

## VEJA AQUI OS ARTIGOS DESTA EDIÇÃO:

Volume 03 - número 01 - Setembro / Outubro - 2006



### Carta aos leitores

- Mensagem para os leitores

### Homenagem

- Homenagem ao Moacir Costa

### Disfunções Sexuais

- Possíveis aplicações dos nanorobôs na medicina sexual: um artigo de revisão
- A terapia combinada médico-psicológica no tratamento da disfunção erétil
- Homens e mulheres: parceiros ou competidores? Reflexões

### Reprodução Humana

- Como as neoplasias do trato urinário e seu tratamento podem afetar a fertilidade do homem
- Gestação ectópica: opção de tratamento e prognóstico reprodutivo
- Síntese dos trabalhos em reprodução humana mais relevantes apresentados no congresso da AUA – American Urologic Association, realizado em Atlanta, Estados Unidos, em maio de 2006

Volume 03 - Número 1 - Setembro / Outubro - 2006

volta 

## Como as neoplasias do trato urinário e seu tratamento podem afetar a fertilidade do homem

Sandro C. Esteves

### RESUMO

Neste artigo, o impacto das neoplasias do trato urinário e seu tratamento sobre o potencial reprodutivo dos homens, além das opções para a preservação da fertilidade, serão discutidos. Os avanços nos tratamentos cirúrgicos, oncológicos e as recentes tecnologias têm possibilitado à comunidade médica oferecer opções de preservação da fertilidade para os homens com câncer. Urologistas e oncologistas devem conhecer e considerar as opções disponíveis para a preservação da fertilidade dos homens com câncer em idade reprodutiva. A capacidade de gerar filhos biológicos é um aspecto que os sobreviventes ao câncer consideram muito importante.

### INTRODUÇÃO

No Brasil, cerca de 15 mil novos casos de câncer são diagnosticados por ano na população de homens na idade reprodutiva, que em geral compreende o período de 17 a 65 anos. As neoplasias mais frequentes nesta população são os cânceres de testículo, linfoma tipo Hodgkin e leucemia. O câncer de testículo corresponde a 1-2% do total de neoplasias malignas na população masculina (Jemal et al. 2004). O linfoma de Hodgkin é a segunda neoplasia mais comum nos homens na faixa etária entre 20 e 40 anos. Como a sobrevivência a estas doenças aumentou sobremaneira nos últimos anos, graças ao diagnóstico precoce e ao tratamento, atingindo taxas superiores a 90%, estudos recentes estimam que em 2010, 1 em cada 250-750 indivíduos serão sobreviventes do câncer (Simon et al. 2005). Outro dado interessante é que a incidência de câncer em crianças é de 1:650, fato relevante visto que a preservação da fertilidade nos meninos é teoricamente possível pelas novas tecnologias emergentes envolvendo o enxerto testicular e o transplante de células germinativas (van der Berg et al. 2006). As neoplasias do trato urinário de interesse para a fertilidade masculina são, em ordem decrescente de importância, os cânceres de testículo, próstata, uretra, pênis, bexiga e vesículas seminais, seja por efeito direto na espermatogênese, como no caso do testículo, efeitos obstrutivos no sistema canalicular, como no caso da próstata, uretra e vesícula seminal, ou pelos efeitos relacionados à remoção cirúrgica dos mesmos e os tratamentos adjuvantes envolvendo a radioterapia e a quimioterapia. Outros tipos de cânceres urológicos têm sido relatados como causadores de infertilidade, como o cistadenoma papilífero do epidídimo (Witten et al. 1985), embora tenham pouca relevância devido à baixa incidência nos homens na faixa etária reprodutiva. Os avanços nos tratamentos contra o câncer, envolvendo cirurgias mais conservadoras, regimes de radioterapia e quimioterapia mais amigáveis no que se refere ao aspecto reprodutivo, além das tecnologias para a preservação da fertilidade, sejam as já consagradas como a criopreservação de sêmen, ou as emergentes como o enxerto testicular e o transplante de células germinativas, têm possibilitado à comunidade médica oferecer opções de preservação da fertilidade para os indivíduos com câncer que estejam antes ou durante a idade reprodutiva. É importante que os urologistas e os oncologistas que assistem tais pacientes conheçam e considerem as opções disponíveis para a preservação da fertilidade. A capacidade de gerar filhos geneticamente relacionados é um aspecto que os sobreviventes ao câncer consideram muito relevante (Simon et al. 2005).

