

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO GONADAL EM
PACIENTES DO SEXO MASCULINO, SUBMETIDOS
A TRATAMENTO ONCOLÓGICO NA INFÂNCIA**

MARIA DE FÁTIMA VALENTE RIZZO

**Tese de Doutorado apresentada à Fundação
Antônio Prudente para a obtenção do Grau de
Doutor em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Luiz Fernando Lopes

São Paulo

2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Rizzo, Maria de Fátima Valente

Avaliação da função gonadal em pacientes do sexo masculino, submetidos a tratamento oncológico na infância / Maria de Fátima Valente Rizzo. – São Paulo, 2008.

88p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Luiz Fernando Lopes.

Descritores: 1. TESTÍCULOS/ efeitos de drogas. 2. AZOOSPERMIA
3. TESTOSTERONA / efeitos de drogas. 4. FSH (hormônio folículo estimulante). 5. LH (hormônio luteinizante). 6. QUIMIOTERAPIA. 7. RADIOTERAPIA. 8. CANCER.

DEDICATÓRIA

Ao meu marido

Emildo, por estar comigo ao longo do caminho das nossas vidas

À minha filha Carolina, que seguiu meus passos e minha paixão

Ao meu filho Fábio, que me deu um grande presente: minha neta Luísa

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Lopes, que proporcionou a realização desta tese, por toda orientação e todo o apoio dado nas horas de maior desespero, entre algumas lágrimas e muitas risadas.

À Dra. Karina B. Ribeiro, por ter confeccionado toda a análise estatística, aqui e lá longe, sempre disponível para ajudar.

À Dra. Caterina Koutras, amiga inseparável de tantos anos, parceira de plantões, que escutava pacientemente minhas lamúrias.

À Dra. Melina Haber Formaro, que apesar de estar do outro lado do mundo, está sempre tão perto.

À Dra. Eliana Maria Monteiro Caran, por ser uma grande amiga e sempre minha mestra.

Ao Dr. Neviçolino Carvalho, pelo grande amigo e companheiro que se tornou.

À Dra. Célia Beatriz Gianotti Antoneli, por ser a mão amparadora e pela confiança depositada em mim em todos os momentos.

À Dra. Melissa Hudson, pelo incentivo à realização deste trabalho.

À todos os colegas do GEPETTO, que me acolheram com carinho extremo e que me ajudaram de certa forma a realizar este trabalho. À Ivy, Patrícia, Júlio, Virgínia, Taís, Gilda e Carlos, muito obrigada pela amizade.

À Sra. Suely Francisco pela competência e profissionalismo na formatação deste trabalho.

À Pós-graduação da Fundação Antônio Prudente no nome do Dr. Luiz Fernando Lima Reis, da Sra. Ana Maria A. Kuninari e da Srta. Luciana Pitombeira, pela oportunidade que confere aos pós-graduandos de terem um ensino de excelência

Ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME), principalmente à Sra. Irde Contesini e principalmente ao Luis, pela ajuda nos prontuários.

Aos pacientes, porque sem eles este trabalho não teria sentido.

RESUMO

Rizzo MFV. **Avaliação da função gonadal em pacientes do sexo masculino, submetidos a tratamento oncológico na infância.** São Paulo; 2008. [Tese de Doutorado-Fundação Antonio Prudente].

INTRODUÇÃO: À medida que aumenta o número de adultos que sobrevivem ao tratamento do câncer infantil, observa-se a presença de efeitos tardios decorrentes do tratamento. A disfunção gonadal é um dos efeitos tardios indesejáveis, decorrente do tratamento oncológico. **OBJETIVO:** Avaliar a função gonadal nos pacientes submetidos à diferentes esquemas de tratamento na infância e identificar os fatores de risco para disfunção gonadal neste grupo. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Foram avaliados 151 pacientes, que fazem parte do GEPETTO (Grupo de Estudos Pediátricos dos Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico) fora de tratamento há mais de 8 anos, que deram entrada no Hospital A.C. Camargo entre 1966 a 1994. A idade ao diagnóstico variou de 0,3 a 18,6 anos, com média de 6,9 anos; 114 (75,5%) pacientes eram pré-púberes (<10 anos) e 37 (24,5%) eram púberes e avaliados após um tempo médio de 14 anos. Esses pacientes foram divididos em 3 grupos e realizadas dosagens séricas de FSH, LH e testosterona total, espermograma e mensuração de volume testicular: grupo A (alterações no mínimo em uma variável: FSH, LH, testosterona total, volume testicular e azoospermia); grupo B (alteração no FSH e/ou azoospermia) e grupo C (alteração nas dosagens séricas de LH e/ou testosterona total). **RESULTADOS:** Azoospermia foi observada em 43 pacientes. As dosagens séricas mostraram 36 pacientes com FSH alterada, 26 com testosterona total anormal e 18 com LH alterado. A análise univariada mostrou que nos três grupos a Rxt testicular teve significância entre o grupo com exames normais versus grupos com exames alterados ($p < 0,001$), a mostarda e procarbazida, tanto no grupo A e B apresentaram $p < 0,001$ e no grupo C a daunorrubicina

mostrou significância. O estudo da regressão logística observou que a procarbazina (OR=7,7 para o grupo B e 10,3 para o grupo A), etoposide (OR=3,9 para o grupo A), doxorubicina (OR=1,9 para o grupo C) e a Rxt testicular (OR=38 para o grupo C), tiveram impacto na disfunção gonadal.

CONCLUSÕES: Os pacientes tratados na infância com regimes combinados de quimioterapia e/ou radioterapia apresentaram evidências de dano gonadal, com a presença de FSH alterado e/ou azoospermia e/ou volume testicular diminuído, sugerindo importante dano ao epitélio germinativo.

SUMMARY

Rizzo MFV. **[Evaluation of the male gonadal function submitted to treatment in the childhood cancer]**. São Paulo; 2008. [Tese de Doutorado-Fundação Antonio Prudente].

INTRODUCTION: As far as a majority of children with malignant diseases are cured, the late effects of the treatment are of major importance. The gonadal dysfunction is one of the undesirable late effects due to the treatment. **OBJECTIVES:** To evaluate the male gonadal function, submitted to treatment in the childhood and to identify the risk factors for gonadal dysfunction in this group. **PATIENTS AND METHODS:** Semen quality, hormonal status and testicular volume were evaluated in 151 patients treated from 1966 to 1994 in the A.C. Camargo Hospital. The age at diagnosis varied from 0.3 to 18.6 years old, with medium age 6.9 years; 114 (75.50%) patients were prepubertal (< 10 years) and 37 (24.50%) were pubertal. They were reevaluated after a long period off (median of 14 years). The patients were separated in groups: group A (alterations at least in a variable: FSH, LH, testosterone, testicular volume and azoospermia), group B (increased FSH values and/or azoospermia) and group C (increased LH and/or testosterone values). **RESULTS:** Azoospermia was observed in 43 patients. Serum levels showed 36 patients with increased FSH values, 26 patients with abnormal total testosterone and 18 patient with increased LH values The testicular radiation was significant in three groups when compared the normal patients' results versus abnormal ones ($p < 0.001$). Nitrogen mustard and especially procarbazine were highly significant in group A and B ($p < 0.001$), and daunorubicin ($p < 0.001$) in group C. Logistic regression was observed that procarbazine showed the OR=7.7 for group B and OR= 10.3 for group A), etoposide (OR=3.9 for group A), doxorubicina (OR=1.9 for group C), and testicular radiation (OR=38 for group C), were associated with impact in the gonadal dysfunction. **CONCLUSIONS:** The patients treated in the childhood

with combined chemotherapy and/or radiotherapy presented evidences of gonadal, damage with increased FSH and/or azoospermia and/or reduction of testicular size, suggesting important damage to the germinal epithelium.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição dos 151 pacientes em relação à dosagem sérica de FSH.....	44
Figura 2	Distribuição dos 147 pacientes em relação à dosagem sérica de LH.....	44
Figura 3	Distribuição dos 148 pacientes em relação a dosagem sérica de testosterona total (TT=testosterona total).....	44
Figura 4	Distribuição dos 121 pacientes com relação ao número de espermatozoides encontrados no espermograma.....	47
Figura 5	Volume testicular mensurado nos pacientes, durante o exame físico, realizado na consulta no GEPETTO.....	48
Figura 6	Distribuição das alterações encontradas nos três grupos estudados, em relação às neoplasias.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das drogas usadas por 145 pacientes.....	41
Tabela 2	Relação das dosagens séricas de gonadotrofinas e testosterona no grupo estudado.....	43
Tabela 3	Descrição dos 26 pacientes com valores de testosterona total anormal de acordo com o diagnóstico, tratamento, nível de FSH e status do espermograma.....	45
Tabela 4	Distribuição dos 18 pacientes com valores de LH anormais, de acordo com o diagnóstico, tratamento, nível de FSH e status do espermograma.....	46
Tabela 5	Perfil dos espermogramas colhidos dos pacientes do estudo...	47
Tabela 6	Correlação entre os grupos A, B, C e idade ao diagnóstico.....	49
Tabela 7	Correlação entre 107 pacientes segundo a associação entre radioterapia de craniana, abdominal e testicular e FSH, LH, Testosterona, volume testicular e azoospermia (Grupo A).....	50
Tabela 8	Distribuição dos 130 pacientes segundo associação entre Radioterapia craniana, abdominal e testicular e alterações de FSH azoospermia (Grupo B).....	51
Tabela 9	Distribuição dos 146 pacientes segundo associação entre radioterapia craniana, abdominal e testicular e alterações de LH e testosterona total (Grupo C).....	52
Tabela 10	Distribuição dos 107 pacientes segundo a associação entre agente quimioterápico: mostarda, procarbazina, doxorubicina, vincristina, Mtx e FSH, LH, Testosterona, volume testicular e azoospermia (GrupoA).....	53

Tabela 11	Distribuição dos 130 pacientes segundo associação entre mostarda, procarbazina, doxorubicina, bleomicina, aracetyn e FSH alterado e azoospermia (Grupo B).....	54
Tabela 12	Distribuição dos 146 pacientes segundo associação entre ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina, dacarbazina, aracetyn, Mtxit e LH e testosterona total (Grupo C).....	55
Tabela 13	Fatores preditivos para disfunção gonadal em relação aos grupos estudados.....	56

LISTA DE ABREVIATURAS

ABVD	adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina
BCNU	(bis-cloroetil nitrosuréia) carmustina
CCG	Children Cancer Group
CCNU	(cloroetil-ciclohexil nitrosuréia) lomustina
CDDP	(cis-diaminodicloroplatimum) cisplatina
COPP	Ciclofosfamida, oncovin, prednisona, procarbazina
Ctx	ciclofosfamida
DH	doença de Hodgkin
FSH	hormônio foliculilo-estimulante
GEPETTO	Grupo de Estudos Pediátricos sobre os Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico
GnRH	hormônio liberador de gonadotrofina
Histioc	Histiocitose
HHG	eixo hipotálamo-hipófise-gônadas
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IT	intratecal
LH	hormônio luteinizante
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MOPP	mostarda, oncovin, prednisona, procarbazina
MTX	methotrexate
MVPP	mostarda, vinblastina, prednisona, procarbazina
NB	neuroblastoma
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPPA	oncovin, procarbazina, prednisona, adriamicina
OR	“Odds Ratio”/razão de chance
OS	osteossarcoma
Qt	quimioterapia
RB	retinoblastoma

