dos espermatozoides viáveis obtidos a partir de uma das técnicas de seleção descritas anteriormente, uma substância crioprotetora é acrescentada a esse material, numa proporção adequada conforme o tipo de crioprotetor utilizado, dentro de um recipiente plástico vedado.

No passo seguinte, a mistura de espermatozoides e crioprotetor é então exposta ao vapor do nitrogênio líquido (NLiq) por alguns segundos antes de ser imersa ou é diretamente imersa no NLiq para congelamento e armazenamento em botijões de NLiq.

Embora a criopreservação seja parte essencial na PF, ela acarreta danos aos gametas, especialmente às mitocôndrias e à membrana plasmática da célula espermática, cuja consequência mais imediata é a perda ou o decréscimo da capacidade de movimento dos espermatozoides. Essa perda de motilidade pode representar um problema para futura tentativa de fertilização natural. Entretanto, conforme a técnica de fertilização por reprodução assistida a ser empregada para a geração de embriões, não há necessidade de motilidade vigorosa. Desde o advento da tecnologia de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) para a fertilização em laboratório, a motilidade dos espermatozoides pode ser mínima, pois eles são capturados um a um e injetados diretamente no gameta feminino, sem a necessidade do espermatozoide se deslocar até o oócito e penetrar seus envoltórios por suas próprias forças.

Pacientes que têm disfunções ejaculatórias podem ter espermatozoides coletados diretamente do epidídimo ou dos testículos. Nesse caso, como a quantidade de gametas em geral é pequena, não ocorrem a seleção e o preparo descritos anteriormente, e as células espermáticas são diluídas diretamente no crioprotetor e expostas ao NLiq, onde são armazenadas.

Há, entretanto, casos de ausência completa de espermatozoides no ejaculado e nos testículos, o que é chamado de azoospermia não obstrutiva. Nessa situação e em casos de pacientes pré-púberes, que não iniciaram ainda a produção de espermatozoides, a única alternativa de PF seria o congelamento de túbulos seminíferos, estruturas testiculares onde se encontram as células responsáveis pela produção do gameta masculino. Essa metodologia é ainda considerada experimental.

CAPÍTULO 6

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM MULHERES



GUIA ACADÊMICO DE
ONCOFERTILIDADE

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM MULHERES ADULTAS EM IDADE REPRODUTIVA

No caso de mulheres adultas em idade reprodutiva, a PF pode ser realizada a partir de diferentes técnicas. A opção mais adequada a ser empregada dependerá de fatores relacionados às condições físicas e de saúde da mulher, assim como sua condição social e marital. Vamos explicar a seguir estas opções de tratamento.

CRIOPRESERVAÇÃO DE EMBRIÕES

A criopreservação de embriões é a primeira forma de oferecer a oportunidade de gerar um descendente biológico a pacientes oncológicas adultas em idade reprodutiva. Essa possibilidade se concretizou a partir do estabelecimento e da ampla disseminação das tecnologias de reprodução assistida (RA) humana, vulgarmente conhecidas como técnicas de bebê de proveta.

Os avanços e aprimoramentos da criopreservação de embriões gerados em laboratórios fizeram com que essa tecnologia se tornasse disponível em praticamente todas as clínicas de RA ao redor do mundo para casais inférteis. Entretanto, ela se aplica também a casos em que a mulher, plenamente fértil, se depara com alguma forma de câncer e, por conta do seu tratamento oncológico, pode perder sua fertilidade, tornando-se infértil ou estéril.

Qual é a diferença entre esterilidade e infertilidade? A esterilidade refere-se à ausência de gametas nas gônadas, situação na qual a mulher ou o homem afetado não pode gerar filhos biológicos.

Já no caso da infertilidade, o indivíduo possui gametas nas gônadas, mas, por algum outro fator anatômico ou fisiológico, ele ou ela não logra alcançar uma gestação e um nascimento bem-sucedidos, havendo a necessidade de buscar auxílio por intermédio de alguma técnica de RA.