### ANATOMIA E FISILOGIA TESTICULAR

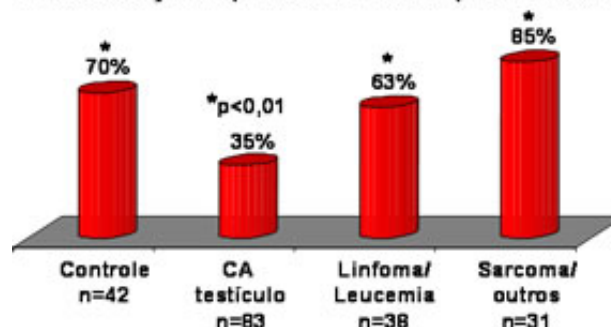
As células germinativas primordiais (espermatogônias) estão presentes no testículo desde o nascimento. No entanto, não há diferenciação das mesmas até a puberdade. Neste período, inicia-se a espermatogênese, que continuará ao longo da vida, e que

envolve a multiplicação por mitose e diferenciação por meiose das espermatogônias totipotenciais, culminando com a formação dos gametas haplóides (espermatozóides) (Thomson et al. 2002a). A infertilidade secundária às neoplasias do trato urológico geralmente é causada por alterações anatômicas advindas da doença em si ou da cirurgia (ex. lesão do plexo hipogástrico na linfadenectomia com conseqüente ejaculação retrógrada ou aspermia), disfunção hormonal primária ou secundária, ou ainda pelo dano ou depleção da população de células germinativas primordiais decorrentes da utilização de radioterapia ou quimioterapia adjuvante. Estes efeitos podem acarretar alterações no volume, concentração, motilidade, morfologia e integridade do DNA espermático (Thomson et al. 2002b).

### INFERTILIDADE PRÉ-TRATAMENTO RADIOTERÁPICO/QUIMIOTERÁPICO

Muitos homens já apresentam oligozoospermia ou azoospermia no momento do diagnóstico do câncer. No câncer de testículo, a perda quantitativa do epitélio germinativo devido à orquiectomia unilateral justifica tal ocorrência, tendo sido observado que apenas 35% destes indivíduos apresentam sêmen normal no momento do diagnóstico (Ferreira et al. 1991) ou da criopreservação de sêmen (Feijó et al. 2005) (Figura 1). Nos casos de linfoma de Hodgkin e leucemia, a infertilidade também é um problema significativo que afeta cerca de 40% dos indivíduos (Feijó et al. 2005). Embora as causas não sejam totalmente conhecidas, sugere-se que as citocinas, interleucinas, fator de necrose tumoral, os pró-oncogenes e os radicais livres de oxigênio, liberados pelo tumor, possam agir isoladamente ou sinergicamente causando efeitos gonadotóxicos (Depuydt et al. 1996).

Figura 1. Concentração espermática de um grupo de homens com câncer e de indivíduos que iriam se submeter à vasectomia (controle) previamente à criopreservação de sêmen. **Concentração espermática normal (>20 milhões/mL)**



Feijó CM, Verza Jr S, Esteves SC. Banco de sêmen para homens com câncer: 8 anos de experiência. *International Braz J Urol* 2005; 30, Suppl Special: 64.

### EFETOS DA RADIAÇÃO NOS TESTÍCULOS

Os efeitos da radiação nos testículos dependem do campo de ação, da dose total e do esquema de fracionamento. Mesmo doses muito baixas, como aquelas utilizadas nos procedimentos radiológicos diagnósticos, como RX simples de abdome e urografia excretora (0,1-0,2cGy), podem acarretar diminuição leve e transitória da motilidade espermática, que aparece cerca de 2 meses após a irradiação.

A irradiação direta do testículo causa oligozoospermia cuja intensidade é dose-dependente. A gonadotoxicidade é também influenciada pelo fracionamento, sendo que a radiação em dose única é menos deletéria do que regimes fracionados (Meistrich e van Beek 1990). Doses pequenas (ex. 10cGy) podem acarretar oligozoospermia, que geralmente é transitória. Doses  $\geq 100$ cGy acarretam azoospermia, que tende a ser permanente (Shalet et al. 1989).

A concentração espermática atinge os valores mais baixos cerca de 4-6 meses após o término da radioterapia. O tempo médio para o retorno da espermatogênese é de 10-24 meses, mas pode demorar até 5 anos dependendo da dose utilizada (Tabela 1).

Tabela 1. Efeitos da radiação na fertilidade masculina

| Dose                  | Efeito na fertilidade                    | Duração do efeito |
|-----------------------|--|-------------------|
| 4-6 cGy               | Alteração morfológica nos espermátócitos | -                 |
| 8-25 cGy              | Oligozoospermia                          | 9-18 meses        |
| > 15 cGy (fracionado) | Azoospermia                              | 30-60 meses       |
| > 78 cGy (dose única) | Alterações funcionais células Sertoli    |                   |

|                        |                                      |          |
|------------------------|--------------------------------------|----------|
|                        | Aumento de FSH                       |          |
|                        | Alterações funcionais células Leydig |          |
|                        | Aumento de LH                        |          |
|                        | Diminuição de testosterona           |          |
| > 150 cGy              | Azoospermia prolongada ou permanente | > 5 anos |
| > 600 cGy (dose única) | Azoospermia permanente               |          |