RMS	rabdomiossarcoma
Rxt	radioterapia
Rxtc	radioterapia craniana
Rxtt	radioterapia testicular
SE	sarcoma de Ewing
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	"Statistical Package for the Social Sciences"
TCG	tumor de células germinativas
TMO	transplante de medula óssea
TW	tumor de Wilms
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo

INDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Considerações gerais	1
1.1.1	Espermatogênese	4
1.1.2	Disfunção gonadal	8
1.2	Neoplasias na infância	11
1.2.1	Considerações gerais	11
1.2.2	Leucemia Linfóide Aguda	12
1.2.3	Tumores de Sistema Nervoso Central	14
1.2.4	Linfomas	16
1.3	Tratamento	20
1.3.1	Quimioterapia	20
1.3.2	Radioterapia	27
1.3.3	Cirurgia	32
2	OBJETIVOS	36
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
3.1	Casuística e seleção dos pacientes	37
3.1.1	Crítérios de elegibilidade	37
3.1.2	Crítérios de exclusão	37
3.2	Métodos	38
3.3	Análise estatística	42
4	RESULTADOS	43
4.1	Dosagens séricas de FSH, LH e Testosteronas	43
4.1.1	Resultados dos espermogramas	46
4.1.2	Volume testicular	48
4.2	Análise estatística univariada	49
4.2.1	Idade ao diagnóstico	49

4.2.2	Tratamento radioterápico	50
4.2.3	Tratamento quimioterápico	53
4.3	Análise estatística multivariada	56
5	DISCUSSÃO	57
6	CONCLUSÕES	72
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

ANEXOS

Anexo 1 Ficha da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 Consentimento livre e esclarecido

Anexo 3 Apresentação do GEPETTO

Anexo 4 Ficha do GEPETTO

Anexo 5 Ficha com as variáveis utilizadas no programa SPSS

Anexo 6 Resultados obtidos no estudo não listados no item 4

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Avanços no diagnóstico, tratamento e melhora nas terapias de suporte têm contribuído para aumentar a cura das neoplasias pediátricas. Na década de 90, foi estimado que mais de 70% das crianças com menos de 15 anos de idade, com diagnóstico de uma neoplasia maligna sobreviveriam, e estatísticas projetadas mostram que em 2010, um em 250 adultos jovens serão sobreviventes de câncer na infância (OEFFINGER et al. 1988; KEONAN 2001).

Com o aumento de sobrevida de crianças e adultos jovens tratados de câncer, os controles dos efeitos colaterais agudos ou à longo prazo tornam-se cada vez mais importantes. As implicações da citotoxicidade do tratamento oncológico devem ser consideradas, quando assuntos como sexualidade, fertilidade ou infertilidade estão em questão.

A maioria dos estudos que examinam estes fatos é retrospectivo e os problemas são freqüentemente multifatoriais, relacionados à doença, ao tratamento, à evolução, havendo necessidade de avaliações prospectivas para realmente ter-se dados de impacto de terapia na qualidade de vida dos sobreviventes (LEVITT 1998).

A qualidade de vida envolve uma intersecção entre os fatores físicos, mentais e espirituais. Os termos qualidade de sobrevida e qualidade de

vida são difíceis de definir, pois ambos são fenômenos subjetivos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu, em 1948, saúde como “um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade”, sendo assim o conceito de saúde se mescla com qualidade de vida através da perspectiva do sobrevivente de câncer (JENNEY e LEVITT 2002).

Muitos desses sobreviventes se adaptam muito bem aos efeitos tardios da terapia recebida. A frequência e gravidade dos efeitos tardios após o tratamento de câncer na infância são variadas. Inúmeros estudos têm determinado os graus de gravidade dos efeitos tardios, tais como: cardiotoxicidade mostrando que pelo menos 50% dos sobreviventes que receberam drogas antracíclicas, apresentam algum grau de disfunção cardíaca; doenças pulmonares e segunda neoplasia relacionadas com o tratamento; alterações endócrinas, como obesidade, quando esses pacientes receberam radioterapia (Rxt) craniana, ou alterações crânio-faciais, como evidencia o estudo de PINTO (2005) que avaliou 90 pacientes, com LLA na infância e tratados há no mínimo oito anos, observando várias alterações dentofaciais, tais como alterações na cor, relacionadas com a idade na época da Rxt e a dose de Rxt total recebida; hipoplasia, relacionada com a idade ao diagnóstico e a época da Rxt; hipodontia e microdentes, devido a idade ao diagnóstico. A oncoterapia contemporânea em crianças e adolescentes é fator de risco para o crescimento e desenvolvimento dentofacial. Os dados obtidos no estudo demonstram a importância e a necessidade de acompanhamento

odontológico desta população. Deve-se estabelecer um protocolo de acompanhamento especializado para saúde bucal e conseqüente melhora da qualidade de vida dos sobreviventes de leucemias na infância. Dificuldades de aprendizado, quando receberam methotrexate (MTX) intratecal; e problemas psicológicos, como no estudo de COSTA (2005) que avaliou 278 pacientes com no mínimo 5 anos fora de tratamento, sem evidência de doença. Foram aplicados questionários de qualidade de vida, impacto do evento, ajustamento social e comportamento de risco. Os resultados mostraram que os diagnósticos estão associados aos níveis de qualidade de vida, que há repercussão no funcionamento social e em relação a níveis de ansiedade e também foi encontrada sintomatologia clínica para estresse pós-traumático. Esses dados sugerem que o estresse pós-traumático relacionado ao câncer, ansiedade, funcionamento e qualidade de vida estão associados aos diferentes tipos de neoplasias, assim como dificuldades múltiplas, advindas de cirurgias mutiladoras (GREEN 2002).

Em 1992, HEROLD e ROETZHEIM classificaram o sobrevivente de câncer em fases: *sobrevida aguda*, quando o paciente recebe o diagnóstico de câncer e inicia o tratamento; *sobrevida prorrogada*, quando termina o tratamento e há o equivalente à remissão e a *sobrevida permanente*, que corresponde à cura; contudo, a cura é multidimensional (biopsicosocial), não sendo momento temporal e sim avaliações de fases pregressas.

O sobrevivente do câncer pode ter limitações físicas em função do

tratamento e danos psicológicos apesar do tratamento. O estudo dos efeitos tardios e programas designados a monitorar as crianças durante o processo de desenvolvimento após o tratamento de câncer, está crescendo dentro da oncologia pediátrica (SCHWARTZ 1995).

1.1.1 Espermatogênese

Na puberdade a reprodução torna-se possível, embora o termo seja algumas vezes usado para descrever eventos pré-puberais, como crescimento de pêlos axilares, pubianos e crescimento genital. Durante os anos que precedem a adolescência, as quantidades de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) são baixas, entretanto na adolescência, quantidades aumentadas de andrógenos induzem ao crescimento de pêlos axilares e pubianos, à distribuição de gordura, ao crescimento linear e maturação óssea (VILLEE 1976).

O testículo humano é produtor de hormônios esteróides e espermatozóides, sendo composto de três tipos celulares: células germinativas, formadoras de espermatozóides; células de Sertoli, onde se produz a inibina e células de Leydig, responsável pela síntese de testosterona. Estas três células se dispõem em dois compartimentos funcionais: células germinativas e células de Sertoli formando os túbulos seminíferos, onde acontece a espermatogênese e as células de Leydig, localizadas no tecido intersticial entre os túbulos seminíferos, com um número aproximado de 700 milhões de células, responsáveis pela produção de testosterona.

A regulação hormonal da espermatogênese é iniciada em nível de hipotálamo, que libera, em pulsos, o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Este hormônio então regula a secreção pulsátil dos hormônios da hipófise anterior, sendo o FSH e LH (SKLAR 1999), os quais regulam a secreção do hormônio testicular, através de complexos mecanismos.

A testosterona e o LH são primariamente responsáveis pela manutenção e o FSH é necessário para iniciar e sustentar a espermatogênese no início da puberdade. Especificamente o LH estimula as células de Leydig a converter o colesterol em testosterona dentro do testículo. O FSH induz as células de Sertoli a formar a proteína ligada ao andrógeno, que pode auxiliar o movimento da testosterona para a luz dos túbulos seminíferos e do epidídimo. O FSH também induz as células de Sertoli a converter a testosterona para 5α -dihidrotestosterona, uma forma mais ativa da testosterona (PUSCHECK 2004).

Na espermatogênese normal, um inibidor do FSH (inibina) é produzido pelos testículos em sistema de “feed-back”, e quando a espermatogênese está prejudicada, a inibina deixa de ser produzida, ocorrendo assim à elevação dos níveis séricos de FSH. Este achado sugere que os túbulos seminíferos podem ser o local de reformulação da secreção inibitória de FSH. Desta forma, elevações dos níveis séricos de FSH podem servir de marcadores de danos testiculares (SCHILSKY et al. 1980; AUBIER et al. 1989; MACKIE et al. 1996).

SCHAMBERGER et al. (1981), estudaram 26 pacientes do sexo masculino, com idade ao diagnóstico entre 16 e 63 anos, sendo 4 pacientes

com menos de 18 anos, portadores de sarcomas de partes moles (12 pacientes com sarcomas de extremidades) que receberam tratamento quimioterápico em altas doses, com ou sem Rxt. Realizadas dosagens séricas de FSH, LH e testosterona e análise do espermograma antes de iniciar o tratamento. A função testicular era normal em 5/17 pacientes que receberam quimioterapia e quimioterapia mais Rxt, porém apresentaram alterações nos níveis de FSH, com aumento de até quatro vezes o seu valor normal, durante o tratamento, com retorno à normalidade entre seis a 21 meses.

SHALET et al. (1985) estudaram um grupo de 11 pacientes do sexo masculino, (sete pacientes pré-púberais e quatro pacientes púberes) previamente tratados com regime para LLA (vincristina, prednisona, methotrexate, 6-mercaptopurina em todos os casos , associado ciclofosfamida em cinco casos) e posterior radioterapia por recaída testicular. O estudo mostrou que os sete pacientes pré-púberes, após seguimento de um a cinco anos, mostravam evidente falência das células de Leydig, não apresentando desenvolvimento puberal conforme os critérios de Tanner. Os pacientes apresentavam anormalidades na secreção das gonadotrofinas e 6/7 pacientes não responderam à estimulação da gonadotrofina coriônica humana (HCG) evidenciando que a radioterapia direta sobre os testículos associada à quimioterapia, principalmente agentes alquilantes, leva a danos testiculares de ordem funcional. Os pacientes púberes também apresentavam evidências de disfunção das células de Leydig, porém, três quartos dos pacientes

apresentaram aumento da testosterona após estimulação com HCG, levando os autores a acreditarem que as células de Leydig do testículo puberal são menos vulneráveis à radiação do que os testículos pré-puberais. Estudos realizados em camundongos validam esta hipótese (LU e MEISTRICH 1979).

