

## Feminine fertility preservation – New challenges Preservação da fertilidade feminina – novos desafios

Fátima Silva\*, Sueli Pinelo\*\*, Ilda Pires\*\*\*, Eduarda Felgueira\*\*\*\*

Unidade de Medicina da Reprodução Dr<sup>a</sup>. Ingeborg Chaves

Serviço de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

### Abstract

Female fertility preservation has emerged as an important tool to counter the biological inevitability of ovarian failure, associated with medical-surgical situations which compromise fertility and changes of social and economic behaviors, which have led to the delay of motherhood project. Currently there are several methods for fertility preservation, clinically proven and indicated for patients undergoing potentially gonadotoxic treatments or who have diseases that directly compromise their reproductive potential. Nowadays, the most prominent female fertility preservation techniques can be clustered into three main groups: surgical, medical and cryopreservation.

The authors conducted a review on the subject in question, from the indications for fertility preservation to the techniques that medicine currently has.

**Keywords:** Feminine fertility preservation.

### INTRODUÇÃO

A fertilidade humana é limitada e dependente de diversos fatores genéticos e ambientais, sendo determinada, no sexo feminino, pela reserva folicular. Em cerca de 90% da população a idade média da menopausa situa-se entre os 45 e os 55 anos de idade, podendo ser precoce quando surge antes dos 40 anos de idade, com claros inconvenientes para a saúde da mulher e para a sua fertilidade<sup>1</sup>. A falência ovárica precoce (FOP) atinge cerca de 0,9 a 1,3% das mulheres<sup>1</sup> e pode resultar de um processo natural, de doença genética (como é exemplo o síndrome de Turner ou outras alterações genéticas associadas ao cromossoma X), de doenças imunológicas, ou ser iatrogénica, como consequência de terapias cirúrgicas e/ou gonadotóxicas por quimio e/ou radioterapia<sup>1,2</sup>.

O diagnóstico de FOP pode ser antecipado e previsto pela avaliação clínica e por exames que permitem avaliar a reserva ovárica, nomeadamente a ultrassonografia, para contagem de folículos antrais, e os doseamentos hormonais da FSH, inibina B e Hormona Anti-Mulleriana (HAM)<sup>3</sup>. O contexto clínico é fundamental para a previsão do risco de FOP, uma vez que existem doenças sistémicas e do aparelho reprodutor que a ela estão associadas, nomeadamente a endometriose severa<sup>4</sup>, as doenças oncológicas e as terapias citotóxicas para tratamento de cancro e controlo de doenças imunológicas<sup>1</sup>.

O atraso da maternidade, principalmente por causas sociais e económicas, apresenta-se como uma realidade cada vez mais frequente e constitui um dos principais motivos não médicos para a preservação da fertilidade, apesar da controvérsia na sua aplicação. Cerca de 15% das mulheres adiam a maternidade para idades superiores a 35 anos, pelo que é maior o número de casais com infertilidade e com agregados familiares menores do que o desejado<sup>5</sup>. Apesar deste fenómeno social, as doenças, particularmente as do foro oncológico, e os tratamentos médico-cirúrgicos, são responsáveis pela maioria das indicações para preservação da fertilidade, fundamental para o sentimento de identidade e determinante, em pacientes pediátricos.

\*Interna do Internato Complementar de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

\*\*Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

\*\*\*Embriologista da Unidade de Medicina da Reprodução Dr<sup>a</sup>. Ingeborg Chaves do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

\*\*\*\*Assistente Graduada de Ginecologia e Obstetrícia e Diretora da Unidade de Medicina da Reprodução Dr<sup>a</sup>. Ingeborg Chaves do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE

Atualmente existem diversas técnicas que visam preservar a fertilidade feminina e que são alvo de análise neste trabalho.

## **CANDIDATAS A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE**

As candidatas para aplicação de técnicas de preservação da fertilidade são todas as mulheres em risco de FOP. A idade limite da mulher para aplicação destas técnicas não é consensual, podendo variar entre os 35 e os 40 anos de idade, dependendo da Instituição e da técnica a aplicar.