Gray: medida de dose de radiação; 100 cGy = 1Gy

Oligozoospermia e azoospermia podem ocorrer mesmo nos casos onde a irradiação nos testículos tenha sido secundária, como por exemplo, na irradiação abdominal nos casos de tumor de Wilms, seminoma, e linfoma de Hodgkin com o uso de proteção genital. No seminoma, cerca de 250cGy são aplicados na região periaórtica de maneira fracionada, em 20 sessões num período de 4 semanas. Neste regime, 13% da dose total de irradiação irá incidir no escroto superior, 7% na porção média e 4% na porção inferior. Isto significa que em média, 8% da dose total irá atingir o escroto, ou seja, 20cGy fracionados em 4 semanas. Esta dose acarreta azoospermia e oligozoospermia em 70% e 30% dos indivíduos, respectivamente (Thachil et al. 1981). Cerca de 15% destes indivíduos permanecerão azoospermicos irreversivelmente (Gordon et al. 1997). Dentre as células germinativas, as espermatogônias tipo B são as mais radiosensíveis, seguidas pelos espermátócitos, ao passo que as espermátides são as mais resistentes, pois já são células haplóides que terminaram a meiose. O mecanismo pelo qual a irradiação produz azoospermia possivelmente está relacionado ao número de espermatogônias mortas. Por outro lado, as células de Leydig normalmente resistem a doses tão elevadas quanto 300cGy (Shalet et al. 1989).

### EFITOS DA QUIMIOTERAPIA NOS TESTÍCULOS

Nos homens adultos submetidos à quimioterapia, o dano testicular parece estar ligado à atrofia do epitélio germinativo dos túbulos seminíferos. A função androgênia, mediada pelas células de Leydig, permanece normal, evidenciada pela manutenção da concentração sérica de LH e testosterona nos níveis fisiológicos. Um mecanismo diferente parece ocorrer nos adolescentes, que irão apresentar, além da depressão da espermatogênese, falência das células de Leydig com conseqüente redução da testosterona e aumento do LH séricos, além de ginecomastia (Simon et al. 2005). Tanto nos adultos quanto nos adolescentes, a função gonadal suprimida poderá retornar ao normal, em intervalos variáveis, após o término do tratamento.

No testículo do homem adulto, a lesão primária causada pelas drogas anti-neoplásicas é a depleção do epitélio germinativo que circunda os túbulos seminíferos, com conseqüente aplasia completa das células germinativas e permanência de somente células de Sertoli no lúmen tubular. Ocasionalmente, espermatozoides imaturos podem ser observados. Conseqüentemente, há elevação sérica dos níveis de FSH. As células de Leydig geralmente mantêm-se íntegras e continuam produzindo testosterona, em resposta ao LH, embora danos funcionais subclínicos possam estar presentes. Ao contrário, nos adolescentes, observa-se dano neste epitélio, resultando na queda dos níveis de testosterona e elevação do LH.

A gravidade da depressão da espermatogênese está relacionada à dose e ao regime anti-neoplásico, e ocorre abruptamente (dentro de 90 a 120 dias). Na terapia com uma única droga, o dano testicular é dose-dependente, enquanto é comum observar efeito sinérgico nos regimes que empregam combinação de drogas. Os regimes que incluem agentes alquilantes e inibidores da síntese do DNA, como a procarbazina, são os mais gonadotóxicos, levando à azoospermia prolongada em mais de 90% dos casos (Tabela 2). Compostos com platina causam azoospermia prolongada em até 50% dos casos, enquanto os regimes que não contêm doses elevadas de alquilantes geralmente não causam azoospermia irreversível (Meistrich et al. 2001).

Tabela 2. Efeitos dos agentes quimioterápicos na fertilidade

| Tipo de Câncer      | Agente quimioterápico              | Efeito na fertilidade | Duração do efeito            |
|---------------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Doença de Hodgkin   | MOPP, CPP, MVPP                    | Azoospermia: 94%      | Frequentemente irreversível  |
| Sarcoma             | Agentes alquilantes                | Azoospermia: 90%      | Irreversível 50%             |
| Câncer de testículo | Bleomicina, etoposídeo, cisplatina | Azoospermia: 20%      | 50% de recuperação em 2 anos |

MOOP = mecloretamina, vincristina (Oncovin), procarbazina e prednisona;

CPP = ciclofosfamida, vincristina (Oncovin), procarbazina e prednisona;

MVPP = mecloretamina, vinblastina, procarbazona e prednisona.

A recuperação da espermatogênese após o término da quimioterapia é variável e está relacionada à dose, tipo e combinação de drogas, duração da administração, bem como aos intervalos entre os ciclos de quimioterapia.

Azoospermia e oligozoospermia geralmente persistem por vários anos após o término do tratamento quando os agentes alquilantes e a procarbazona são utilizados. No tratamento dos tumores não-seminomatosos do testículo utilizando a combinação de vinblastina e bleomicina, com ou sem platina, tem-se observado recuperação da espermatogênese em 50% dos casos cerca de 18 meses após a finalização do tratamento. De forma geral, a recuperação total ou parcial da espermatogênese após o tratamento quimioterápico para o câncer de testículo, leucemia e linfoma ocorre em 50% e 38%, 46% e 8%, e 27% e 14%, respectivamente (Bahadur et al. 2005). O tempo médio para o retorno da espermatogênese nos três tipos citados de câncer varia entre 31 e 45 meses (Bahadur et al. 2005).