BLATT et al. (1981) observaram pacientes com LLA, tratados com vincristina, prednisona, methotrexate e mercaptopurina durante a fase puberal, que apresentaram função testicular normal, com gonadotrofinas e testosterona normais, mostrando a baixa toxicidade dessas drogas na função gonadal.

BAR-SHIRA et al. (2004) avaliaram um paciente do sexo masculino com 31 anos, que tinha recebido quimioterapia para Linfoma não-Hodgkin (LNH) aos 13 anos. Foi realizada biópsia testicular para observação da recuperação de sêmen e possível preparação da injeção intracitoplasmática (ICSI), porém ao serem realizadas técnicas imunohistoquímicas no tecido testicular, houve positividade para marcadores de citoqueratina para células de Sertoli imaturas (CK-18 e D2-40). Foi observado que uma fração das células de Sertoli nos túbulos atróficos deste paciente reexpressavam a proteína CK-18, que é normalmente ausente após a puberdade, mas não o antígeno D2-40, cuja perda de expressão na puberdade marca um passo irreversível na maturação das células de Sertoli. A conclusão foi que uma fração das células de Sertoli deste paciente inicialmente progrediu para a total maturação na puberdade e reverteu para o estado de desdiferenciação marcada pela reexpressão do CK-18 como uma consequência da

quimioterapia. Esta inativação das células de Sertoli causada pela citotoxicidade das drogas quimioterápicas pode ter contribuído para a parada da espermatogênese e conseqüente infertilidade.

O aumento de pacientes sobreviventes ao câncer e a sua terapia oferece área de interesse para estudos de alterações psicológicas e de ordem médica (MORRIS-JONES 1991; LEVITT 1998).

A qualidade de vida do paciente curado de câncer pode estar comprometida, se sua fertilidade foi alterada pela terapia, contudo, questões sobre sexualidade e fertilidade continuam sendo de difícil abordagem, principalmente no momento do diagnóstico, em que, por exemplo, a coleta do sêmen deveria ser indicada e este sêmen ser criopreservado por longo período de tempo, antes de iniciar a terapia antineoplásica.

1.1.2 Disfunção Gonadal

Embora uma variedade de estudos tente documentar a prevalência da disfunção gonadal com eventual desfecho para a infertilidade, isto é, a incapacidade de conceber ou gerar filhos em um ano de tentativas, posterior ao tratamento de câncer, poucas informações têm sido avaliáveis referente ao impacto emocional que possa ocasionar. A disfunção gonadal ou infertilidade propriamente dita é um dano adicional aos danos ocasionados pelo câncer, criando uma dose dupla de estresse emocional, assim, os pacientes com câncer preocupam-se menos com a fertilidade, porque seu significado é menor em relação ao sobreviver ou não têm o real conhecimento desse evento? (SCHOVER et al. 1999).

No caso de adolescentes, o problema é freqüentemente sobreviver ao presente, sendo o futuro algo longínquo (BARR 1999), porque a adolescência é um tempo na vida quando saúde e vigor prevalecem e o câncer talvez seja o maior desafio que o adolescente tenha que enfrentar, modificando ou antecipando aquisições que deveriam vir naturalmente (TEBBI et al. 1984) e nesse período de vida, os sobreviventes adolescentes e adultos jovens têm toda uma história pregressa que influi na sua formação de identidade, relação familiar, escolaridade, independência social e econômica, estabilização emocional, auto-estima, sexualidade, fertilidade e o bem estar de seus descendentes (KEONAN 2001).

Estas situações têm sido negligenciadas pelos médicos (BLEYER 2001), entretanto, a população que sobrevive ao câncer infantil deve ter a oportunidade de conhecer seus efeitos, ter acesso ao tratamento e a qualquer tipo de detecção e prevenção dos efeitos tardios e as estratégias para minimizar esses efeitos (ROBINSON 2001).

BYRNE et al. (1987) realizaram um estudo de coorte, retrospectivo, comparativo de 1232 sobreviventes de câncer na infância (595 pacientes do sexo masculino e 637 do sexo feminino), no período de 1945 a 1975, com 2253 irmãos controle. Este estudo evidenciou que os pacientes do sexo masculino tiveram uma diminuição da fertilidade em 60% em relação à fertilidade das pacientes do sexo feminino, apesar desses pacientes terem recebido os mesmos agentes tóxicos, com ou sem radioterapia associada, abaixo do diafragma. Outra evidência deste estudo foi que as pacientes do sexo feminino, tiveram sua fertilidade diminuída em relação aos seus

irmãos controles. A fertilidade desses pacientes variou de acordo com o sexo, local do câncer e tipo de tratamento, levando os autores a sugerirem aconselhamento dos sobreviventes sobre as conseqüências da doença e de seu tratamento, corroborando com que ROBINSON (2001) postula.

Em 1992, MEADOWS et al. publicaram um estudo multicêntrico realizado na Pensilvânia, com 400 crianças com diagnóstico confirmado de doença maligna, tratadas de 1970 a 1982, em remissão clínica da doença há cinco anos e fora de tratamento há pelo menos dois anos. Este grupo consistia de 318 crianças com mais de dois anos de idade e em 93 crianças com menos de dois anos de idade ao diagnóstico. No primeiro grupo, 224 pacientes apresentavam leucemia linfóide aguda (LLA), 37 pacientes com sarcomas de partes moles e 47 pacientes com tumor de Wilms. Além das avaliações músculo-esqueléticas, função cardíaca, dificuldades de aprendizado e eventual aparecimento de segunda neoplasia, avaliou-se a função endócrina dessas crianças. No grupo das crianças com sarcomas 7/37 meninas apresentaram falência ovariana, sendo 4/7 apresentando baixa estatura e 3/7 evidenciando hipotireoidismo. No grupo dos pacientes portadores de LLA, três meninas apresentaram falência ovariana e 11 meninos estavam estéreis (esses pacientes também haviam recebido radioterapia testicular). Não foi possível avaliar a função gonadal nos pacientes abaixo de dois anos. Será necessário um seguimento de, no mínimo, 10 a 20 anos para a obtenção de informações mais contundentes de disfunção gonadal desses pacientes.

Todos esses dados sugerem fortemente que, o conhecimento da fase relativa à puberdade em que os pacientes se encontram, pode ser um auxílio na escolha do tratamento. Desta forma, conhecer os efeitos das drogas que afetam a função gonadal, pode ser um novo dado para utilizar ou não os protetores gonadais (há estudos controversos sobre o assunto).

Vários trabalhos na literatura avaliam a função gonadal dos pacientes tratados de câncer na infância através de parâmetros como FSH, LH e testosterona, evidenciando o grau de lesão das células de Leydig e células de Sertoli, (AUBIER et al. 1989; SKLAR 1999, HUDDART et al. 2005), que se refletem na produção propriamente dita dos espermatozoides. Sendo assim o espermograma (SHERINS et al. 1973; BOTCHAN et al. 1997; SHUSTERMAN 2000) pode ser parâmetro de recuperação da espermatogênese e o volume testicular (LIVESEY e BROOK 1988; MUSTIELES et al. 1995) que pode estar abaixo da medida normal, pelo não desenvolvimento ou comprometimento devido a quimioterapia ou pela ação direta da radioterapia.

1.2 NEOPLASIAS PEDIÁTRICAS

1.2.1 Considerações Gerais

As doenças neoplásicas perfazem 1 a 4% de todas as doenças na faixa pediátrica, apesar de sua porcentagem ser pequena, a doença representa a 3ª causa de morte infantil no Brasil. Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimam que no Brasil, a cada ano haja mais ou

menos 500.000 casos novos de câncer, sendo assim, teremos de 4.700 a 19.000 casos/ano na faixa pediátrica, com uma sobrevida global em 5 anos de 70%, posterior ao tratamento oncológico. As neoplasias pediátricas se dividem igualmente no mundo, onde 25% dos casos são leucoses, 20% casos de tumores cerebrais, linfomas com 15%, neuroblastoma 7%, tumor de Wilms 6% e os demais tipos (Ministério da Saúde 2007).

1.2.2 Leucemia Linfóide Aguda

A Leucemia Linfóide Aguda é a doença maligna mais comum na infância, sendo 85% de todas as leucemias diagnosticadas. A incidência de LLA na infância é de 1/25.000/ano nos EUA, em crianças abaixo de 15 anos de idade, com pico de acometimento entre 3 e 4 anos (MARGOLIN e POPLACK 1997). As leucemias agudas caracterizam-se por transformação maligna de uma única célula progenitora que tem a capacidade de se expandir incontrolavelmente. Os eventos desta transformação são complexos e multifatoriais. O tratamento é basicamente quimioterápico, com diferentes tipos de drogas em fases diferentes de tratamento, como indução, consolidação e manutenção.

O prognóstico de leucemias na infância, especialmente LLA, tem sido drasticamente melhorado nos últimos trinta anos. Com o aumento de sobrevida, mais crianças estão entrando na adolescência e tornando-se adultos. A importância da qualidade de vida nesses pacientes, tem sido discutida (FEENY et al. 1999) e avaliações dos efeitos tardios, em função das drogas usadas durante o tratamento estão sendo priorizadas cada vez

mais. Esses efeitos tardios incluem: disfunções do sistema nervoso central e sistema hepático, assim como alterações no padrão de crescimento e função gonadal (COSTABILE 1993; HUMPL et al. 1999).

A maioria dos estudos mostra que agentes antileucêmicos preservam a função gonadal das mulheres, enquanto as gônadas masculinas sofrem ações variadas dessas mesmas drogas (WALLACE et al. 1991).

LENDON et al. (1978) estudaram 44 pacientes jovens do sexo masculino tratados por LLA e encontraram uma significativa redução das células germinativas e “déficit” dos hormônios sexuais, relacionados ao uso da CTX e Ara-C (citosina arabinoside). Os autores também especularam se L-asparaginase não seria responsável pela redução dos hormônios sexuais.

BLATT et al. (1981) estudaram 14 pacientes jovens do sexo masculino com LLA, que tinham sido tratados com prednisona, vincristina, methotrexate e mercaptopurina. Ao diagnóstico, nove pacientes eram pré-púberes, três púberes e um paciente adulto. Nenhum paciente recebeu agente alquilante ou sulfonado. O seguimento estendeu-se de dois meses a oito anos e seis meses. Todos os pacientes tiveram desenvolvimento puberal normal. Não houve alterações de número de espermatozóides e os níveis de gonadotrofinas e testosterona eram normais. As células de Leydig parecem não ser afetadas pela combinação usada na LLA. A conclusão desse estudo foi que de que alguns tipos de drogas são compatíveis com o desenvolvimento normal, não prejudicando a função gonadal.