De todas as causas que aumentam o risco de FOP, as iatrogénicas, em particular a aplicação de terapias citotóxicas para tratamento de doenças oncológicas, são as mais prevalentes. Estima-se que cerca de 1/47 mulheres desenvolvem cancro antes dos 39 anos de idade, com elevada taxa de cura e sobrevivência (60-90%), pelo que a preservação da fertilidade assume particular relevância. As neoplasias mais frequentes nas mulheres em idade reprodutiva são a da mama, colo do útero, melanoma, linfoma não Hodgkin e leucemia, com sobrevida aos 5 anos que pode alcançar os 90%<sup>3</sup>.

O impacto da doença oncológica na fertilidade pode ocorrer por influência direta do próprio tumor (envolvimento das gónadas ou do sistema nervoso central), pelo tratamento cirúrgico, quando envolve remoção das gónadas ou órgãos do aparelho genital, ou pelo tratamento de radioterapia (RT) e/ou quimioterapia (QT). Os efeitos gonadotóxicos da RT e QT são dependentes da idade da mulher, da dose, tipo de fármaco e zona irradiada. Os fármacos quimioterápicos com maior gonadotoxicidade são os alquilantes (como a ciclofosfamida), que condicionam uma diminuição dos folículos e, conseqüentemente, da reserva ovárica, por induzirem apoptose celular e provocam lesão do córtex ovárico pela redução do fluxo vascular<sup>3,6,7</sup>.

A QT na mulher em idade fértil associa-se a amenorreia (induzida pela destruição folicular, fibrose cortical ovárica e stress), transitória em cerca de 90% dos casos, pelo que é fundamental a diferenciação entre amenorreia e menopausa. A restauração dos ciclos, que ocorre na maioria das mulheres após término da QT num período de tempo muito variável, não é sinónima de recuperação da fertilidade e importa salientar que a falência ovárica ocorre, em média, nos 10 anos seguintes. As mulheres mais velhas e com menor reserva folicular, anteriormente aos tratamentos, têm maior risco de amenorreia permanente<sup>7,8</sup>.

As doenças benignas do aparelho reprodutor, das quais se destaca a endometriose, podem também comprometer a fertilidade feminina, não só pela fisiopatologia e envolvimento direto da doença, como também pelo risco de lesão ovárica associada ao seu tratamento cirúrgico. Assim, é fundamental informar estas pacientes sobre a possibilidade de recorrerem a técnicas de preservação da sua fertilidade<sup>4,9</sup>.

## **TÉCNICAS PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE FEMININA**

Atualmente existem diversas técnicas para preservação da fertilidade (algumas já disponíveis na prática clínica e outras em estudos experimentais), agrupadas em três grupos principais: cirúrgicas (cirurgia ginecológica conservadora, transplante de tecido ovárico e a transposição ovárica)<sup>7</sup>, criopreservação (de embriões, ovócitos e tecido ovárico) e médicas (quimioprofilaxia com agonistas da GnRh)<sup>7,8</sup>.

### **Cirurgia conservadora no cancro ginecológico:**

O cancro do colo do útero é a neoplasia ginecológica mais frequente nas mulheres em idade fértil (28% são diagnosticados entre os 29 e os 39 anos de idade), e em cerca de metade dos casos é possível a realização de uma cirurgia conservadora: conização, nos estadios IA1 da FIGO e traquelectomia radical, possível nos estadios IA a IB1 da FIGO<sup>10</sup>. Esta última cirurgia possibilita gravidez em 50 a 70% dos casos, ainda que se associe a maior risco obstétrico, nomeadamente risco de abortamento tardio e parto pré-termo.

O cancro do endométrio é considerado raro na mulher com idade inferior a 45 anos (cerca de 3-5%)<sup>10</sup>. O tratamento conservador pode ser uma opção nas mulheres que ainda não têm planeamento familiar cumprido, com carcinoma endometrióide bem diferenciado, no estadio IAG1 da FIGO e sem carcinoma do ovário associado e consiste no tratamento hormonal, preferencialmente com progestativos (75% de resposta com acetato de medroxiprogesterona)<sup>10</sup>. Após remissão da doença a gravidez pode ser autorizada e posteriormente poderá ser completado o tratamento com histerectomia e estadiamento cirúrgico.