Infelizmente, não é possível prever quais indivíduos irão recuperar a espermatogênese. Os efeitos em longo prazo são mais pronunciados naqueles que receberam quimioterapia na puberdade, em contraste aos que a receberam no período pré-puberal, que aparentemente é o período em que o testículo é mais resistente aos efeitos gonadotóxicos. A utilização de tratamentos a base de reposição hormonal com o intuito de estimular a espermatogênese não é eficaz.

A quimioterapia também parece reduzir a produção espermática nos indivíduos que recuperam a espermatogênese. Entretanto, estudos recentes sugerem que o material genético destes espermatozoides, após período livre da droga de no mínimo 7 meses, apresenta-se intacto e semelhante à população controle (Thomas et al. 2004). Diversos estudos têm ratificado o conceito de que não há efeito adverso da quimioterapia sobre a prole dos sobreviventes do câncer (Hawkins et al. 1988, Meistrich e Byrne 2002). Em um estudo retrospectivo, envolvendo mais de dois mil homens e mulheres que sobreviveram ao câncer ocorrido na infância, observou-se que a fertilidade relativa dos homens e mulheres era significativamente menor do que os controles (0,69 e 0,86, respectivamente). As mulheres eram mais afetadas pela radiação, enquanto os homens pela quimioterapia (Byrne et al. 1987).

### **EFEITOS MUTAGÊNICOS POTENCIAIS PÓS-RADIO/QUIMIOTERAPIA**

As células germinativas meióticas (espermátocitos) e pós-meióticas (espermátides e espermatozoides), embora mais resistentes aos efeitos da quimio/radioterapia, são mais sensíveis no que se refere à indução de mutações do que as pré-meióticas (espermatogônias). O motivo é que os espermátocitos, espermátides e espermatozoides não necessitam sintetizar DNA ou sofrer mitose (espermátides, espermatozoides). Sendo assim, a seleção natural que poderia levar à apoptose destas células alteradas é mínima. Em experimentos animais, têm-se demonstrado que as mutações que podem ocorrer em virtude do tratamento anti-neoplásico são as aberrações cromossômicas nos espermátocitos, translocações e mutações pontuais em um único gene. As aberrações cromossômicas resultam na morte do embrião, ao passo que as translocações e as mutações pontuais podem ser transmitidas para a prole viável. A indução destes tipos de mutações pela radiação é 20X maior nas espermátides em relação às espermatogônias. Em relação à quimioterapia, estes efeitos são ainda mais marcantes, principalmente quando se utilizam quimioterápicos como a doxorrubicina, cisplatina, ciclofosfamida e clorambucil. É interessante que os quimioterápicos, com exceção da adriamicina, são incapazes de induzir mutações nas espermatogônias-tronco. Em ratos, observa-se aumento significativo de aborto (translocações) e malformações na prole viável (mutações pontuais) após o uso de quimioterápicos em baixas doses. Os espermatozoides armazenados no epidídimo também são sensíveis a estes efeitos, que são reversíveis após a interrupção do tratamento, demonstrando que as mutações não ocorrem nas espermatogônias-tronco.

Nos humanos, não existem evidências indicando que estes efeitos mutagênicos nas células germinativas se manifestem na prole, causando aumento nos defeitos genéticos (Thomas et al. 2004). Entretanto, pelas razões expostas, aconselha-se não realizar a criopreservação de sêmen após o início da radio/quimioterapia. Além disto, os pacientes devem utilizar técnicas contraceptivas do início do tratamento anti-neoplásico até 6 meses após o término do mesmo, para assegurar que todos os espermatozoides que eventualmente venham a fertilizar o óvulo sejam derivados de células que eram espermatogônias no momento do tratamento, as quais carregam um risco genético mínimo.

### **CÂNCER DE TESTÍCULO**

O câncer de testículo é a neoplasia mais comum nos homens na idade reprodutiva. Entre 4-9 novos casos são diagnosticados em cada 100.000 homens, e destes, 83,7% são

diagnosticados em homens com menos de 45 anos (Ries et al. 2001). Estima-se que o risco de um homem manifestar câncer de testículo ao longo da sua vida seria de 1:500 (Davies 1981).

O tratamento do câncer de testículo oferece excelente prognóstico, com sobrevivência de 5 anos que excede 95%, e a fertilidade constitui uma das principais preocupações dos sobreviventes (Chatterjee et al. 2000). Os principais desafios no que se refere à fertilidade dos sobreviventes ao câncer de testículo residem no fato de que cerca de 50% dos indivíduos irá cursar com alterações da espermatogênese (Bahadur et al. 2005) e que mais de 60% destes já apresenta alterações seminais no momento do diagnóstico (Fejó et al. 2005).