Um estudo de coorte retrospectivo, realizado por BYRNE et al. (2004) avaliaram a fertilidade de 213 pacientes do sexo masculino sobreviventes

de LLA na infância, com diagnóstico entre 1970 e 1987, tratados com diferentes protocolos do *Children Cancer Group* (CCG) e o grupo controle (n=145) escolhidos entre os irmãos desses pacientes. No geral, a proporção de risco de infertilidade dos sobreviventes não foi diferente do grupo controle. Porém, os pacientes tratados antes dos 10 anos de idade com altas doses de Rxt craniana (24 Gy), sem Rxt espinhal, tiveram um risco relativo (RR=0,09, 95% IC) para a fertilidade em relação aos controles. Contudo, altas doses de Rxt em idades acima de 10 anos não foi associada com déficit de fertilidade. Os autores sugerem que mais investigações devem ser realizadas, para confirmar e entender esses dados.

1.2.3 Tumores Sistema Nervoso Central

Os tumores primários do cérebro são um grupo de doenças que, em conjunto, constituem o tumor sólido mais comum na infância. A incidência dos tumores cerebrais é de 2,8/100.000 crianças/ano e representa 20% dos tumores na infância. Pode ocorrer em qualquer faixa etária com predomínio dos 5 ao 10 anos. Aproximadamente 50% dos tumores cerebrais na infância são infratentoriais e $\frac{3}{4}$ destes são localizados no cerebelo e quarto ventrículo e destes o meduloblastoma é o mais freqüente. Mais de 50% das crianças com tumor cerebral apresentarão sobrevida de 5 anos após o diagnóstico, portanto devem ser tratadas com intenção curativa.

O primeiro relato de danos gonadais em pacientes com tumores de sistema nervoso central (SNC) foi feito por RAPPAPORT et al. (1982), que descreveu a falência ovariana em três mulheres, após o tratamento do

meduloblastoma na infância. A falência ovariana foi atribuída à Rxt de SNC, associada à radiação espinhal, porém, essas três mulheres também haviam recebido quimioterapia adjuvante.

AHMED et al. (1983) estudaram a função gonadal de dois grupos de crianças previamente tratadas para meduloblastoma, com cirurgia seguida de Rxt cranio-espinhal. O grupo 1, constituído por nove crianças pré-púberes, recebeu 2400 cGy em fossa posterior por duas semanas e 3000 cGy em eixo crânio-espinhal por quatro semanas, mais vincristina, BCNU ou CCNU e/ou procarbazina. As nove crianças mostraram evidências de danos gonadais, com elevação sérica de FSH e os pacientes do sexo masculino apresentavam testículos pequenos para seu desenvolvimento puberal. No grupo 2 (n=8), todas as crianças já tinham desenvolvimento puberal completo (jovens com testículos de tamanho normal para a idade e adolescentes com períodos menstruais normais) e não receberam quimioterapia. Os autores concluíram que as nitrosuréias foram responsáveis pelos danos gonadais apresentados pelas crianças do grupo 1.

CLAYTON et al. (1988) realizaram um seguimento de sobrevivência de 21 mulheres e 29 homens, que haviam recebido nitrosuréias com ou sem procarbazina, para tratamento de tumores de SNC. Dos pacientes masculinos, quatro receberam Rxt craniana e 25 receberam Rxt crânio-espinhal, posterior à quimioterapia. Os pacientes que receberam Rxt crânio-espinhal revelaram uma alta incidência de danos gonadais primários. A diferença entre os sexos na reversibilidade desses danos foi observada. Os

pacientes do sexo masculino em um seguimento de 11 anos, não evidenciaram recuperação da função germinativa, isto é, mantinham níveis de FSH altos, mas não apresentando alterações na função das células de Leydig.

LIVESEY e BROOK (1988) relataram uma incidência similar de disfunção ovariana após tratamento de tumor cerebral em mulheres que receberam Rxt craniana com ou sem uso de nitrosuréias.

A disfunção gonadal pode ser secundária as deficiências de gonadotrofinas, causadas por irradiação crânio-espinhal, com distúrbio do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, porém, pode ser agravada pelo uso de quimioterapia adjuvante (SCHMIEGELOW et al. 2001; MÜLLER 2002).

1.2.4 Linfomas

Os linfomas não-Hodgkin (LHN) são a 3ª neoplasia mais comum na infância e adolescência, sendo responsáveis por 10-13% das neoplasias diagnosticadas, nessa faixa etária. Os LHN correspondem a um grupo heterogêneo de neoplasias originárias do tecido linfóide. A incidência anual é de 9/milhão em crianças menores de 15 anos. Há predomínio no sexo masculino. O pico de incidência ocorre entre os 5 e 7 anos. O tratamento é basicamente quimioterápico. Atualmente a cirurgia está indicada apenas nos casos em que ocorre obstrução intestinal, onde a lesão possa ser ressecada com pequena perda da alça intestinal, não acarretando síndrome de má-absorção. A Rxt tem papel limitado, sendo indicada nos casos de compressão medular ou infiltração renal (LOPES e MENDES 2002).

O linfoma ou doença de Hodgkin é o 5º tumor mais freqüente em crianças com idade inferior a 15 anos. Em países em desenvolvimento, a doença incide na pré-adolescência. Em crianças menores de 10 anos, o sexo masculino é mais acometido. A DH raramente é diagnosticada em crianças menores de 5 anos. A doença é caracterizada por infiltração pleomórfica de células gigantes multinucleadas, que podem conter o vírus Epstein-Barr, implicado na patogênese da doença. O tratamento é constituído de quimioterapia e radioterapia. (LOPES e MENDES 2002)

Desde a introdução de combinações efetivas de poliquimioterapia e Rxt, a DH tem se tornado curável na maioria dos casos. O conhecimento a respeito dos efeitos secundários ao tratamento da DH tem melhorado, em função do aumento do número de indivíduos que sobrevivem ao tratamento. Os principais efeitos colaterais incluem: toxicidade cardíaca e pulmonar, segunda neoplasia e disfunção gonadal, muitas vezes com prejuízo da qualidade de vida (SUCLIFFE 1979; WAXMAN et al. 1982, THOMSON e WALLACE 2002).

DE VITA et al. (1970) desenvolveram a primeira combinação quimioterápica eficaz para esta doença, conhecida como MOPP (mostarda, vincristina, procarbazina, prednisona). Em pacientes tratados com seis a oito ciclos de MOPP ou regime modificado COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona) o índice de infertilidade masculina tem sido relatado de 80-90%, com poucas chances de recuperação (SHERINS et al. 1978; BRAMSWIG et al. 1990; CHARAK et al. 1990; KULKARNI et al. 1997).

Em 1963, estudos mostraram a ação tóxica da procarbazina, sobre a espermatogênese, comprovando a capacidade da droga em induzir a completa aplasia das células germinativas testiculares de camundongos (SIEBER et al. 1978; SHALET 1980; HORSTMAN et al. 1987).

O primeiro relato sobre danos testiculares causados por quimioterapia adjuvante para DH, foi realizado por SHERINS et al. (1973). Os autores avaliaram 16 pacientes do sexo masculino que tinham sido tratados com MOPP, MOMP, CVP ou CTX, em remissão completa com dois meses a sete anos após o término do tratamento, concluindo que os indivíduos que usaram MOPP, foram os mais afetados, apresentando azoospermia permanente.

Os danos testiculares incluem lesão do epitélio germinativo e das células de Leydig (HEIKENS et al. 1996). Os túbulos seminíferos apresentam alterações no epitélio germinativo, com conseqüente aumento do FSH, decréscimo da espermatogênese e da motilidade do espermatozóide. As lesões das células de Leydig podem acarretar alterações na biossíntese da testosterona e estas lesões estão diretamente relacionadas ao uso de agentes alquilantes e da procarbazina (CHAPMAN et al. 1979; PAPADAKIS et al. 1999).

A função gonadal no homem é mais vulnerável à combinação quimioterápica do que na mulher. A idade da mulher é fator importante na determinação da falência ovariana. O fato de que o número de oócitos diminui com o aumento da idade, sugere que a função ovariana na fase pré-puberal e puberal pode ser menos suscetível às lesões tóxicas

induzidas. Quando há falência ovariana, esta está relacionada com a idade e a dose recebida. A função ovariana retorna, na maioria das vezes, à normalidade, logo após o término da terapia (SUCLIFFE 1979; WHITEHEAD et al. 1982; WAXMAN et al. 1982).

Uma análise comparativa com MOPP e ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vincristina, dacarbazina), mostrou disfunção gonadal somente nos pacientes do sexo masculino tratados com MOPP (BONADONA e SANTORO 1982; DA CUNHA et al. 1984). A incidência de azoospermia foi de 100% após seis ciclos de MOPP e 35% após seis ciclos de ABVD em um acompanhamento de 37 a 42 meses, respectivamente, em estudo realizado por SANTORO et al. (1983).

Em 1983, KING et al. estudaram um grupo de sobreviventes de DH de uma área geográfica da Escócia após 12 anos de tratamento. Esses pacientes haviam usado MVPP (mostarda, vinblastina, prednisona e procarbazida) com ou sem Rxt (manto ou Y invertido). A conclusão foi a de que os indivíduos de ambos os sexos que receberam Rxt com Y invertido apresentavam infertilidade. Os homens foram mais afetados do que as mulheres, quando estes receberam quimioterapia exclusiva, apresentando azoospermia não recuperada, acompanhada da elevação importante do FSH sérico, aumento não tão pronunciado de LH sérico e com valores de testosterona normais, sugerindo destruição específica na espermatogênese, mas mantendo função parcial das células de Leydig.

Há mais de uma década, um esquema quimioterápico, híbrido modificado, consistindo de COPP junto com ABVD tem sido usado no

tratamento de pacientes com DH. Existem poucos dados no impacto deste regime sobre a fertilidade masculina. HOBBIÉ et al. (2005) publicaram um estudo com 11 pacientes tratados com o regime híbrido. Foi observado que 9/11 pacientes mostravam-se oligozoospermicos no espermograma (<5 milhões/ml espermatozoides) e 7/9 eram azoospermicos. Não houve associação entre fertilidade e o estágio puberal ao diagnóstico ou a níveis de gonadotrofinas. Apesar de doses baixas de CTX (2,4-3,3 g/m²), o tratamento com o regime híbrido levou à infertilidade a maioria dos pacientes, provavelmente pelo uso da procarbazina.