O cancro do ovário tem uma incidência de 1,6-16/100.000 nas mulheres até aos 49 anos. O tratamento conservador consiste na anexectomia unilateral, com ou sem QT adjuvante, e está contemplado nas mulheres com idades inferiores a 30 anos, com tumores

das células germinativas e alguns carcinomas epiteliais no estadió IAG1 da FIGO, nomeadamente o endometrióide e o mucinoso. A sobrevida é idêntica à das doentes submetidas a anexectomia bilateral e histerectomia<sup>10,11</sup>. Nos tumores do ovário *borderline* (potencial de malignidade incerto), deve ser realizado, simultaneamente, estadiamento cirúrgico e cirurgia conservadora (quistectomia ou anexectomia) simultaneamente, de forma a preservar a fertilidade nas mulheres que assim o pretendam<sup>10</sup>.

### Transposição ovárica

A ooforopexia, ou transposição ovárica, é uma técnica cirúrgica para conservação da fertilidade aplicada previamente à radioterapia pélvica, diminuindo a exposição ovárica à radiação e, conseqüentemente, o risco de FOP em cerca de 50%<sup>8</sup>. Apesar das inequívocas vantagens e da sua aplicabilidade clínica, esta técnica condiciona alteração da vascularização ovárica (pela cirurgia e radioterapia) e é limitada em tumores com risco de metastização ovárica.

### Criopreservação

Esta técnica surgiu na década de 80 e que consiste na exposição celular de embriões, ovócitos e/ou tecido ovárico a crioprotetores, seu arrefecimento a baixas temperaturas através de um processo de congelação lenta ou vitrificação e posterior armazenamento em azoto líquido (-196°C)<sup>12</sup>.

A criopreservação embrionária é a técnica clinicamente mais comprovada e com maior taxa de sucesso reprodutivo (taxa de gravidez de 35,6%)<sup>3</sup>. No entanto, apresenta algumas limitações, nomeadamente ter importantes implicações éticas, ser aplicável apenas em doentes em idade reprodutiva, não preservar a função gonadal, necessitar de amostra de esperma imediata e requerer estimulação e colheita ovocitária, que poderá atrasar o início dos tratamentos da doença de base e que está limitada nos tumores hormonodependentes e no Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). Nestas situações o protocolo de estimulação ovárica preconizado recorre ao uso do letrozol, para evitar níveis supra-fisiológicos de estradiol<sup>12,13</sup>.

A criopreservação ovocitária é atualmente a técnica de eleição para a preservação da fertilidade feminina, uma vez que não apresenta as limitações éticas da criopreservação embrionária e dispensa amostra de esperma imediata<sup>14</sup>. A taxa de nascido vivo por ovócito vitrificado é de 5%<sup>15</sup>. A vitrificação tem sido preferida para a preservação dos ovócitos em detrimento à con-

gelação lenta, por ser uma técnica que minimiza a lesão celular provocada pelos cristais de água que se formam durante o processo de congelação<sup>13-16</sup>. A vitrificação ovocitária partilha algumas limitações com a criopreservação embrionária, nomeadamente ser aplicável apenas em doentes em idade reprodutiva, não preservar a função gonadal e necessitar de estimulação e colheita ovocitária.

A criopreservação de tecido ovárico é ainda uma técnica experimental baseada na congelação de tecido ovárico para posterior transplantação. As principais vantagens são a aplicação em jovens pré-púberes, permitir a conservação de um elevado número de ovócitos, sem necessidade de estimulação ovárica e possibilitar gravidez espontânea<sup>8,17</sup>. Esta técnica apresenta como limitações a necessidade de duas intervenções cirúrgicas (idealmente por via laparoscópica), possibilidade de contaminação do tecido ovárico por células malignas, poder comprometer o número e a qualidade ovocitária e o tempo de sobrevida do transplante ser limitado (média de 7 anos)<sup>17</sup>.

A criopreservação de ovócitos imaturos é igualmente uma técnica experimental, recente, e apresenta como vantagens permitir conservar um elevado número de ovócitos, poder ser aplicada em pré-púberes e não ter risco de contaminação tumoral<sup>8</sup>. A colheita ovocitária pode ser realizada por punção folicular ou através de intervenção cirúrgica, que quando necessária surge como desvantagem do método, assim como as dificuldades técnicas no isolamento celular e a necessidade de maturação ovocitária *in vitro*, com resultados ainda pouco satisfatórios.

### Quimioprolaxia com agonistas da GnRH

A utilização dos agonistas da GnRH para preservação da fertilidade está indicada nas mulheres com idades compreendidas entre os 15 e os 40 anos que são submetidas a tratamentos gonadotóxicos no âmbito do tratamento de doenças oncológicas ou autoimunes. Os agonistas da GnRH induzem um estado de quiescência ovárica através da inibição da secreção da FSH (hipogonadismo hipogonadotrófico), da diminuição da perfusão útero-ovárica e da diminuição dos folículos susceptíveis à toxicidade<sup>3</sup>.