A paciente oncológica que se encontra em uma relação estável pode procurar um centro de reprodução humana e se submeter aos procedimentos necessários para geração de embriões. Esses embriões podem permanecer armazenados nesse mesmo estabelecimento, em botijões de NLIq, até o momento em que a mulher, curada de sua condição oncológica, e seu parceiro, desejarem fazer a transferência dos embriões para o útero da mulher, para tentar gestar e ter seu filho biológico.

Um fator que deve ser levado em consideração, antes de escolher essa metodologia, é a estabilidade do relacionamento do casal, pois, caso venha a ocorrer uma separação ou a negativa do parceiro para que seja feita a transferência dos embriões, ela não poderá ser executada, mesmo que a mãe biológica assim o queira. O uso dos embriões gerados por um casal só poderá ocorrer a partir do consentimento de ambas as partes, conforme a legislação vigente no Brasil, assim como em muitos outros países do mundo. Outro fator importante a ser levado em consideração é a disponibilidade de tempo que a paciente tem antes de iniciar seu tratamento oncológico, pois o processo de geração de embriões poderá levar aproximadamente duas semanas.

Por fim, como esse processo exige a administração de elevadas doses de hormônios na paciente, seu estado de saúde física deve também ser levado em consideração antes de optar pelo procedimento de RA.

PROCEDIMENTOS PARA GERAÇÃO E CRIOPRESERVAÇÃO DE EMBRIÕES

O casal que deseja preservar a fertilidade da mulher a partir da geração de embriões próprios pode procurar um centro de reprodução assistida, onde os profissionais fornecerão toda a orientação sobre o processo de preparo para coleta dos oócitos e espermatozoides, a fertilização em laboratório, o cultivo e a criopreservação dos embriões gerados, que serão armazenados em botijões de NLIq até que o casal deseje tentar uma gestação. A idade da mulher é um fator muito importante para o sucesso desse processo, visto que ela é um indicador da reserva ovariana, isto é, a quantidade de folículos e oócitos existentes nos ovários. Quanto mais jovem a paciente, maior deve ser a sua reserva ovariana e, portanto, maior será o número de gametas disponíveis para a fertilização e geração de embriões.

Como avaliar a reserva ovariana? Ela pode ser avaliada a partir de um exame sorológico para o hormônio antimülleriano (AMH), que indica de forma indireta a quantidade de folículos (e oócitos) presentes nos ovários. Também pode ser feito um exame de ultrassom nos primeiros dias da menstruação, para avaliar a quantidade de pequenos folículos em crescimento presentes nos dois ovários.

Os dados obtidos a partir desses exames orientarão o médico sobre como realizar o processo da superovulação, no qual a paciente recebe doses de hormônio folículo-estimulante (FSH) por um número adequado de dias de forma que ocorra a produção máxima de oócitos maduros, aptos a serem fertilizados e a gerarem embriões saudáveis.

As doses de hormônios e os dias de administração dependerão da reserva ovariana e da resposta ao tratamento hormonal inicial, podendo ser concluído em poucos dias ou se estender por mais de uma semana. Assim, o tempo disponível pela paciente para dar início ao tratamento oncológico é um fator importante a ser considerado antes de ela decidir fazer o tratamento de RA para geração de embriões. Finalizada a superovulação, a paciente e seu parceiro deverão comparecer juntos na clínica de RA para a coleta dos oócitos e para que o parceiro produza uma amostra seminal. A coleta dos oócitos ocorre geralmente sob sedação. A coleta de amostra seminal ocorre na mesma ocasião, e o casal está apto a deixar a clínica poucas horas após o início dos procedimentos.

Os embriologistas do centro de RA realizarão o preparo dos oócitos e dos espermatozoides para a fertilização e os deixarão em cultivo até o dia seguinte, quando ocorrerá a observação e contagem dos embriões formados. Esses embriões permanecerão em cultivo por cinco a seis dias, em incubadoras específicas para que se desenvolvam até atingirem o estágio de blastocisto. Nesse momento, os blastocistos serão preparados para a criopreservação, isto é, serão expostos a substâncias crioprotetoras, que os protegerão das baixas temperaturas (Figura 7).



Figura 7. Procedimentos para geração e criopreservação de embriões.