1.3 TRATAMENTO

1.3.1 Quimioterapia

As primeiras observações sobre ações deletérias de agentes tóxicos foram realizadas durante a primeira guerra mundial, quando mostardas (Most) nitrogenadas e sulfonadas foram usadas na guerra química. Estudos realizados durante a segunda guerra mundial, com animais de laboratório, mostraram que a mostarda nitrogenada possuía ação vesicante na pele e mucosas, e agia rapidamente, destruindo também linfócitos (linfonodos, baço e timo), reduzindo os granulócitos e lesando células epiteliais da mucosa intestinal.

Em 1948, SPITZ publicou um estudo retrospectivo, realizado no Memorial Hospital, NY, com 57 pacientes portadores de neoplasias malignas, tratados entre 1945 e 1947 com mostarda nitrogenada. Os

pacientes foram submetidos à necrópsia logo após a morte, sendo excluídos do estudo aqueles submetidos à Rxt. Havia 12 pacientes com doença de Hodgkin (DH), 16 pacientes com LNH, nove pacientes com leucemia linfóide, sete pacientes com leucemia mielóide e 13 pacientes com outros tumores sólidos. Este estudo evidenciou que os efeitos da mostarda diferiam daqueles notados experimentalmente, principalmente em nível gástrico ou intestinal. Entretanto, foi semelhante em relação ao efeito da mostarda na medula óssea e alterações na constituição dos testículos (deformidade dos túbulos, espessamento da membrana basal e completa ausência de espermátides e espermatozóides). O autor também observou que pacientes que haviam recebido doses de mostarda em datas próximas ao óbito, não apresentavam alterações testiculares, mostrando que a reação dessas células dependia da dose, do agente e do tempo de exposição, com ação confinada a espermátides e espermatozóides.

O clorambucil (CL) é um derivado aromático da mostarda nitrogenada, usada com sucesso desde 1966, em doenças renais, esteróides dependentes ou esteróides resistentes (MILLER 1971). A toxicidade gonadal foi demonstrada inicialmente em adultos (RICHTER et al. 1970) e subseqüentemente em jovens pré-puberais e puberais.

GUESRY et al. (1978) estudaram 21 adolescentes e jovens adultos que haviam recebido clorambucil antes e durante a puberdade. Destes, nove pacientes apresentavam testículos pequenos, 13 apresentavam FSH elevada, 17 pacientes eram azoospérmicos e dois eram oligozoospérmicos. A azoospermia ocorreu em todos os pacientes que receberam dose total de

CL maior que 25 mg/Kg, por outro lado, aqueles que receberam menos de 7 mg/Kg, não apresentaram danos à fertilidade.

Os achados de CALLIS et al. (1980) foram similares aos de GUESRY et al. (1978). Os autores confirmaram a relação entre doses e análise de espermograma, sugerindo que doses cumulativas causam danos gonadais. Após revisão de um grupo de pacientes com linfoma, a lesão do epitélio germinativo foi proporcional ao aumento cumulativo da dose. A recuperação da função gonadal não foi encontrada neste grupo. Entretanto, em estudo anterior, CHEVIKOFF et al. (1973) relatou a recuperação de cinco pacientes tratados com CL, logo após o término do tratamento, independente da dose acumulada.

Usada como droga única ou associada, a ciclofosfamida (CTX) está implicada intimamente na lesão das células germinativas gonadais. O primeiro relato publicado na literatura sobre esterilidade masculina, secundária ao uso de drogas, foi em 1972, por FARLEY et al. após o uso de CTX para síndrome nefrótica e esta droga também induzia amenorréia nas mulheres.

LENTZ et al. (1977) avaliaram os níveis de gonadotrofinas, esteróides gonadais, espermatogênese e ciclos menstruais de 32 pacientes portadores de síndrome nefrótica (19 homens e 13 mulheres), tratados com CTX, antes, durante e após a puberdade. Essas avaliações foram realizadas quando os pacientes já se encontravam fora de tratamento. A disfunção gonadal ocorreu em 6/15 pacientes do sexo masculino que receberam CTX antes e durante a puberdade. Foram observadas

oligozoospermia e azoospermia em 4/19 pacientes que foram tratados após a puberdade. Por outro lado, as pacientes que foram tratadas durante a fase pré-puberal e puberal, tiveram alterações gonadais (amenorréia) durante o tratamento, com posterior recuperação das funções fisiológicas, quando a CTX foi suspensa, sem prejuízo das gonadotrofinas.

PARRA et al. (1978) fez estudo semelhante ao de LENTZ et al. (1977), concordando que o estado puberal é o fator decisivo para alterações gonadais, isto é, quando a CTX é recebida por pacientes do sexo masculino antes da puberdade, pode não causar danos permanentes ou anormalidades no desenvolvimento da gônada, porém, se recebida após o início da puberdade, os efeitos prejudiciais podem ser tão graves, levando a oligo ou azoospermia definitiva, principalmente quando o paciente recebe altas doses da droga por mais de 12 semanas.

Há trinta anos, a cisplatina (CDDP) foi reconhecida como um composto com atividade antineoplásica, sendo desde então usada em vários regimes quimioterápicos, para tumores de testículos, ovário, bexiga, cabeça e pescoço, pulmão e ossos. Historicamente, a CDDP não é considerada leucemogênica, porém quando associada com antracíclicos, epipodofilotoxinas ou dactinomicina, pode-se ter o desenvolvimento de leucemia mielóide aguda ou síndrome mielodisplásica (SMD). Evidências experimentais sugerem que este composto seja capaz de causar danos ao DNA, mutações, aberrações cromossômicas, transformações celulares e indução de tumores secundários (GREENE 1992).

Os efeitos tardios da CDDP sobre as gônadas não são totalmente conhecidos, porém estudos mostram a reversibilidade da função gonadal em alguns casos. DRASGA et al. (1983) estudaram um grupo de 28 pacientes do sexo masculino, portadores de câncer de testículo, tratados entre 1975 e 1979, com CDDP, vinblastina e bleomicina, com ou sem doxorrubicina. Os pacientes receberam três a quatro ciclos de quimioterapia. Este estudo evidenciou que após dois a três anos de seguimento, 11/24 (46%) dos homens apresentavam espermograma normal ($>20 \times 10^6$ /ml espermatozóides) e somente 17% eram azoospermicos. As dosagens séricas de FSH, LH e testosterona foram encontradas em níveis normais em 13/28 (46%), 16/28 (57%) e 21/28 (75%) dos pacientes, respectivamente. Foi relatado que oito pacientes deste estudo tornaram-se pais. Isto sugere que a quimioterapia com CDDP resulta em uma disfunção compensada das células de Leydig, durante os 12 ou 18 meses após o tratamento, evidenciados pelos níveis normais de testosterona e elevações variadas de LH (DRASGA et al. 1983).

JOHNSON et al. (1984) e BERTHELSEN em 1987, fizeram estudos semelhantes à Drasga, chegando às mesmas conclusões, isto é, o significado clínico dos danos às células de Leydig é incerto, sendo assim, os pacientes podem ter a chance de ter sua fertilidade recuperada em torno de um a dois anos.

Em estudos em camundongos machos, a cisplatina induziu a aberrações cromossômicas nos espermatócitos, espermatídes, assim como na espermatogônia diferenciada após o tratamento, porém não foram

evidenciados danos nas células germinativas, o que acarretaria infertilidade transitória, contudo passado longo tempo após exposição, a transmissão dos efeitos, é diminuída na espermatogônia madura (CHOUDHURY et al. 2000; MORI 2000).

A introdução da cisplatina na prática clínica apresentou um aumento na cura de tumores de testículos, ovários, bexiga, etc..., estando presente na maioria dos protocolos. A CDDP afeta o DNA celular e seus efeitos são doses relacionadas. Estudos mostram que pacientes que receberam esquemas com CDDP (MORRIS 2002) apresentavam alterações significativas nos níveis séricos de FSH e LH assim como os pacientes com azoospermia somente eram detectáveis se tivessem recebido doses >400 mg/m² (PONT et al. 1997). Contudo azoospermia permanente pode ser esperada em mais de 50% dos pacientes que receberam doses >600 mg/m². Em um seguimento por mais de 8 anos após quimioterapia, alguns pacientes recuperaram a espermatogênese apesar da dose exceder 600 mg/m², o que indica que o tempo de recuperação é dose dependente e difícil de prever (PETERSEN et al. 1985).

Vários autores sugerem que a CDDP por si só ou em conjunto com outros agentes, seja a responsável pela disfunção transitória das células de Leydig (WALLACE et al. 1989). A presença de espermatozoides em amostras colhidas dois anos após o tratamento, têm sido relatadas em 70-75% dos pacientes (MEISTRICH et al. 1989). Entre dois a quatro anos de seguimento, os pacientes apresentaram recuperação na espermatogênese (FOSSA et al. 1985) por vezes tornando-se pais.

A doxorrubicina é um dos agentes antineoplásicos mais utilizados, devido à sua efetividade em um grande número de neoplasias, contudo seu potencial mutagênico e carcinogênico tem sido estabelecido, podendo induzir a danos cromossômicos (AU e HSU 1980) tais como, deleções, translocações e outras alterações.

Como a maioria das drogas antineoplásicas, a doxorrubicina produz complicações indesejáveis, sendo a cardiotoxicidade a mais conhecida. SANTIN (2003) avaliou 70 pacientes fora de tratamento há mais de 8 anos. Destes, 29 pacientes apresentaram alterações cardíacas (cinco pacientes eram assintomáticos), relacionadas com o uso de antracíclicos usados no tratamento do câncer infantil. SANTIN em 2007 e SANTIN et al. (2007) estudaram a correlação da capacidade funcional e função ventricular esquerda em pacientes sobreviventes do câncer infantil, que haviam recebido doxorrubicina nos esquemas quimioterápicos. Este grupo foi de 29 pacientes e 30 controles, e observou que os pacientes apresentaram redução da capacidade funcional, redução discreta dos valores de fração de ejeção e fração de encurtamento e níveis elevados da dosagem sérica do NT-proBNP quando comparado com o grupo controle.

A esterilidade permanente foi observada por LU e MEISTRICH (1979) quando analisaram os efeitos citotóxicos de várias drogas quimioterápicas sobre as células testiculares de camundongo, e observaram que doses relativamente baixas de doxorrubicina provocavam extensa mortalidade de células germinativas. Contudo esterilidade transitória ou permanente tem

vido observada em camundongos tratados com doses variadas dessa droga (MEISTRICH et al. 1982).

Em 1980, AU e HSU estudaram a ação da doxorubicina nas células somáticas e germinativas de ratos, sendo observado que de um a cinco dias após a injeção da droga, aberrações cromossômicas eram vistas nos testículos. Em tempo mais longo, a doxorubicina induzia à morte das células germinativas, resultando na redução do número de espermatócitos e espermatozóides, e quando eram usadas altas doses, havia completa ausência de elementos germinativos e eventualmente atrofia testicular podia ocorrer. Em ratos tratados com 30 mg/m^2 , houve uma gradual recuperação da espermatogênese, após 50 dias do início do estudo. As quebras cromossômicas e translocações foram observadas nos espermatozóides adultos, o que levou os autores a concluir que algumas aberrações devem ter acontecido nas espermatogônias que sobreviveram.