Esta técnica pode ser utilizada concomitantemente com outras que visam a preservação da fertilidade, nomeadamente com a criopreservação ovocitária e embrionária. Apesar de se tratar de uma técnica simples, a sua eficácia na preservação da fertilidade permanece controversa, embora alguns estudos defendam a dimi-

nuição da possibilidade da FOP para 7-10%, comparativamente aos 40% na não utilização<sup>18</sup>. A quimioprofilaxia deve iniciar-se duas semanas antes do início dos tratamentos citotóxicos, com administração mensal durante a QT e por um período máximo de seis meses<sup>3,7,8,18</sup>.

## CONCLUSÃO

Atualmente existem múltiplas técnicas para preservação da fertilidade feminina, algumas com eficácia comprovada e outras ainda experimentais. De todas as técnicas aplicadas na prática clínica, a criopreservação embrionária e a vitrificação ovocitária são as que apresentam maior taxa de sucesso, sendo a última a que apresenta maiores vantagens e menos problemas éticos.

A aplicação destas técnicas de preservação da fertilidade não garante o alcance e o sucesso de uma gravidez futura, pelo que existe a possibilidade de recurso a doação de ovócitos.

A preservação da fertilidade nem sempre tem sido considerada e oferecida às pacientes que têm risco aumentado de FOP, em particular às doentes pediátricas e jovens que se deparam com o diagnóstico de doenças oncológicas, potencialmente letais. Todavia, é neste grupo de pacientes que se torna fundamental alertar para o risco de compromisso da sua fertilidade futura, informar sobre as técnicas disponíveis para preservação da mesma e ponderar a sua utilização, através de uma equipa multidisciplinar e de uma decisão individualizada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cox L and Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *International Journal of Women's Health*, 2014; 6:235-243
2. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, et al. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Human Reproduction*, 2002; 18:199-206
3. Matthews ML, Hurst BS, Marshburn PB, et al. Cancer, fertility preservation and future pregnancy: a comprehensive review. *Obstetrics and Gynecol International*, 2012; 2012:11
4. Elizur SE, Chian RC, Holzer HE, et al. Cryopreservation of oocytes in young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. *Fertility and Sterility*, 2009; 293(1):1-3
5. Lockwood GM. Social egg freezing: the prospect of reproductive "immortality" or a dangerous disillusion? *Reproductive Biomedicine Online*, 2011; 23:334-340
6. Murphy D, Orgel E, Termuhlen A, et al. Why healthcare providers should focus on the fertility of AYA cancer survivors: it's not too late! *Frontiers in oncology*, 2013; 3:248
7. Hyman JH and Tulandi T. Fertility preservation options after gonadotoxic chemotherapy. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 2013; 7:61-69
8. Rodriguez-Wallberg KA and Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Management and Research*, 2014; 6:105-117
9. Donnez J, et al. Fertility preservation in women with ovarian endometriosis. *Frontiers in Bioscience*, 2012; 1654-1662
10. Chhabra S and Kutchi I. Fertility preservation in gynecological cancers. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 2013; 7:49-59
11. Cromi A, Bogani G, Uccella S, et al. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early stage ovarian cancer: a single-centre case series and systematic literature review. *Journal of Ovarian Research*, 2014; 7:59
12. Konc J, Kanyó K, Kriston R, et al. Cryopreservation of embryos and oocytes in human assisted reproduction. *Biomed Research International*, 2014
13. Revelli A, et al. Oocyte cryostorage to preserve fertility in oncological patients. *Obstetrics and Gynecology International*, 2012
14. The Practice Committees of the American Society of the Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertility and Sterility*, 2012, 99(1):37-43
15. Cobo A and Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, 2011, 98(2):277-285
16. Yoon TK, Lee DR, Cha SK, et al. Survival rates of human oocytes and pregnancy outcome after vitrification using slush nitrogen in assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility*, 2007. 88(4):925-926
17. Silber S. Ovary Cryopreservation and transplantation for fertility preservation. *Molecular Human Reproduction*, 2012, 18:59-67
18. Tocino A, et al. Uso de los análogos de la GnRH en la preservación de la fertilidad, *CMR*, 2009, 15:1