A maioria dos pacientes será submetida à radioterapia ou quimioterapia após a remoção cirúrgica do testículo afetado. Os quimioterápicos rotineiramente empregados são a bleomicina, etoposida e cisplatina. Ifosfamida, vimblastina e paclitaxel, que podem ser usados na recorrência ou na presença de doença residual. Dentre aqueles indivíduos que eram normozoospermicos antes do tratamento, 16% e 20% estarão oligozoospermicos e azoospermicos, respectivamente, depois de 1 ano do tratamento finalizado. Num período de 5 anos, pode haver melhora subsequente da espermatogênese (Lampe et al. 1997), embora tal fato seja imprevisível.

A radioterapia, recomendada para alguns casos de seminoma, tem um efeito mais marcante sobre a fertilidade, em comparação à quimioterapia. Dentre os homens sobreviventes do câncer de testículo que tentaram engravidar suas esposas, observou-se que a taxa de gravidez cumulativa em 5 anos foi de cerca de 85% quando apenas quimioterapia foi utilizada; quando associou-se radioterapia, esta taxa foi menor do que 65% (Huyghe et al. 2004).

A linfadenectomia retroperitoneal (LNRP) já foi muito utilizada nos indivíduos portadores de tumores não-seminomatosos do testículo. A lesão dos nervos do plexo hipogástrico era comumente observada durante estes procedimentos, o que invariavelmente ocasionava ejaculação retrógrada ou aspermia. As indicações e a técnica cirúrgica da LNRP evoluíram substancialmente ao longo do tempo, e alguns procedimentos ainda são realizados, especialmente nos casos de tumores não-seminomatosos de baixo estágio. Atualmente, utiliza-se a LNRP com preservação dos nervos contralaterais ao testículo afetado, o que proporciona a preservação da ejaculação em cerca de 80% dos casos (Sheinfeld e Herr, 1998). Nos casos de ejaculação retrógrada, é possível obter espermatozoides da urina pós-ejaculação para utilização nas técnicas de reprodução assistida (Esteves et al. 2004), enquanto na aspermia, é possível tentar estimular o arco reflexo ejaculatório via vibroestimulação peniana ou diretamente o plexo pudendo via eletroejaculação (Esteves 2004). Nos casos de falha, recorre-se às técnicas invasivas para obtenção de espermatozoides diretamente do testículo ou do epidídimo (Esteves et al. 2004).

### **PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NOS PACIENTES UROLÓGICOS COM CÂNCER**

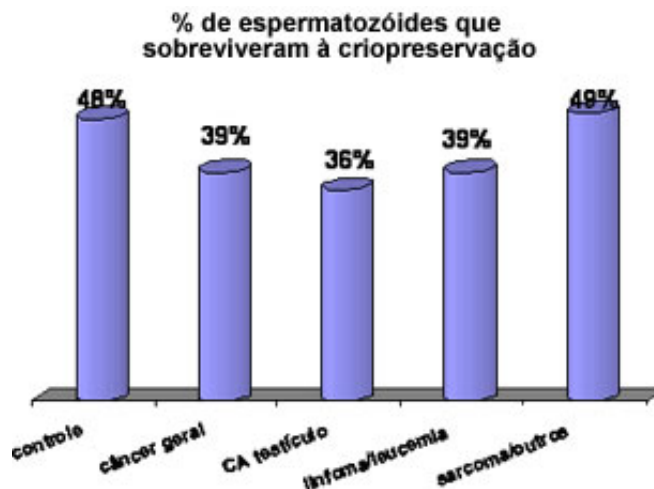
As técnicas existentes para a preservação da fertilidade incluem a supressão gonadal hormonal, a criopreservação de sêmen, a criopreservação de parênquima testicular obtido por biópsia ou hemicastração, e o subsequente enxerto testicular ou o transplante de células germinativas. Dentre elas, abordaremos aqui com maior detalhe a criopreservação de sêmen, pois é a técnica consagrada e utilizada rotineiramente na prática clínica. A supressão gonadal com hormônios ou análogos hormonais é considerada experimental e não parece oferecer resultados satisfatórios (Thomson et al. 2002a).

Por outro lado, a criopreservação de parênquima testicular e o subsequente enxerto (Honaramooz et al. 2004) ou o transplante de células germinativas (Ehmcke et al. 2006), embora muito recentes e ainda considerados experimentais, oferecem perspectivas promissoras para a preservação da fertilidade não só de adultos, mas especialmente de crianças e adolescentes (Tournaye et al. 2004). Os resultados experimentais destes estudos têm mostrado que a capacidade das células germinativas dar origem à espermatogênese completa é muito elevada, especialmente se células germinativas pré-puberais forem enxertadas ou transplantadas. O transplante de células germinativas merece especial atenção, pois permite resgatar a espermatogênese, e desta forma tem caráter curativo (Brook et al. 2001, van den Berg et al. 2006).