1.3.2 Radioterapia

Estudos de danos gonadais em gônadas imaturas por Rxt, podem ter seu efeito pelo uso adicional de regime único ou combinações de agentes antineoplásicos. A irradiação pode ser administrada diretamente nas gônadas, como por exemplo, nas recaídas testiculares de LLA ou quando são incluídas dentro do campo pélvico ou abdominal a ser irradiado. Os dados de falência gonadal humana são baseados principalmente em pacientes de meia idade, com câncer, que foram submetidos à Rxt ou

indivíduos que sobreviveram à explosão nuclear de Nagasaki e Hiroshima (DAMEWOOD e GROCHOW 1986).

A suscetibilidade celular induzida por radiação depende do estágio de desenvolvimento das células germinativa no momento da exposição e da dose total recebida. As células dos túbulos seminíferos têm diferente radiorresistência, sendo que as espermatídes são quarenta vezes mais resistentes que as espermatogônias, como por exemplo, a espermatogônia do tipo B é uma célula bastante radiosensível, porém as células que se desenvolvem a partir dela, tais como as espermatídes, necessitam dez vezes mais de radiação para apresentar os mesmos danos que a espermatogônia do tipo B (DAMEWOOD e GROCHOW 1986). Por outro lado, o ovário necessita de doses muito maiores para apresentar efeitos desastrosos. Se o ovário é irradiado na fase pré-puberal, em que há uma meiose acelerada de somente poucas células a cada ciclo, a resistência à radiação aumenta (SHALET e BRANDWELL 1979; CLAYTON et al. 1984).

Quando pacientes do sexo feminino, na idade puberal e adulta são irradiadas, a resposta dos ovários envolve uma população fixa de células que, quando destruída, não pode ser mais resgatada. Os efeitos na fertilidade são refletidos na redução desse número e oócitos (SHALET 1989).

A infertilidade masculina é devida ao efeito direto nas espermatogônias e espermatócitos, com subsequente decréscimo de produção de espermatídes e espermatozóides. Uma única dose de 15 a 400 cGy produz esterilidade temporária em homens (THACHIL et al. 1981;

MEISTRICH 1993). Danos significativos às células de Leydig podem ocorrer após irradiação testicular com 2000 cGy (SHALET et al. 1978), induzindo ao aumento de gonadotrofinas plasmáticas e anormalidades no espermograma (CLAYTON et al. 1988). Sendo assim, a recuperação da espermatogênese é dose dependente nos pacientes que receberam até 100 cGy, recuperando a espermatogênese após 10 a 18 meses, já aqueles que receberam 200 a 300 cGy, podem levar em média 30 meses para a recuperação (REID 2000).

SANDERMAN et al. (1966) estudaram 56 pacientes com tumor de testículo, com idade entre 17 e 56 anos, os quais haviam sido submetidos à ressecção cirúrgica do testículo afetado, com posterior Rxt abdominal ou inguinal. Destes, 16 pacientes receberam entre 3000 a 4000 cGy, por sete semanas em todo abdome superior, 23 pacientes receberam de 1500 a 2000 cGy, por duas semanas em todo abdome e 17 pacientes receberam entre 2600 e 4000 cGy em áreas específicas do abdome, sendo que as gônadas foram previamente protegidas. Após dois a três anos, somente 18 pacientes informaram que suas esposas tinham engravidado, sendo que houve três abortos e 15 partos a termo, com crianças saudáveis.

HANN et al. (1976) estudaram 11 pacientes do sexo masculino, com tumores variados, os quais receberam irradiação abdominal, com doses de 118 a 228 Gy. Esses pacientes foram examinados a cada duas semanas com espermograma. Estes exames mostraram que um paciente com DH que havia recebido irradiação em pelve (118 Gy) tornou-se azoospermico, uma semana após o início do tratamento, perdurando por 107 semanas;

quatro pacientes que receberam mais de 5000 cGy tornaram-se azoospermicos após 13 semanas e quatro pacientes que receberam menos de 5000 cGy, demoraram 29 semanas para evidenciar azoospermia. Após o término do tratamento, cinco pacientes apresentaram evidências de recuperação da espermatogênese, com intervalo de azoospermia de 16 a 63 semanas.

SHALET et al. (1978) estudaram a função testicular de 10 pacientes, com idade entre 17 e 36 anos, que receberam Rxt para nefroblastoma na infância. A dose variou de 258 a 983 cGy em 20 frações durante quatro semanas. Destes, oito pacientes estavam oligo ou azoospermicos e sete deles apresentavam FSH elevado. Todos os pacientes tiveram desenvolvimento puberal normal, mostrando que danos ocorridos na infância, só podem ser detectados na vida adulta. LEIPER et al. (1983) fizeram estudo similar, evidenciando níveis de testosterona baixos, mostrando o danos das células de Leydig pela quimioterapia e radioterapia.

SHALET et al. (1985) estudaram um grupo de 11 adolescentes masculinos com recaída testicular, que receberam Rxt testicular com 2400 cGy em 12 frações, 12-16 dias. As anormalidades na secreção de gonadotrofinas foram observadas em 9 dos 11 pacientes. Os autores detectaram graves danos às células de Leydig, na maioria dos pacientes, sem evidência de recuperação após cinco anos de seguimento assim como no estudo de SKLAR em 1999.

LANNERING et al. (1997) estudaram o efeito da radioterapia em altas doses em crânio e neuro-eixo e quimioterapia em relação ao eixo HHG,

durante diferentes estágios da puberdade, através da avaliação do FSH, LH e testosterona. Foram avaliados, 13 pacientes do sexo masculino, que haviam sido tratados por tumores de SNC e um grupo controle de mesma idade, sem doença. A média de tempo de seguimento foi de 9 anos. O início da puberdade foi precoce nos pacientes, média de 10,5 anos, comparada com o grupo controle que foi de 12,4 anos. Antes da puberdade não havia diferença significativa na secreção de FSH e LH entre os pacientes e o grupo controle. Nos estádios precoce, intermediário e tardio da puberdade, o FSH e LH estavam aumentados em todos os pacientes, porém a testosterona foi mantida dentro da normalidade a despeito dos sinais de gonadotoxicidade, como volume testicular diminuído. Estes resultados indicam que o GnRH, FSH e LH são o sistema regulador da indução do início da puberdade. Esses hormônios parecem resistir à irradiação craniana, sendo capazes de responder com níveis acima do normal de FSH e LH por longos períodos após o término de tratamento.

Os estudos descritos demonstram que a idade, dose local e tempo de exposição à radioterapia são fatores que influenciam o aparecimento de danos gonadais, levando à infertilidade (LEIPER et al. 1983; SHALET et al. 1985; LEUNG et al. 2000).

1.3.3 Cirurgia

Historicamente, a cirurgia tem tido um papel importante no manejo de neoplasias pediátricas. Inicialmente, intervenções cirúrgicas forneciam diagnósticos críticos, informações de estadiamento e representavam o principal componente da terapia curativa por controle local da doença. Atualmente, três fatores influenciam o papel da cirurgia no manejo das neoplasias pediátricas: o desenvolvimento de quimioterapia sistêmica efetiva, avanços nas tecnologias de imagem e radioterapia e avaliação da morbidade dos efeitos colaterais pelas cirurgias agressivas realizadas.

O uso de quimioterapia adjuvante citoreduzora fez com que grandes massas tumorais, fossem mais acessíveis à cirurgia, diminuindo assim o risco de metástases. Isto melhorou significativamente a sobrevida à longo prazo e reduziu a morbidade cirúrgica, pela subsequente estimulação de desenvolvimento orgânico e cirurgias preservadoras de membros. As novas técnicas de imagem diagnóstica providenciaram métodos não invasivos mais acurados para determinar estágio da doença, eliminação da morbidade por esplenomegalia ou dissecação de linfonodos retroperitoneais (GREEN et al. 1982).

O tratamento cirúrgico do câncer não tem efeito deletério direto na função testicular, a não ser quando da retirada de ambos os testículos, sendo assim este tipo de cirurgia sempre leva a infertilidade.

Em 2001, JACOBSEN et al. estudaram 60 pacientes que foram submetidos a orquiectomia unilateral, e análises das gonadotrofinas e espermograma do testículo remanescente mostraram que a

espermatogênese diminuída logo após o tratamento, recuperava-se dentro do primeiro ano. Neste estudo foi encontrado 36 pacientes normospérmicos, 7 eram azoospérmicos e 17 pacientes eram oligozoospérmicos. Após um ano, 47 pacientes estavam normospérmicos. A recuperação da espermatogênese foi particularmente evidente naqueles pacientes em que o FSH voltou aos níveis normais. Todos os pacientes receberam quimioterapia combinada. A causa do decréscimo do número de espermatozóides resultando em infertilidade ainda não está bem clara.

A cirurgia pode, contudo, lesar os mecanismos neurovasculares responsáveis pela ereção, emissão seminal e ejaculação, que pode impedir a liberação de espermatozóides e resultar em subfertilidade ou infertilidade. (LEITER e BRENDLER 1967) Cirurgias de pituitária ou de supra-renal podem também interferir com o eixo HHG, causando hipogonadismo secundário.

O tratamento cirúrgico de tumores de células germinativas (TCG) não semiomatosos, impõe a remoção de linfonodos paraaórticos e interaorticocavais, que são a drenagem linfonodal primária dos testículos. A linfadenectomia cirúrgica melhora sobremaneira a sobrevida dos pacientes masculinos com TCG, porém, a remoção maciça de tecido perilinfático lesa o gânglio simpático de T₁₂ a L₃. Estes nervos simpáticos são responsáveis pela emissão inicial, fechamento do colo vesical e ejaculação. A dissecação de linfonodos inguinais, reparação de aneurisma aórtico, ressecção abdominoperineal, cirurgia inguinal e escrotal, pode danificar o sistema ductal genital masculino.

A completa dissecação dos linfonodos retroperitoneais, inicialmente descrita nos anos 50, resulta na falência de emissão e distúrbios ejaculatórios em quase 100% dos pacientes (LEITER e BRENDLER 1967; FOSTER et al. 1994).

Sendo assim, o cirurgião ao realizar cirurgia abdominal ou pélvica, deve estar familiarizado com a anatomia neurovascular e pode alterar a técnica cirúrgica, quando necessário, para preservá-los.

O conhecimento para o manejo do rabdomiossarcoma (RMS) genito-urinário em crianças evoluiu de cirurgia radical, incluindo exenteração pélvica com remoção de órgãos pélvicos, para terapia multimodal objetivando o controle local da doença e preservação dos órgãos internos. As seqüelas relacionadas com terapia multimodal intensiva devem ser consideradas, mas preservação de bexiga e função uretral deve ser acompanhada em meninos com RMS de bexiga/próstata, sem comprometimento do controle local da doença (HAYS 1990, 1993).