Na sequência, os blastocistos serão imersos em NLIq e permanecerão guardados em botijões pelo tempo necessário, até que o casal retorne para tentar uma gestação.

No seu retorno, a mulher será orientada sobre como ocorrerá o tratamento para receber o embrião em seu útero. Essa orientação poderá incluir ou não uma nova administração de hormônios, que irão auxiliar no preparo de seu endométrio. Cerca de dez dias após a transferência do(s) embrião(ões), a paciente poderá fazer um teste de gravidez e, caso esteja grávida, alguns dias após, poderá realizar um exame de ultrassom para visualizar o saco gestacional.

PROCEDIMENTOS PARA CRIOPRESERVAÇÃO DE OÓCITOS

A segunda opção de PF feminina é a criopreservação de oócitos através da técnica de vitrificação. Essa opção de PF pode ser utilizada para mulheres acometidas por alguma forma de câncer ou para aquelas que correm o risco de perder sua fertilidade em função de algum tratamento gonadotóxico. A vantagem desse procedimento sobre o de criopreservação de embriões está no fato de que a mulher não necessita estar em um relacionamento estável para coleta, armazenamento e futuro emprego dos oócitos para fertilização e geração de embriões.

Para a criopreservação de oócitos, a mulher será submetida a procedimentos semelhantes àqueles descritos na seção "Procedimentos para geração e criopreservação de embriões".

Ela deverá verificar sua reserva ovariana e submeter-se à superovulação e coleta dos oócitos. Esses gametas serão preservados em botijões de NLIq até quando a paciente, curada de sua patologia e desejando gestar, solicitar a “desvitrificação” dos oócitos e sua fertilização com sêmen de seu parceiro ou de um doador (banco de sêmen de doadores), para gerar embriões e fazer a transferência embrionária a fim de tentar uma gestação.



Figura 8. Procedimentos para criopreservação de oócitos.

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE FEMININA EM CRIANÇAS, ADOLESCENTES E JOVENS ADULTAS

Embora a preservação da fertilidade para pacientes adultas acometidas de alguma forma de câncer já tenha sido incorporada como uma parte importante da conduta clínica em vários países, a situação não é a mesma para crianças, adolescentes e jovens adultos do sexo feminino (< 25 anos). Uma pesquisa realizada em diferentes instituições de oncopediatria em vários países europeus indicou que não há aconselhamento adequado nem a referência a especialistas para a preservação da fertilidade anteriormente ao início do tratamento oncológico neste grupo de pacientes.

Nesse sentido, foi criado um grupo multidisciplinar de especialistas do PanCareLIFE europeu com o Grupo Internacional para a Harmonização das Diretrizes sobre os Efeitos Tardios do Câncer na Infância (IGHG) visando ao estabelecimento de diretrizes baseadas em evidências, para auxiliar provedores da saúde na comunicação sobre os potenciais riscos à fertilidade e sobre as opções para a PF para pacientes oncológicos infantis, adolescentes e jovens mulheres adultas (< 25 anos) e seus pais ou responsáveis, aqui tratados como "familiares". Essas recomendações visam fornecer diretrizes sobre como e quando oferecer tratamento de preservação da fertilidade a esse grupo de pacientes.

Entre as conclusões divulgadas pelo grupo de estudos, destacamos que houve consenso de que todos os pacientes e seus familiares têm o direito de serem informados sobre o potencial risco de infertilidade após tratamentos oncológicos.

Assim, é fortemente recomendável que os provedores da saúde informem os pacientes e seus familiares sobre os riscos esperados de infertilidade ou menopausa prematura, ou ambos, o que pode variar em severidade dependendo do tratamento planejado.

No caso de adolescentes pós-púberes, isto é, meninas que já iniciaram seus ciclos menstruais, e jovens adultas, é recomendada a criopreservação de embriões e oócitos, descritas nas seções anteriores “Procedimentos para geração e criopreservação de embriões” e “Procedimentos para criopreservação de oócitos”. Entretanto, nesse grupo de jovens, a grande maioria deve optar pela preservação de oócitos, pois é pouco provável que elas já estejam em uma relação estável e queiram gerar embriões para uma futura gestação. A terceira opção de PF para esse grupo de mulheres e para aquelas que ainda não atingiram a adolescência é a criopreservação de tecido ovariano (CTO), sobre a qual iremos discutir a seguir.