A criopreservação de sêmen tem sido utilizada há mais de 40 anos. O método mais utilizado, e que oferece os melhores resultados, é o congelamento em vapor de nitrogênio líquido e o armazenamento em nitrogênio líquido (Esteves et al. 2003). Os crioprotetores geralmente utilizados incluem gema de ovo, tampões e glicerol. O sêmen é congelado gradualmente até -79°C, sendo depois estocado no nitrogênio líquido a -196°C. Cerca de 25-50% dos espermatozoides móveis tornam-se imóveis após o descongelamento, e alterações no potencial fértil, como redução da integridade acrossômica (Esteves et al. 1998, 2000) e da membrana plasmática (Esteves et al. 1996), têm sido comumente observadas. Apesar disto, uma vez congelados, a vitalidade dos espermatozoides mantém-se constante mesmo após longos períodos de congelamento.

A magnitude dos efeitos adversos do processo de congelamento e descongelamento sobre os espermatozoides parece ocorrer de forma similar quando se comparam os homens férteis e os pacientes oncológicos (Agarwal e Said 2004). Neste subgrupo, parece não haver interferência do tipo de câncer na sobrevida espermática após o descongelamento, embora na nossa experiência os indivíduos com câncer de testículo sejam aqueles que apresentam resultados mais limitados (Feijó et al. 2005) (Figura 2). A qualidade do sêmen antes da criopreservação parece ser o fator mais importante para determinar o potencial de sobrevida após o descongelamento, sendo as amostras com baixa qualidade inicial, como no caso do câncer de testículo, as mais crio-sensíveis.

Figura 2. Sobrevida espermática de um grupo de homens com câncer e de indivíduos que iriam se submeter à vasectomia (controle) após o congelamento e descongelamento do sêmen.



Feijó CM, Verza Jr S, Esteves SC. Banco de sêmen para homens com câncer: 8 anos de experiência. *International Braz J Urol* 2005; 30, Suppl Special: 64.

A obtenção dos espermatozoides para a criopreservação geralmente é realizada por masturbação, embora possa ser realizada por meio de técnicas alternativas, como a vibroestimulação peniana e a eletroejaculação (Esteves 2004). Estes últimos podem ser particularmente úteis nos casos de adolescentes, embora a qualidade do sêmen obtido por tais técnicas seja geralmente inferior ao sêmen obtido por masturbação (Schmiegelow et al. 1998).

As limitações da criopreservação de sêmen, além daquelas relacionadas à impossibilidade ou dificuldade de obter sêmen de crianças e adolescentes, respectivamente, incluem a diminuição da qualidade seminal, muitas vezes observada no momento da criopreservação (Feijó et al. 2005). Tradicionalmente, é necessário que existam mais de 20 milhões de espermatozoides móveis após o descongelamento, para que as chances de gravidez, quando se utiliza a técnica de inseminação intrauterina, sejam adequadas, ou seja, ao redor de 20% por tentativa. Com os avanços nas técnicas de reprodução assistida, especialmente a injeção intracitoplasmática do espermatozoide (ICSI), tais parâmetros tornaram-se obsoletos, e resultados muito satisfatórios (ao redor de 40% de sucesso por tentativa) são obtidos utilizando-se amostras de sêmen com qualidade muito deprimida (Park et al. 2003).

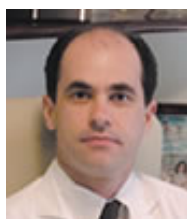
De qualquer forma, para otimizar as chances de sucesso em obter-se a gestação, recomenda-se que entre 3-6 amostras de sêmen sejam armazenadas, com intervalo entre elas de cerca de 2 dias. Assim, seria necessário um período de apenas 10 dias para que o processo de criopreservação se complete de forma adequada, o que representa, na grande maioria das vezes, um atraso insignificante no tratamento oncológico. Na nossa experiência, a maioria dos pacientes oncológicos procura o banco de sêmen na iminência do início da radio ou quimioterapia. Isto faz com que o tempo hábil para a coleta de múltiplas amostras seja limitado. O número médio de amostras criopreservadas por paciente oncológico no nosso serviço é de apenas 1,4 (Esteves, comunicação pessoal), o que pode limitar as opções reprodutivas futuras destes indivíduos. Estas limitações têm sido minimizadas, como mencionado, pelo avanço das técnicas de reprodução assistida. Além disto, o recongelamento de sêmen parece ser possível, podendo beneficiar aqueles indivíduos que criopreservaram apenas uma amostra, e cujo tratamento de reprodução assistida indicado tenha sido a ICSI. Nestes casos, poucos espermatozoides são utilizados e os excedentes podem ser recongelados para tentativas futuras de reprodução assistida (Verza Jr. e Esteves 2004). Em uma revisão envolvendo crianças a partir de sêmen criopreservado, observou-se que o processo de criopreservação é seguro e não aumenta o risco de

