

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

ONCOFERTILIDADE MASCULINA PÓS TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO – REVISÃO DE LITERATURA.

Fabiana Mikaela Machado, André Henrique Correia Pereira, Letícia Corrêa Fontana.

Faculdade Anhanguera, Av. Dr. João Batista de Souza Soares, 4121 – Cidade Morumbi, São José dos Campos – SP, Brasil, fabiana.mikaela20@gmail.com, andre.h.pereira@anhanguera.com, leticia.fontana@anhanguera.com

Resumo

O câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado de células malignas que podem invadir tecidos próximos ou distantes. O tratamento inclui a quimioterapia, que utiliza fármacos citotóxicos para eliminar células cancerígenas, no entanto, a quimioterapia afeta células saudáveis de alta proliferação, levando a efeitos colaterais como danos às células reprodutivas, resultando em infertilidade masculina. Pensando nisso, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema, com o objetivo de se entender o cenário desses tratamentos e como auxiliar na preservação dessa fertilidade. Foi observado que alguns medicamentos quimioterápicos, como agentes alquilantes e platina, são especialmente prejudiciais para a espermatogênese, diminuindo a quantidade e qualidade dos espermatozoides e que a oncofertilidade, tornou-se um campo interdisciplinar importante para se preservar a fertilidade em pacientes com câncer. A criopreservação de esperma é a técnica mais recomendada para homens em idade reprodutiva, enquanto a criopreservação de tecido testicular é uma opção para jovens pré-púberes. É fundamental conscientizar os pacientes sobre os riscos de infertilidade induzidos pelo tratamento e oferecer opções de preservação antes do início do tratamento.

Palavras-chave: Infertilidade masculina, quimioterapia, efeitos quimioterápicos, oncofertilidade.

Área do Conhecimento: Biomedicina

Introdução

Câncer é um termo utilizado para diversas doenças malignas caracterizada pelo crescimento desordenado de células, com capacidade de invasão dos tecidos adjacentes ou distantes. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo. O tratamento do câncer geralmente é feito por meio da remoção cirúrgica da massa tumoral, radioterapia, imunoterapia e, o tratamento mais comum a ser realizado em adjuvância a outros métodos ou de modo isolado, a quimioterapia (INCA, 2022; SILVA, 2022).

A quimioterapia aplicada ao câncer recebe o nome de quimioterapia antineoplásica e é um tratamento que utiliza fármacos citotóxicos, chamados quimioterápicos, para eliminação das células cancerígenas, com diferentes modos de ação, segundo cada agente utilizado, mas com a intenção de interromper o ciclo celular e, com isso, sua proliferação (COSTA, 2010). O objetivo do tratamento quimioterápico antineoplásico é atingir as células tumorais, sem causar danos às células normais, porém, a maioria dos quimioterápicos não possuem especificidade aos tumores, mas sim às células de alta taxa de proliferação, o que leva a lesão de células no sistema gastrointestinal, células de proliferação capilar e células do sistema imunológico, levando a efeitos adversos como náuseas, perda de cabelo e susceptibilidade maior às infecções (DE OLIVEIRA, OSELAME, NEVES, 2014; RIBEIRO, SANTOS, 2015).

Além desses efeitos, têm-se ainda a preocupação com a gonadotoxicidade que os quimioterápicos podem apresentar, podendo levar a casos de redução da fertilidade ou mesmo de esterilidade, principalmente em pessoas jovens do sexo masculino, gerando a necessidade de se estudar métodos que possam preservar a fertilidade desses pacientes após o tratamento, a chamada oncofertilidade (ALVARENGA et al., 2012; VAKALOPOULOS et al., 2015).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Considerando que o tratamento quimioterápico atinge células de alta proliferação e levando em consideração que medicamentos citotóxicos tem alto poder em causar lesões em células reprodutivas, o presente estudo teve como objetivo compreender a influência da quimioterapia na fertilidade masculina e como reduzir esse impacto com o auxílio da oncofertilidade.