A CTO é a única opção de preservar a fertilidade de crianças e meninas pré-púberes (período anterior ao início da adolescência) e peripúberes (período em torno do início da adolescência), além das jovens adultas para as quais não é possível realizar a coleta de oócitos para criopreservação. O grupo de estudos menciona, entretanto, que o procedimento de retransplante de tecido ovariano deve ainda ser considerado experimental e extensivamente discutido com a paciente e familiares antes do procedimento. Isso ocorre devido à grande preocupação existente quanto à possibilidade de reintrodução de células malignas oriundas de câncer na paciente que se curou da doença quando ela realizar o retransplante.

Essa preocupação é particularmente importante de ser discutida em casos de cânceres de origem hematológica. Assim, pesquisadores e clínicos recomendam que a possibilidade de reintrodução da doença deve ser considerada e cuidadosamente ponderada em face do desejo de engravidar.

POR QUE PRESERVAR A FERTILIDADE QUANDO DESCOBRIMOS UM CÂNCER EM UMA CRIANÇA OU JOVEM ADOLESCENTE?

Atualmente, a sobrevivência de crianças e jovens adolescentes às mais diversas formas de câncer é bastante elevada. Entretanto, para alcançar a cura total, os jovens devem submeter-se a tratamentos quimioterápicos ou radioterápicos agressivos, que acabam por destruir não apenas as células malignas, causadoras do câncer, mas também células saudáveis, como os gametas.

Como descrito anteriormente, as meninas nascem com um conjunto preestabelecido de gametas, que deve ser utilizado por todo o seu período reprodutivo, isto é, desde a primeira menstruação e ovulação até a menopausa. Portanto, não há a possibilidade de renovação do estoque de células germinativas femininas uma vez que as existentes tenham sido eliminadas. Assim, uma criança ou uma menina pré-adolescente que ainda não iniciou seus ciclos menstruais, mas tem de enfrentar um tratamento oncológico, corre o risco de não entrar em menarca, não ter ciclos menstruais nem ovulatórios mensais e conseqüentemente não poderá ser mãe biológica se assim o desejar no futuro. Ainda, a ausência de ciclos ovulatórios implica a ausência do hormônio "feminino", o estrógeno.

É importante mencionar que nem todos os tratamentos oncológicos acarretam a perda total das células germinativas e os efeitos supracitados, mas é difícil prever com exatidão se esses efeitos irão ou não ocorrer, como discutido no capítulo sobre o tratamento de câncer e a fertilidade. É dentro desse cenário que as técnicas de PF feminina podem atuar, para que no futuro essa jovem, curada de sua condição oncológica, não apenas tenha a possibilidade de ser mãe biológica, mas também possa usufruir de todas as atividades fisiológicas hormonais pertinentes a uma mulher em período fértil.

PROCEDIMENTO DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE PARA MENINAS JOVENS PRÉ-PÚBERES OU PERIPÚBERES

O período da puberdade de uma menina tem início com a menarca, a primeira menstruação, e, acompanhando-a, a primeira ovulação. Antes dessa etapa, a menina tem seu estoque de gametas, os oócitos, armazenado nos ovários, dentro de folículos, em um estado quase que "dormente". Os folículos não crescem, os oócitos não amadurecem e conseqüentemente não ocorrem a ovulação nem a menstruação.

Assim sendo, a única forma de preservar os gametas alojados dentro dos ovários é através do processo de preservação de tecido ovariano, no qual estão contidos inúmeros folículos, cada qual com um oócito, e também a porção não folicular do tecido ovariano, responsável pela sobrevivência dos folículos e dos gametas femininos.

NO QUE CONSISTE A TÉCNICA DE CRIOPRESERVAÇÃO DO TECIDO OVARIANO?