anomalias cromossômicas na prole (Sherman 1973). Neste estudo, as incidências de anomalia cromossômica e aborto foram, respectivamente, 1% e 13%, valores situados dentro da faixa comumente observada na população que concebe naturalmente. A criopreservação de sêmen é um método consagrado, simples, de baixo custo, e altamente efetivo para a preservação da fertilidade dos pacientes oncológicos. Apesar disto, pesquisas sugerem que a maioria dos oncologistas e urologistas não orienta, de forma sistemática, os seus pacientes com risco de ficarem inférteis acerca desta opção. Cerca de 48% dos oncologistas nunca mencionam a criopreservação de sêmen ou o fazem para menos de 25% dos homens sob risco (Schover et al. 2002). Aparentemente, poucos pacientes retornam ao banco de sêmen para utilizar os espécimes (cerca de 10%) (Magelssen et al. 2005). Porém, o tempo até a utilização pode ser muito longo, uma vez que a maioria dos pacientes possui entre 20-30 anos e são solteiros (83%) no momento da criopreservação (Feijó et al. 2005). Portanto, o tempo até o uso eventual do sêmen criopreservado pode ser maior do que 10 anos. Recentemente, o comitê de ética da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva publicou um parecer alertando os médicos sobre a responsabilidade destes orientarem os pacientes oncológicos sob risco reprodutivo, acerca das opções para a preservação da fertilidade (The Ethics Committee 2005). Com o aumento da prevalência de diversos tipos de câncer em todo o mundo, e devido à melhora do prognóstico terapêutico destas doenças, vem aumentando a demanda por tratamentos mais conservadores e por opções que possam preservar a fertilidade dos pacientes jovens. A comunidade médica deve continuar se esforçando para oferecer as informações e orientações para estes pacientes, pois a maioria dos sobreviventes do câncer, que estão na idade reprodutiva, considera muito importante a oportunidade de viver uma vida plena e de constituir uma família.

### CONCLUSÕES

A comunidade científica vem se preocupando em desenvolver opções para a preservação da fertilidade dos homens jovens com câncer. A comunidade médica, por outro lado, vem respondendo às necessidades destes indivíduos que se preocupam em preservar a fertilidade, e tem oferecido terapias cirúrgicas e oncológicas mais conservadoras. Entretanto, esforços adicionais são necessários para divulgar aos médicos assistentes e profissionais de saúde afins, as opções reprodutivas disponíveis para os pacientes com câncer. Especialistas em reprodução humana e urologistas têm se esforçado para aprimorar os protocolos para criopreservação do gameta masculino e para a manutenção da função testicular.

Os pacientes devem estar cientes das opções terapêuticas disponíveis e das formas para a preservação da fertilidade. A decisão informada e consciente é essencial, e a comunidade urológica deve se envolver neste processo de forma ética e responsável.



**Sandro Esteves**

Urologista, atual responsável pelo setor de infertilidade masculina do Departamento de Andrologia da Sociedade Brasileira de Urologia. Diretor da ANDROFERT, Centro de Referência para Reprodução Masculina, Campinas, São Paulo. Mestre pela UNICAMP e Doutor pela UNIFESP.

Ex-Fellow em Infertilidade Masculina e Andrologia da Fundação Cleveland Clinic, EUA.  
s.esteves@androfert.com.br

---

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agarwal A, Said TM. Implications of systemic malignancies on human fertility. *Reprod Biomed Online*. 2004;9:673-9.
- Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Patel S, Oyede AW, Ralph DJ. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod*. 2005;20:774-81.
- Brook PF, Radford JA, Shalet SM, Joyce AD, Gosden RG. Isolation of germ cells from human testicular tissue for low temperature storage and autotransplantation. *Fertil Steril*. 2001;75:269-74.
- Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, Steinhorn SC, Hassinger DD, Austin DF, Bragg K, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med*. 1987;317:1315-21.
- Chatterjee R, Haines GA, Perera DM, Goldstone A, Morris ID. Testicular and sperm DNA damage after treatment with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. *Hum Reprod*. 2000;15:762-6.
- Davies JM. Is testicular cancer incidence related to marital status? *Int J Cancer*. 1981;28:721-4.
- Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, Schoonjans F, Comhaire FH. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl*. 1996;17:699-707.
- Ehmcke J, Wistuba J, Schlatt S. Spermatogonial stem cells: questions, models and perspectives.