Metodologia

Para a elaboração desse estudo foi realizada uma revisão de literatura considerando artigos dos últimos 14 anos relacionados ao tema infertilidade masculina e quimioterapia. Foram utilizadas as bases de dados Web of Science, PubMed e Scielo, utilizando as palavras-chave: “infertilidade masculina”, “quimioterapia”, “efeitos quimioterápicos”, “oncofertilidade”. Foram considerados artigos nos idiomas português e inglês, e como critério de inclusão artigos que estavam relacionados às palavras-chave propostas, excluindo-se artigos que apenas citavam a quimioterapia como fator de infertilidade e aqueles que focassem em outros tratamentos, em um total de 16 artigos.

Resultados

Foram encontrados cerca de 2900 artigos relacionados as palavras chaves associadas, no qual foi utilizado as palavras-chave descritas, juntas ou isoladamente nos buscadores de diferentes plataformas. Desse modo, foram analisados artigos dos últimos 10 anos, sendo excluídos artigos no qual a infertilidade masculina foi apenas citada ou analisada sob o ponto de vista de tratamentos que não a quimioterapia, selecionando 16 artigos para a elaboração desse trabalho.

O câncer, de modo geral, é um problema de saúde pública mundial, com impacto direto na vida do paciente e de seus familiares, correspondendo a principal causa de morte prematura, antes dos 70 anos, na maioria dos países. No Brasil, são esperados 704 mil novos casos de câncer no período de 2023 a 2025, com 70% desses casos nas regiões Sul e Sudeste (INCA, 2022). Em homens, o câncer de próstata é predominante em todas as regiões, totalizando 72 mil casos novos estimados a cada triênio, atras apenas do câncer de pele não melanoma. Nas regiões de maior índice de desenvolvimento humano (IDH), os tumores malignos de colón e reto ocupam na segunda ou a terceira posição, sendo que, nas de menor IDH, o câncer de estômago é o segundo ou o terceiro mais frequente entre a população masculina (MARQUES et al., 2016; INCA, 2022). A principal linha de tratamento do câncer são a remoção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia.

Os artigos demonstram que, dentre as linhas de tratamento, a quimioterapia é uma das principais modalidades de tratamento para cânceres e seus efeitos gonadotóxicos são dados pela atuação direta em células que possuem alta taxa de proliferação, com baixa especificidade para os tumores e, com isso, podendo agir em células normais, como as células reprodutivas. Os efeitos variam dependendo do agente quimioterápico e da dosagem empregada. Duas classes de quimioterápicos intimamente associadas à infertilidade, por serem conhecidamente gonadotóxicos, são agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, que age no ciclo celular por meio de meio de ligações cruzadas com os filamentos de DNA, impedindo sua replicação e a platina, como a cisplatina, também atuante do ciclo celular (FERDINANDI, FERREIRA, 2009; TROST et al., 2012; VAKALOPOULOS et al., 2015).

Essas drogas atuam diretamente na espermatogênese, reduzindo o número de espermatozoides viáveis e sua qualidade, com estudos apontando até 90% dos pacientes apresentando azoospermia durante o tratamento. Apesar de preocupantes, cerca 80% dos pacientes retomam a produção de espermatozoides em até 4 anos após o tratamento, porém, ainda é necessário um acompanhamento para análise da qualidade desses espermatozoides. Há ainda uma influência nos níveis hormonais do homem, principalmente com o aumento nos níveis de FSH, indicando disfunção precoce do epitélio germinativo, com redução desses níveis após tratamento, indicando lesão do epitélio de germinativo (GONÇALVES, 2010; VAKALOPOULOS et al., 2015).

Em 2013 foram aproximadamente 518.510 casos de câncer no país, com aproximadamente metade desses casos em pessoas do sexo masculino e aproximadamente 10% desses casos em jovens abaixo de 45 anos e 1% desses casos, abaixo de 20 anos. Com o avanço e a eficácia dos tratamentos oncológicos recentes e a melhora nos protocolos e acompanhamento desses pacientes, comprometimento da fertilidade masculina passa a ser um tema de importante relevância, necessitando de uma melhor discussão sobre como promover o tratamento, tão necessário ao paciente e a busca

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

pela preservação dessa fertilidade (ALVARENGA et al., 2012; VAKALOPOULOS et al., 2015; MONTEIRO, 2019).