Após extensiva discussão e aconselhamento com os familiares e com a paciente (caso ela tenha idade para participar da tomada de decisão), assim que houver a concordância para o procedimento de coleta de tecido ovariano, a paciente será encaminhada para uma laparoscopia em um hospital de referência. A laparoscopia consiste em fazer pequenas aberturas no abdômen da jovem para localizar os ovários e remover pequenos fragmentos de tecido ovariano. Esses fragmentos dos ovários serão transferidos para um laboratório, onde serão cortados em pequenas porções de tecido (cerca de 4mm x 5mm x 1mm). Após essa etapa, os fragmentos de tecido ovariano são expostos a soluções crioprotetoras e ocorrerá o armazenamento em NLIq, de forma semelhante ao procedimento descrito anteriormente para gametas e embriões. Entretanto, no caso dos fragmentos de tecido ovariano, a técnica de criopreservação mais indicada atualmente é o congelamento lento em vez da vitrificação.

O congelamento lento ocorre em um equipamento programável, que causa um declínio gradual da temperatura, até chegar ao ponto em que o tecido pode ser transferido ao NLIq, contido em um botijão de armazenamento. Concluído esse processo, os tecidos são mantidos no NLIq até que a paciente, curada de sua condição oncológica, retorne para utilizá-los, realizando um retransplante para sua cavidade pélvica. Quando esse momento chegar, uma amostra de tecido é descongelada e retransplantada para a paciente, através de uma nova laparoscopia (Figura 9).

CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVARIANO



Figura 9. Principais etapas do procedimento de criopreservação de tecido ovariano

DESCRIÇÃO DE UM CASO CLÍNICO ENVOLVENDO UMA MENINA DIAGNOSTICADA COM CÂNCER

Certamente, ao receber a notícia de que sua filha está com uma condição oncológica, a preservação da fertilidade pode não ser a prioridade dos familiares, e sim a sua cura. Entretanto, o fato de que o tratamento oncológico pode acarretar esterilidade e a possibilidade de ela não ter a fisiologia hormonal normal de uma adolescente são situações relevantes e que devem ser expostas aos familiares antes do início do tratamento contra o câncer. A seguir, vamos apresentar um caso da literatura para exemplificar a importância da PF em uma criança ou jovem adolescente.

Uma menina de nove anos foi diagnosticada com sarcoma de Ewing, uma forma de câncer na qual ossos ou tecidos “moles” do organismo podem ser afetados. Essa menina e seus pais concordaram em realizar o procedimento de PF a partir da criopreservação de tecido ovariano. Após a remoção e o preparo dos fragmentos de tecido de um dos ovários, conforme explicado anteriormente, esse material, contendo grande quantidade de folículos e oócitos, foi armazenado por cerca de quatro anos, até que ela se curou totalmente da doença e desejou retransplantar algumas porções do tecido ovariano em sua cavidade pélvica.

Por que ela decidiu fazer o procedimento de retransplante se era tão jovem ainda para desejar ser mãe? Porque ela, que já estava com idade de 13 anos e meio, não havia ainda entrado na adolescência e não havia menstruado nem ovulado, provavelmente devido ao tratamento para curar seu câncer.

Esse tratamento eliminou os folículos e as células germinativas do ovário, que permaneceu em seu corpo. Após o tratamento, uma parte dos fragmentos armazenados no botijão de NLIq foi descongelada e retransplantada. Como desejado, o resultado foi que ela teve sua menarca e passou a ter ciclos menstruais e ovulatórios, de forma semelhante às garotas adolescentes de sua faixa etária.

CAPÍTULO 7

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM PESSOAS TRANSGÊNERO



GUIA ACADÊMICO DE
ONCOFERTILIDADE

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DE HOMENS TRANSGÊNERO

Homens transgênero necessitam de tratamentos hormonais para estimular o crescimento folicular, denominado superovulação, e se submeter à coleta transvaginal de oócitos maduros para criopreservação, semelhante aos processos para pacientes oncológicas, descritos no capítulo sobre preservação da fertilidade em mulheres.