- Hum Reprod Update. 2006;12:275-82.
- Esteves SC, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Suitability of the hypo-osmotic swelling test for assessing the viability of cryopreserved sperm. *Fertil Steril*. 1996;66:798-804.
- Esteves SC, Sharma RK, Thomas, A.J., Jr., Agarwal, A. Effect of in vitro incubation on spontaneous acrosome reaction in fresh and cryopreserved human spermatozoa. *Int J Fertil Womens Med*. 1998;43:235-42.
- Esteves SC, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Improvement in motion characteristics and acrosome status in cryopreserved human spermatozoa by swim-up processing before freezing. *Hum Reprod*. 2000;15: 2173-9.
- Esteves SC, Spaine DM, Cedenho AP, Srougi M. Effects of the technique of cryopreservation and dilution/centrifugation after thawing on the motility and vitality of spermatozoa of oligoasthenozoospermic men. *International Braz J Urol*. 2003;29:133-40.
- Esteves SC, Catafesta E, Maciel MCA. Espermatozoides provenientes de técnicas alternativas. In: Mizrahi FE, Soares JB, Wonchokier R, Glina S. I Consenso Brasileiro de Embriologia em Medicina Reprodutiva. São Paulo: PRONÚCLEO, 1ª. ed., 2004, p.49-62.
- Esteves SC. Vibroestimulação peniana: uma alternativa simples e eficaz para homens com ausência de ejaculação que desejam ter filhos. *Urovirt*. 2004;8(4): <http://www.urovirt.org.br/show.php?tipos=andrologia>
- Esteves SC, comunicação pessoal.
- Feijó CM, Verza Jr S, Esteves SC. Banco de sêmen para homens com câncer: 8 anos de experiência. *International Braz J Urol*. 2005;30, Suppl Special:64.
- Ferreira U, Netto Junior NR, Esteves SC, Rivero MA, Schirren C. Comparative study of the fertility potential of men with only one testis. *Scand J Urol Nephrol*. 1991;25:255-9.
- Gordon W Jr, Siegmund K, Stanisc TH. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWOG-8711). *Southwest Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:83-94.
- Hawkins MM, Smith RA, Curtice LJ. Childhood cancer survivors and their offspring studied through a postal survey of general practitioners: preliminary results. *J R Coll Gen Pract*. 1988;38:102-5.
- Honaramooz, A, Li MW, Penedo MC, Meyers S, Dobrinski I. Accelerated maturation of primate testis by xenografting into mice. *Biol Reprod*. 2004;70:1500-3.
- Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, Bujan L, Thonneau P. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer*. 2004;100:732-7.
- Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, Wingo PA, Howe HL, Anderson RN, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer*. 2004;101:3-27.
- Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997;15:239-45.
- Magelssen H, Haugen TB, von Düring V, Melve KK, Sandstad B, Fossa SD. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? *Eur Urol*. 2005;48:779-85.
- Meistrich ML, Van Beek MEAB. Radiation sensitivity of the human testis. *Adv Radiat Biol*. 1990;14:227-68.
- Meistrich ML, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshultz LI. Gonadal Dysfunction, in DeVita VT, Heilman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.2560-74.
- Meistrich ML, Byrne J. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer treated with potentially mutagenic therapies. *Am J Hum Genet*. 2002;70:1069-71.
- Park YS, Lee SH, Song SJ, Jun JH, Koong MK, Seo JT. Influence of motility on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection with fresh vs. frozen testicular sperm from men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2003;80:526-30.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Disponível no sítio: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/).
- Shalet SM, Tsatsoulis A, Whitehead E, Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J Endocrinol*. 1989;120:161-5.
- Sheinfeld J, Herr H. Role of surgery in management of germ-cell tumors. *Semin Oncol*. 1998;25:203-9.
- Sherman JK. Synopsis of the use of frozen human semen since 1964: state of the art of human semen banking. *Fertil Steril*. 1973;24:397-412.
- Schmiegelow ML, Sommer P, Carlsen E, Sonksen JO, Schmiegelow K, Muller JR. Penile vibratory stimulation and electroejaculation before anticancer therapy in two pubertal boys. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20:429-30.
- Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20:1890-7.
- Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD. Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:211-28.
- Thachil JV, Jewett MA, Rider WD. The effects of cancer and cancer therapy on male fertility. *J Urol*. 1981;126:141-5.
- The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005;83:1622-8.
- Thomas C, Cans C, Pelletier R, De Robertis C, Hazzouri M, Sele B, Rousseaux S, Hennebicq S. No long-term increase in sperm aneuploidy rates after anticancer therapy: sperm fluorescence in situ hybridization analysis in 26 patients treated for testicular cancer or lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:6535-43.
- Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WHB. Late reproductive sequelae following treatments of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002a; 16: 311-334.
- Thomson AB, Anderson RA, Irvine DS, Kelnar CJ, Sharpe RM, Wallace WH. Investigation of suppression of the hypothalamic-pituitary axis to restore spermatogenesis in azoospermic men treated for childhood cancer. *Hum Reprod*. 2002b;17:1715-23.
- Tournay e H, Goossens E, Verheyen G, Frederickx V, De Block G, Devroey P, Van Steirteghem A. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future





prospects. Hum Reprod Update. 2004;10:525-32.


van den Berg H, Repping S, van der Veen F. Parental desire and acceptability of spermatogonial stem cell cryopreservation in boys with cancer. Hum Reprod. 2006; [Epub ahead of print].

Verza Jr S, Esteves SC. Feasibility of refreezing human spermatozoa through the technique of liquid nitrogen vapor. International Braz J Urol. 2004;30:487-93.

Witten FR, O'Brien DP 3rd, Sewell CW, Wheatley JK. Bilateral clear cell papillary cystadenoma of the epididymides presenting as infertility: an early manifestation of von Hippel-Lindau's syndrome. J Urol. 1985;133:1062-4.

topo 

volta 

Desenvolvido por:  EstiloWeb