Pensando nesse tema, nos últimos anos houve a união de uma área da medicina reprodutiva e a oncologia, recebendo o nome de oncofertilidade, um campo interdisciplinar que abrange os conhecimentos em oncologia e reprodução, buscando-se métodos para preservação e recuperação dessa fertilidade, com o principal método sendo a criopreservação de esperma e tecido testicular (MONTEIRO, 2019; SILVA, 2022).

Discussão

A disfunção gonádica e subfertilidade são complicações frequentes em sobreviventes oncológicos. Como já visto, a quimioterapia pode ser realizada com diferentes tipos de quimioterápicos, sendo de grande importância para o tratamento dos pacientes, porém levando a efeitos colaterais indesejáveis, por sua atuação em células de alta taxa proliferativa, incluindo as células germinativas masculinas. A maioria dos protocolos de tratamento do câncer exige a combinação de diferentes agentes, o que torna mais difícil se isolar os efeitos de cada medicamento e como elas influenciam na fertilidade de modo geral. Porém, sabe-se que agentes alquilantes e platina são agentes gonatotóxicos que influenciam na fertilidade masculina. Os efeitos são, geralmente dose-dependentes, porém, há estudos que apontam que o uso de doses mais baixas em frações múltiplas apresentam maior redução da fertilidade quando em comparação com aqueles que recebem dosagens mais altas entregues em menos tratamentos (NURMIO et al., 2009; CORRÊA, ALVES, 2018; MONTEIRO, 2019).

A infertilidade masculina pode ocorrer pelo hipogonadismo primário resultante da citotoxicidade que leva a dano ou pelo hipogonadismo secundário, que ocorre pela disfunção hipotálamo-hipofisária. Muitos fármacos quimioterápicos possuem a capacidade de penetrar a barreira constituída pelas células de Sertoli, que envolvem e nutrem as células germinativas, causando danos especialmente às espermatogônias que têm maior atividade proliferativa (MARQUES et al., 2016).

O impacto em relação à infertilidade masculina pode ser calculado, entretanto, dependendo da dose do quimioterápico utilizado e o período de tratamento torna-se difícil prever se fertilidade será ou não afetada de modo permanente, desse modo, é imprescindível que o paciente esteja ciente sobre as opções possíveis para evitar os efeitos deletérios neste aspecto, devendo ser abordada de forma precoce, individualizada e com base na avaliação de risco para cada caso. (DE OLIVEIRA, OSELAME, NEVES, 2014; ASSIS et al., 2022).

Apesar dessas recomendações, Martins e colaboradores (2016), aponta que muitos dos pacientes oncológicos afirmam não terem sido devidamente aconselhados acerca dos efeitos dos tratamentos antineoplásicos na sua fertilidade. Pensando na preservação e recuperação da fertilidade do paciente oncológico, pós-tratamento, são estudadas diversas possibilidades para oncofertilidade, sendo a criopreservação de sêmen ejaculado a técnica mais recomendada para homens em idade reprodutiva, que iniciarão um tratamento com efeitos gonadotóxicos (VAKALOPOULOS et al., 2015).

A criopreservação consiste na conservação de materiais biológicos em temperaturas negativas, visando o descongelamento futuro, de modo a preservar o material morfofuncionalmente. Essa técnica tem demonstrado muita eficácia na preservação de espermatozóides masculinos, sendo realizada por meio da coleta através de masturbação, eletro ejaculação, vibro estimulação ou técnicas de biopsia testicular e criopreservados em diluição com um criopreservante (MONTEIRO, 2019; SILVA et al., 2021; SILVA, 2022). É recomendada a obtenção de 2 a 3 amostras diferentes, antes do início do tratamento, já que a qualidade do espermatozóide é comprometida já no primeiro ciclo de tratamento.

As técnicas para preservação da fertilidade em pacientes oncológicos que estão em idade pré pubertária ainda são limitadas, sendo uma opção a criopreservação de tecido testicular, por meio de biopsia e isolamento de espermatozoides. A criopreservação de espermatogônias de homens adolescentes e adultos, que já podem estar azoospermicos no momento do diagnóstico do câncer, pode ser alcançado se houver armazenamento adequado de tecido gonadal e uma quantidade ideal de material coletado. É importante que a biopsia seja realizada com muito cuidado, principalmente em casos de cânceres que atingem a região, por haver o risco de se recolher e retornar células cancerígenas (MARTINS, GUIMARAES, 2015; MONTEIRO, 2019; SANTOS et al., 2021).