O crescimento e a maturação folicular são alcançados com a administração de elevadas doses de gonadotrofina (FSH). Preferencialmente, os procedimentos para superovulação, coleta e armazenamento de oócitos devem ser executados antes que o indivíduo inicie seu tratamento hormonal para afirmação de gênero, pois a terapia hormonal necessária em indivíduos transgênero pode impactar a função gonadal, e seus efeitos a longo prazo são ainda desconhecidos. Assim, a administração prolongada de testosterona pode acarretar amenorreia, mal funcionamento dos ovários e hipogonadismo, o que potencialmente pode resultar em uma reserva ovariana comprometida e dificuldades para a coleta de oócitos maduros. Por outro lado, a descontinuidade do tratamento com testosterona em pacientes que estão em tratamento hormonal já estabelecido acarreta a retomada do ciclo menstrual, o que pode causar desconforto emocional. Portanto, como mencionado anteriormente, os procedimentos necessários para PF podem levar a uma perturbação na disforia de gênero do indivíduo, e essa situação requer acompanhamento emocional da equipe que atende o homem transgênero durante a transição

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DE MULHERES TRANSGÊNERO

Nas mulheres transgênero, a terapia hormonal com estrógeno pode inibir a liberação de hormônios hipofisários, o que acarreta uma queda da produção de testosterona e conseqüente inibição ou bloqueio da espermatogênese. Entretanto, como na situação descrita anteriormente para homens trans, estudos sobre a terapia hormonal para afirmação de gênero para mulheres trans não chegaram ainda a um consenso sobre o efeito desse tratamento a nível gonadal. Assim, há relatos de total parada da espermatogênese e conseqüente ausência de espermatozoides testiculares, enquanto outros descrevem espermatogênese normal após terem iniciado tratamento hormonal para afirmação de gênero.

A criopreservação de espermatozoides para mulheres trans deve preferencialmente ocorrer antes do início do tratamento hormonal para afirmação de gênero. Caso o tratamento já esteja em curso, existem diferentes opções de técnicas que podem ser oferecidas durante o processo.

O ejaculado obtido por masturbação pode ainda conter quantidade e qualidade espermática suficientes para armazenamento e futuro emprego em técnicas de reprodução assistida. Caso essa opção não seja possível, há a possibilidade da coleta de espermatozoides diretamente do epidídimo ou dos testículos para criopreservação e emprego futuro, como no caso dos espermatozoides obtidos por ejaculação.

No caso de ausência total de espermatozoides, seja no ejaculado ou a nível de epidídimo e testículo, existe a opção de criopreservar pequenas amostras de tecido testicular contendo células geradoras dos espermatozoides. Essa tecnologia é considerada experimental por não haver ainda a demonstração da formação de espermatozoides maduros e capazes de gerar novo indivíduo após o retransplante das amostras de tecido gonadal ao paciente ou em laboratório.

RELATO DE CASO SOBRE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DE HOMEM TRANS*

*Relato realizado por
Fernanda Robin, Mestre em
enfermagem e gerente
executiva da Clínica de
Medicina Reprodutiva Nilo
Frantz

No ano de 2016, uma mãe e filha procuram a clínica com o intuito de realizar o procedimento de congelamento dos óvulos da filha. Na época, a filha tinha 19 anos e uma inquietude com seu gênero. Esta paciente não se sentia como uma menina/mulher e naquela altura desejava muito fazer a transição de gênero. Com o intuito de auxiliar nesta mudança, a família buscou anteriormente aconselhamento com profissionais que sugeriram que antes do uso dos hormônios e a efetiva transição de gênero, fosse procurada uma clínica de reprodução humana assistida para fazerem a preservação dos seus gametas. Foi então que procuraram a Nilo Frantz Medicina Reprodutiva e, após passar por consulta médica, a paciente (filha) foi orientada, preparada e submetida a um ciclo de estimulação ovariana, o que viabilizou a captação e congelamento de uma boa quantidade de óvulos.

No ano de 2022, um casal chega até a clínica em busca de tratamento para engravidar. Durante a consulta médica, percebe-se que aquele homem que chegou até a clínica era o mesmo paciente que havia nos procurado anos atrás. O casal escolheu então um sêmen com características compatíveis às da esposa. Foi realizada a desvitrificação de alguns oócitos, com geração de embriões saudáveis.

A esposa foi preparada e realizou-se a transferência de dois embriões, que resultaram na gestação e nascimento de um bebê saudável.