A disfunção gonadal temporária ou definitiva, podendo levar a esterilidade e por fim a infertilidade é objeto do vigente estudo. Assim, o intrínseco conhecimento das causas que provocam os efeitos tardios posterior ao tratamento oncológico na infância, e que se apresentarão quando este indivíduo for adulto, poderão nortear o oncologista na prevenção deste efeito tardio, considerando as inúmeras possibilidades que atualmente estão presente na prática médica, como por exemplo: os protetores gonadais (que ainda tem muitas críticas), a reposição hormonal,

a criopreservação do sêmen, preservação de tecido gonadal (BROUGHAM et al. 2003) para os jovens que possam usar deste mecanismo.

Em estudo realizado por RIZZO em 2002, as mesmas considerações apontadas no parágrafo acima foram observadas, além da implementação do Banco de Sêmen para adolescentes e adultos jovens, na UNIFESP. Este estudo avaliou a função gonadal de 20 pacientes, com diagnóstico de variados tipos de neoplasias malignas, acima dos 14 anos de idade. Antes de iniciar o tratamento quimioterápico, foram realizadas dosagens séricas de gonadotrofinas, testosterona e avaliação do espermograma, que mostrou que 6/20 pacientes eram oligozoospermicos e 14/20 eram normozoospermicos, sendo então realizada a criopreservação do sêmen, independente do volume ou da qualidade do material. Após seis meses, 18/20 pacientes encontravam-se azoospermicos. Somente dois pacientes estavam oligozoospermicos e estes tinham DH. A testosterona e o LH não tiveram alterações significativas, porém o FSH apresentou um aumento de até 4 vezes de seu valor inicial. Este estudo mostrou a necessidade de considerar a opção de criopreservação do sêmen para adolescentes e adultos jovens, que tenham fator de risco para a infertilidade.

2 OBJETIVOS

Avaliar a função gonadal de pacientes do sexo masculino, que foram submetidos a tratamento oncológico na infância e identificar os fatores de risco para disfunção gonadal neste grupo.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA E SELEÇÃO DOS PACIENTES

Este é um estudo transversal, realizado no Departamento de Pediatria do Hospital A.C. Camargo, com pacientes do sexo masculino, que fazem parte do GEPETTO (Grupo de Estudo Pediátricos sobre os Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico), independente do grau de desenvolvimento puberal e que foram tratados no período de 1966 a 1994.

3.1.1 Critérios de inclusão

- pacientes com idade superior a 15 anos
- pacientes com estágio de Tanner P 4/5
- pacientes fora de tratamento a pelo menos oito anos

3.1.2 Critérios de exclusão

- portadores de deficiência cognitiva
- atraso no desenvolvimento psíquico

3.2 MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital A.C. Camargo (Anexo 1) e a ficha de consentimento livre e esclarecida foi assinada pelos pacientes ou seus representantes, se menores de 18 anos (Anexo 2).

Os dados de história clínica dos pacientes foram obtidos da ficha pertencente ao prontuário do Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital A.C. Camargo e da ficha do GEPETTO (Anexo 3 e 4).

Os dados clínicos deram origem às seguintes variáveis estudadas: idade ao diagnóstico, tipo de neoplasia, protocolo vigente na época do tratamento, doses totais das drogas, realização de cirurgia ou radioterapia (doses e local), tempo de término de tratamento;

No exame físico observou-se o desenvolvimento genital, respeitando os critérios de **Tanner** (CASTRO e YERRISCHI 1990) (maturação sexual), onde os pacientes deveriam estar incluídos no:

estádio **4** (11 ½ - 16 anos)

P4-pelugem tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que no adulto ou

estádio **5** (12 ½ -17 anos)

P5- tipo adulto com pilificação até a face interna das coxas.

E volume testicular (através do orquidômetro de Prader) com mensurações consideradas dentro da normalidade acima de 15 cm³.

Foram realizadas dosagens séricas de FSH, LH e testosterona total, através do método de quimioluminescência e testosterona livre, através do método de radioimuniensaio, colhidas às 7:00hs da manhã e os valores considerados normais para adulto, pelo laboratório em questão, são:

FSH até 15 mUI/mL

LH até 16 mUI/mL

Testosterona total 300-1000 ng/dL

Testosterona livre 13-50 pg/mL

O espermograma foi colhido através da técnica de masturbação, com abstinência sexual de pelo menos dois dias, com avaliação das seguintes características: volume, pH, concentração, número (nº) total de espermatozóides, motilidade e morfologia. Define-se:

- azoospermia: nº de espermatozóides/ml do ejaculado igual a zero;
- oligozoospermia: <20 milhões/ml de espermatozóides e
- normal: >20 milhões/ml de espermatozóides.

Dos 151 pacientes analisados, as neoplasias malignas mais freqüentes neste grupo de estudo foram: Linfoma não Hodgkin (LNH) 21,19% (n=32), Leucemias 20,53% (n=31), doença de Hodgkin (DH) 19,87% (n=30), Retinoblastoma (RB) 9,27% (n=14), Osteossarcoma (OS) 6,62% (n=10), Tumor de Wilms (TW) 5,96% (n=9), Rabdomiossarcoma (RMS) 3,31% (n=5), Histiocitose (Histioc) 3,31% (n=3,31%) e outros

A idade ao diagnóstico variou de 0,3 a 18,6 anos, com média de idade de 6,9 anos, (mediana=6,0 anos e DP=4,1 anos) sendo que na época eram pré-púberes (< 10 anos) 114 (75,50%) pacientes e púberes (≥ 10

anos) 37 pacientes. A idade de entrada no GEPETTO variou de 15 a 53 anos com média de idade de 23,6 anos. O intervalo de tempo à chegada no GEPETTO variou de 8 anos a 35 anos após o término do tratamento, com média de 14 anos (mediana=14,7 anos e DP= 5 anos).

Do total de 151 pacientes, 39 (25,83%) receberam Rxt craniana, sendo que 12 pacientes receberam 18 Gy e 10 pacientes receberam 24 Gy, (todos portadores de LLA).

A Rxt testicular foi aplicada em 12/151 (7,95%) pacientes, sendo 11/12 pacientes com recaída testicular de LLA, que receberam de 20 a 30 Gy e 1/12 paciente com RMS paratesticular que recebeu 36 Gy. Já a Rxt abdominal foi realizada em 15/30 (50%) dos pacientes com doença de Hodgkin (dois pacientes receberam somente Rxt abdominal como tratamento) e em seis casos de Tumor de Wilms.

Em relação ao tratamento cirúrgico, dos 151 pacientes, 47 (31,13%) pacientes não tiveram procedimentos cirúrgicos, 100 (66,23%) foram submetidos à variados procedimentos (biópsia de gânglio, laparotomia exploradora, biópsia de massa tumoral e/ou exereses da massa). Um paciente que tinha sido submetido à biópsia da lesão ao diagnóstico (RMS de pênis) em 1977, foi submetido à orquiectomia bilateral em 1995. Um paciente com RMS de bexiga e próstata foi submetido à laparotomia exploradora com retirada de extensa massa tumoral e somente quatro (2,65%) pacientes foram submetidos à orquiectomia unilateral.

Das diferentes formas e esquemas de terapia, tais como, quimioterapia (poliquimioterapia) ou radioterapia, o tratamento variou de

acordo com a patologia e o período em que o paciente foi tratado. Na tabela abaixo mostramos o número de pacientes que receberam as variadas categorias de drogas, que fazem parte dos diferentes regimes terapêuticos vigentes na época ou atualmente usadas. Dos 151 pacientes, seis pacientes não receberam quimioterapia, porque foram tratados exclusivamente por cirurgia (RB, adenocarcinoma de tireóide, fibrosarcoma), Rxt craniana (histiocitose) e Rxt abdominal + cirurgia (DH).

Tabela 1 - Distribuição das drogas usadas por 145 pacientes.

Quimioterápico	n°de pacientes(%)
Vincristina	121 (80,13%)
Ciclofosfamida	84 (55,63%)
Doxorrubicina	71 (47,02%)
Methotrexate	63 (41,72%)
Methotrexate IT	54 (40,94%)
Citosina arabinoside	54 (35,76%)
Daunorrubicina	45 (29,08%)
Teniposide	35 (23,18%)
Vinblastina	24 (15,89%)
Procarbazina	23 (15,23%)
Dacarbazina	21 (13,91%)
Bleomicina	21 (13,91%)
Actinomicina	20 (13,25%)
Etoposide	19 (12,58%)
Carmustina	16 (10,60%)
Cisplatina	16 (10,60%)
Mostarda nitrogenada	15 (09,93%)
Ifosfamida	12 (07,95%)

Foram selecionados três grupos para análise, dentro do total de 151 pacientes. Estes pacientes podem fazer parte dos três grupos, porém

analisados sob a perspectiva das alterações encontradas e conforme a associação realizada. A divisão em grupos nos mostrará o impacto que as associações entre si possam causar.

O grupo A consiste de 107 pacientes que tenham pelo menos uma variável alterada, isto é, valores séricos alterados para FSH ou LH ou testosterona total ou volume testicular ou ser azoopérmico. O grupo B tem 130 pacientes que tenham uma ou duas variáveis alteradas, sendo elas FSH sérico ou azoospermia. O grupo C apresenta uma ou duas variáveis alteradas, LH e testosterona total séricos, e foram analisados 146 pacientes.

3.3 ESTATÍSTICA

Os dados obtidos dos prontuários foram computados e analisados, usando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 10.0. Detalhes das variáveis geradas pelo programa estão apresentadas no Anexo 6.

As análises incluíram estatística descritiva, como média, mediana e desvio padrão. Para análise das associações entre as variáveis foi utilizado o teste de associação pelo qui-quadrado e a medida de risco pela Razão de Chances (Odds Ratio- OR). Realizado posteriormente o modelo de regressão logística múltipla para avaliar o efeito independente das variáveis significantes no teste do qui-quadrado.

Para todos os testes estatísticos foi estabelecido um erro α de 5% ou seja, os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando o valor de $p < 0,05$ (IC 95%).

4 RESULTADOS

4.1 DOSAGENS SÉRICAS DE FSH, LH E TESTOSTERONA TOTAL E LIVRE

Tabela 2 - Relação das dosagens séricas de gonadotrofinas e testosterona total e livre no grupo estudado.

Hormônios	nº pacientes	Média	Mediana	DP	Variação	V.N.
FSH	151 (100%)	11,0	5,5	13,2	0,2-87,7	Até 15 mUI/mL
LH	147 (92,7%)	7,9	4,7	8,9	0,1-54,0	Até 16 mUI/mL
Testosterona T	148 (98,0%)	563,5	568,0	246,9	8,7-1307,0	300-1000 ng/dL
Testosterona L	138 (91,3%)	21,3	17,0	27,0	1,0-268,0	13-50 pg/mL

DP: desvio padrão; V.N.: valor normal; T: total; L: livre

As dosagens de séricas hormonais mostraram que dos pacientes estudados, 36 (23,84%) apresentavam FSH > 15 mUI/ml, 18 (11,92%) evidenciavam LH > 16 mUI/mL e 26 (17,21%) tinham testosterona total anormal (Figuras 1, 2 e 3, respectivamente).