Para muitos pacientes, a opção da criopreservação não é considerada por uma série de razões, incluindo urgência para iniciar o tratamento, custo, falta de instalações adequadas e o mau prognóstico da condição subjacente (VAKALOPOULOS et al., 2015).

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Conclusão

Os tratamentos atuais para câncer, como a quimioterapia, são primordiais para que se tenha um bom prognóstico de pacientes acometidos, com a cura e a melhora da progressão de sobrevida livre desses pacientes. Entretanto, essas técnicas podem levar a redução da fertilidade masculina, reduzindo ou mesmo excluindo a chance desses homens terem filhos, o que se torna um problema grave para aqueles que almejam isso no futuro. Em vista desse problema, além de se buscar por novos tratamentos, é importante se pensar na necessidade de técnicas que preservem a fertilidade masculina, e a técnica mais recomendada por estudos científicos, é a criopreservação do sêmen para pacientes em idade reprodutiva e a criopreservação de tecido testicular, para meninos não púberes. É imprescindível que os pacientes sejam alertados sobre os riscos de redução ou mesmo de infertilidade causado pelos tratamentos e, com isso, dada a chance desses pacientes optarem pelas técnicas de preservação antes do início do tratamento.

Referências

ALVARENGA, C. et al. **Preservação da fertilidade em homens jovens com câncer: conceitos atuais e o futuro.** Revista de Medicina, v. 91, n. 3, p. 223-228, 2012.

CORRÊA, F. E.; ALVES, M. K. **Quimioterapia: efeitos colaterais e influência no estado nutricional de pacientes oncológicos.** Uniciências, v. 22, n. 2, p. 100-105, 2018.

COSTA, S. H. M. da. **Tratamento e disposição final de resíduos de medicamentos quimioterápicos e de rejeitos radioterápicos:** estudo comparativo entre a legislação internacional e a brasileira. 2010. Tese de Doutorado.

DE OLIVEIRA, M. F. et al. **Musicoterapia como ferramenta terapêutica no setor da saúde: uma revisão sistemática.** Revista da universidade vale do rio verde, v. 12, n. 2, p. 871-879, 2014.

FERDINANDI, D. M.; FERREIRA, A. A. **Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas.** AC & Científica, v. 1, p. 1-12, 2009.

GONÇALVES, J. A. N. P. R. **Avaliação do impacto do tratamento de quimioterapia na fertilidade masculina.** 2010. Dissertação de Mestrado.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer.** – Rio de Janeiro: INCA, 2022.

MARQUES, P. et al. **Infertilidade masculina em sobreviventes de neoplasias hematológicas submetidos a transplante alogênico de medula óssea: relevância clínica e desafios diagnóstico-terapêuticos.** Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, v. 11, n. 2, p. 233-235, 2016.

MARTINS, M.; MESQUITA-GUIMARÃES, J. **Preservação da fertilidade em doentes oncológicos submetidos a terapêutica gonadotóxica.** Revista Portuguesa de Oncologia, v. 2, n. 1, p. 30-39, 2016.

MONTEIRO, G. N. P. O. Os desafios da oncofertilidade: o contexto português. 2019.
DOS SANTOS RIBEIRO, T.; SANTOS, V. O. **Segurança do paciente na administração de quimioterapia antineoplásica:** uma revisão integrativa. Revista brasileira de cancerologia, v. 61, n. 2, p. 145-153, 2015.

SANTOS, C. M. M. et al. **Oncofertilidade de crianças e adolescentes:** uma revisão de literatura. Revista Brasileira de Saúde Funcional, v. 9, n. 2, p. 151-163, 2021.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

SILVA, A., et al. **Oncofertilidade: preservação da fertilidade em pacientes oncológicos**. 2021.

SILVA, F. de Al. Preservação da fertilidade masculina em pacientes oncológicos: Uma revisão integrativa. 2022.

TROST, L. W.; BRANNIGAN, R. E. **Oncofertility and the male cancer patient. Current treatment options in oncology**, v. 13, p. 146-160, 2012.

VAKALOPOULOS, L. et al. **Impact of cancer and cancer treatment on male fertility**. Hormones, v. 14, n. 4, p. 579-589, 2015.