Histórias como esta precisam ser contadas para que se mostre que cada pessoa constrói a sua história e que todas elas terão a oportunidade de construir suas famílias.

CAPÍTULO 8

ACONSELHAMENTO DE PACIENTES



Um dos tópicos de maior importância dentro da oncofertilidade é a conscientização de profissionais de saúde e o esclarecimento aos pacientes sobre os riscos que o tratamento do câncer pode trazer à saúde reprodutiva e quais as opções para a PF. Infelizmente, ainda é baixo o índice de aconselhamento sobre PF para pacientes com câncer, além de existirem várias barreiras de acesso à PF dentro as (os) pacientes aconselhadas(os).

BARREIRAS DE ACESSO À PF

Barreiras em relação aos pacientes

Quando informados sobre a possível perda de fertilidade resultante do tratamento quimioterápico, muitos pacientes e familiares podem ter dificuldades em entender o real impacto em suas vidas. Da mesma forma, quando conscientizados em relação às opções de PF, os pacientes podem não conseguir tomar uma decisão. A quantidade de informações que os pacientes recebem a respeito do diagnóstico e tratamento oncológico é muito grande, e a depender do nível de literacia em saúde, algumas mensagens podem ser de difícil compreensão. Além disso, os pacientes podem temer que o atraso no início do tratamento oncológico para a realização da PF possa levar a uma piora na progressão do câncer.

Assim, os profissionais de saúde devem dedicar tempo para informar os pacientes sobre todos os aspectos da fertilidade relacionados ao tratamento oncológico, além de fornecerem os encaminhamentos necessários. Pesquisas indicam que os pacientes esperam ser informados sobre os riscos de fertilidade e opções de PF, além de terem informações completas e personalizadas para tomar uma decisão reprodutiva em tempo hábil.

Para os pacientes pediátricos, as decisões relacionadas à PF podem ser tomadas pelos seus familiares/cuidadores. Nessa situação, muitos fatores podem exercer influência, como o contexto cultural dos responsáveis, as crenças religiosas, o desejo dos responsáveis em ter uma continuidade da família e a percepção familiar de custo-benefício das técnicas de PF, entre outros. Pode ser necessário um diálogo aberto com adolescentes a respeito de sexualidade e de tópicos sensíveis como a masturbação (para coleta de sêmen), o que pode ser uma barreira em alguns casos. Pacientes que se sentem embaraçados nessas conversas familiares são menos propensos a terem uma ampla conscientização e a considerarem a PF.

Quando ultrapassadas as barreiras a respeito da conscientização sobre fertilidade, outro impedimento que pode surgir é o custo das técnicas de PF, não disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). Estes custos podem incluir consultas a especialistas, criopreservação de oócitos, espermatozoides, embriões, anuidades para clínicas de fertilização e futuras técnicas de FIV, além de outros procedimentos.

Barreiras em relação aos profissionais de saúde:

Profissionais de saúde que atendem pacientes oncológicos devem esclarecer seus pacientes sobre os possíveis riscos do tratamento à fertilidade, bem como sobre as opções de PF. Além disso, os pacientes devem ser encaminhados para profissionais especializados em reprodução assistida o quanto antes possível. Apesar disso, ainda é grande o percentual de profissionais que não esclarecem e encaminham seus pacientes, devido ao baixo nível de informação do próprio profissional, a uma leitura equivocada de que a preservação da fertilidade não é muito relevante no planejamento do tratamento oncológico e à falta de tempo durante as consultas, dentre outras razões.

A ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) possui um guia para profissionais de saúde em oncologia contendo tópicos de discussão e encaminhamento relacionados à oncofertilidade. Segundo o guia, todos os profissionais da área devem estar preparados para discutir as questões relacionadas à infertilidade assim que o diagnóstico de câncer for realizado, e de forma simultânea ao planejamento do tratamento. Durante este aconselhamento deve ser adotada uma abordagem multidisciplinar, envolvendo os profissionais da oncologia e da reprodução assistida, além de outros profissionais, como psicólogos.

Barreiras em relação aos sistemas de saúde:

Além da indisponibilidade das técnicas de PF no SUS, já mencionada anteriormente, outras barreiras relacionadas ao custo e ao acesso à PF também são relevantes. Dentre elas, destacam-se: a falta de profissionais e estabelecimentos próximos à região onde o paciente está sendo tratado, dificuldades em relação a reembolsos para consultas ou procedimentos dos pacientes que possuem planos de saúde, e desconhecimento por parte do profissional oncológico de equipes e estabelecimentos relacionados à PF.

REFERÊNCIAS

Allen CM, Lopes F, Mitchell RT, Spears N. How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis? *Reproduction*. 156(6):R209-R233, 2018.

Blumenfeld Z. Chemotherapy and fertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 26(3): 379-390, 2012.

Brezina PR, Yunus FN, Zhao Y. Effects of Pharmaceutical Medications on Male Fertility. *Journal of Reproduction & Infertility* 13(1): 3-11, 2012.

Crawford NM, Hoff HS, Mersereau JE. Infertile women who screen positive for depression are less likely to initiate fertility treatments. *Human Reproduction* 32 (3): 582-587, 2017.

Delessard, M.; Saulnier, J.; Rives, A.; Dumont, L.; Rondanino, C.; Rives, N. Exposure to Chemotherapy During Childhood or Adulthood and Consequences on Spermatogenesis and Male Fertility. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1454, 2020.

Edinoff AN, Silverblatt NS, Vervaeke HE, Horton CC, Girma E, Kaye AD, Kaye A, Kaye JS, Garcia AJ, Neuchat EE, Eubanks TN, Varrassi G, Viswanath O, Urits I. Hyperprolactinemia, Clinical Considerations, and Infertility in Women on Antipsychotic Medications. *Psychopharmacology Bulletin*. 16;51(2): 131-148, 2021.

Elenkov A, Al-Jebari Y, Giwercman A. More Prevalent Prescription of Medicine for Hypertension and Metabolic Syndrome in Males from Couples Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection. *Scientific Report* 8(1):14521, 2018.

Emokpae MA, Brown SI. Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification. *Reproduction & Fertility* 1: R13-R26, 2021.

Evans-Hoeker EA, Eisenberg E, Diamond MP, Richard S, Legro MD, Alvero R, Coutifaris C, Casson PR, Christman FM, Hansen KR, Zhang H, Santoro N, Steiner AZ. Major depression, antidepressant use, and male and female fertility. *Fertility and Sterility* 109(5): 879-887, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>

Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril*. 100(5):1180-1186, 2013.

Montanari T. Embriologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas. Porto Alegre, Tatiana Montanari. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/livrodeembrio>. ISBN 978-85-915646-1-3, 2013.

Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. 11 ed. Rio de Janeiro, 552 p., 2021.

Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary?, *Human Reproduction Update*, 18 (5): 525-535, 2012.

Mortimer D, Barratt CLR, Björndahl L, de Jager C, Jequier AM, Muller CH. What should it take to describe a substance or product as 'sperm-safe'. *Human Reproduction Update* 19 (1): i1-i48, 2013.

Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *Urology Clinics of North America* 29: 965-973, 2002.

Sadler TW. Langman Embriologia Médica. 9ª edição. Editora Guanabara-Koogan, Rio de Janeiro, 2005.

Smart E, Lopes F, Rice S, Nagy B, Anderson RA, Mitchell RT, Spears N. Chemotherapy drugs cyclophosphamide, cisplatin and doxorubicin induce germ cell loss in an in vitro model of the prepubertal testis. *Sci Rep.* 29;8(1):1773, 2018.

Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, Klinger FG. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update.* 25(6):673-693, 2019.

Stefansdottir A, Johnston ZC, Powles-Glover N. et al. Etoposide damages female germ cells in the developing ovary. *BMC Cancer* 16: 482, 2016.

Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 71: 209- 249, 2021.

Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure* 28: 12-17, 2015.

Szymanska KJ, Tan X, Oktay K. Unraveling the mechanisms of chemotherapy-induced damage to human primordial follicle reserve: road to developing therapeutics for fertility preservation and reversing ovarian aging. *Mol Hum Reprod.* 26(8):553-566, 2020.