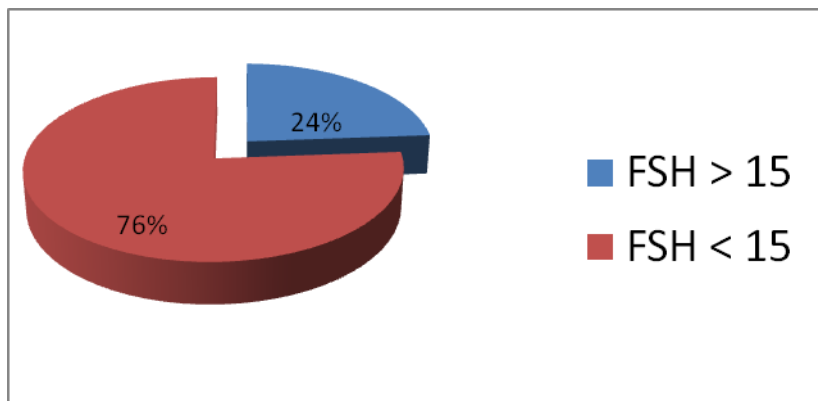


Figura 1 - Distribuição dos 151 pacientes em relação à dosagem sérica de FSH. (FSH>15 mUI/mL=36 pacientes).

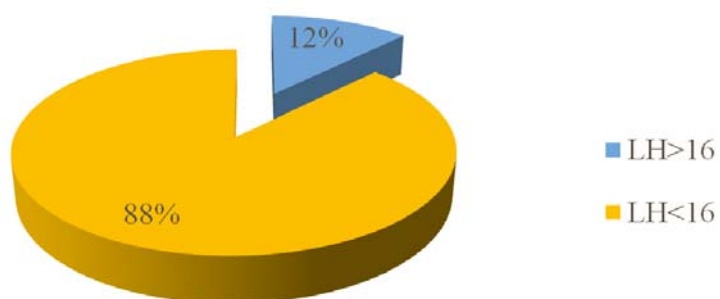


Figura 2 - Distribuição dos 147 pacientes em relação à dosagem sérica de LH(LH>16 mUI/mL=18).

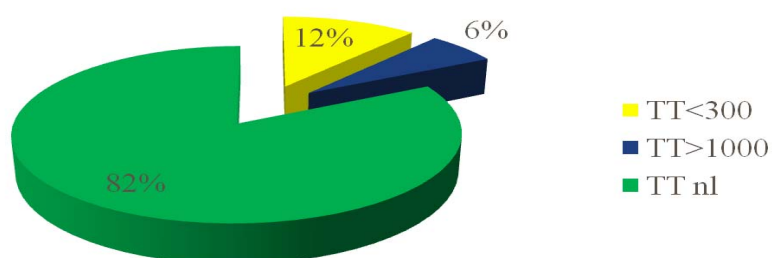


Figura 3 - Distribuição dos 148 pacientes em relação a dosagem sérica de testosterona total [TT(testosterona total<300 e>1000 ng/dL)=26].

Os pacientes abaixo relacionados apresentaram dosagem de testosterona total abaixo de 300 ng/dL e acima de 1000 ng/dL (Tabela 3) e elevação de LH > 16 mUI/mL (Tabela 4) de acordo com o diagnóstico, tratamento, nível de FSH e espermograma.

Tabela 3 - Descrição dos 26 pacientes com valores de testosterona total anormal de acordo com o diagnóstico, tratamento, nível de FSH e status do espermograma.

Doença	Testosterona <300 ng/dL	Testosterona > 1000 ng/gL
LLA	6 pts (Qt+ Rxt _c + Rxt _t)	1pt (Qt+Rxtc) FSH nl v. test<10
	v. test<10, FSH alt, azo	1pt (Qt+Rxtc) FSH nl espermo nl
	3 pts (Qt + Rxt _c) FSH nl	1pt(Qt+Rxtc+Rxtt) FSH alt, v. test<10
OS	1 pt (Qt-CDDP+Doxo) FSH alt, azo	
RB	1 pt (Qt-Ctx), FSH nl, espermo nl	1 pt (Qt-Ctx)+Rxtc, FSH alt, v.test<10 azo
TW	1 pt(Qt + Rxt abdominal) FSH nl s/espermo	2 pts (Qt+Rxt abdominal) FSH nl
RMS	1 pt (Qt-Ctx), FSH alt, v. test <10, azo	
	1 pt (Qt + Rxt abdominal) FSH nl s/espermo	
LNH		2pts (Qt), FSH nl, espermo nl
DH	2 pts (Qt), FSH nl, oligozoospermia	1pt (Qt-MOPP),FSH alt,v test<10,azo
HISTIOC	1 pt (Qt+Rxtc+Rxt abd) FSH nl, azo	

nl: normal pt: paciente espermo: espermograma azo: azoospermia

v. test: volume testicular

Tabela 4 - Distribuição dos 18 pacientes com valores séricos de LH anormais, de acordo com o diagnóstico, tratamento, nível de FSH e status do espermograma.

Doença	LH>16
LLA	5 pts (Qt+Rxtc+Rxxt), FSH alt, v.test<10, azo 1 pt (Qt+Rxtc), FSH alt, v.test<<10, s/espermo
LMA	1 pt (Qt), FSH nl, espermo nl
DH	2 pts (Qt-MOPP), FSH alt, azoospermia 1 pt (Qt-MOPP/ABVD)+Rxt abd., FSH nl, azoospermia
OS	1 pt (Qt), FSH nl, v.test=13, azoospermia 1 pt (Qt), FSH alt, v.test.<10, azoospermia
RMS	1 pt (Qt+Rxt t), FSH alt, v.test=13, azoospermia
RB	1 pt (Qt+Rxtc), FSH alt. v.test=12, azoospermia
LNH	1 pt (Qt), FSH alt. azoospermia 1 pt (Qt), FSH nl, Testo alt. oligozoospermia 1 pt (Qt), FSH nl, Testo nl, espermo nl
Sarcoma	1 pt (Qt), FSH nl, oligozoospermia

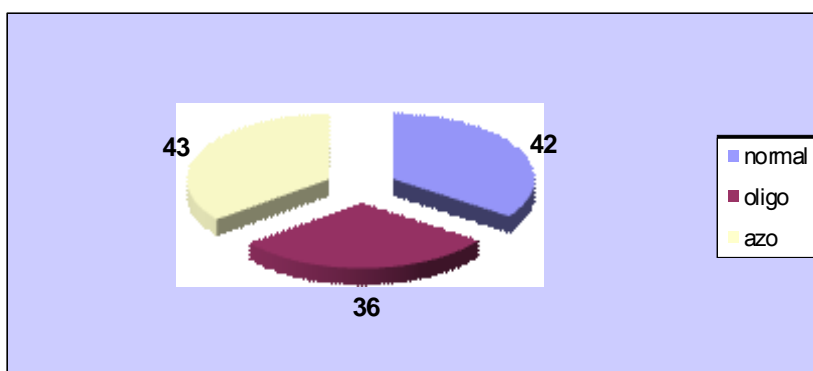
4.1.1 Resultados dos espermogramas

Os espermogramas foram coletados de 121 pacientes. Nos resultados encontrados, o número total e concentração foram observados em todos os pacientes, porém, as demais variáveis, tais como: volume, pH, motilidade, e morfologia, não haviam dados completos no prontuário de alguns pacientes (Tabela 5).

Tabela 5 - Perfil dos espermogramas de 121 pacientes estudados.

componentes	n° de pacientes	valor médio (variação)
volume (≥ 2 ml)	108	2,5 (0,2-11,0)
pH (7 a 8)	107	8,2 (0,0-9,5)
concentração ($\geq 20 \times 10^6$ /ml)	121	22,9 (0,0-117,6)
n°total ($\geq 40 \times 10^6$ /ml)	121	63,4 (0,0-844,2)
motilidade ($>50\%$)	112	35,6 (0-98,0)
morfologia (nl=70 a 100%)	117	59,0 (0-99,0)

Em relação ao espermograma, 43/121(35,54%) pacientes foram considerados azoospermicos (11 LLA, 11 DH, 6 LNH, 4 OS, 3 RMS, 3 RB, 1 Histioc, 3 raros), 36/121(29,75%) pacientes foram considerados oligozoospermicos e 42/121(37,71%) pacientes apresentaram exames dentro da normalidade. (Figura 4)

**Figura 4** - Distribuição dos 121 pacientes com relação ao número de espermatozoides encontrados no espermograma.

4.1.2 Volume testicular

Ao exame físico, 107/151 pacientes tiveram a mensuração do volume testicular, sendo que se encontrou 17/107 (23,84%) pacientes com volume testicular abaixo de 10 cm³ e 5/107 (4,67%) pacientes com volume testicular igual a 10 cm³ e 66 (61,68%) com volume considerado normal para a idade (≥ 15 cm³). (Figura 5)

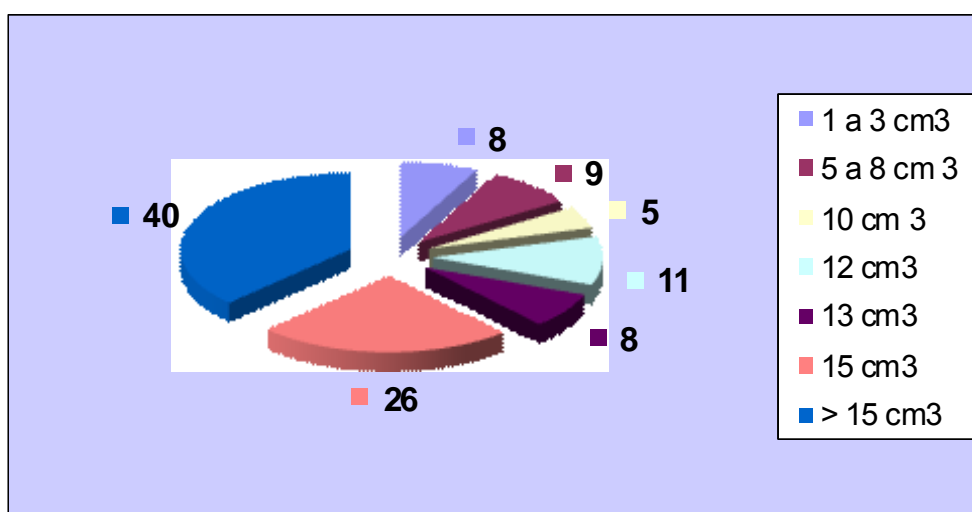


Figura 5 – Volume testicular mensurado nos pacientes, durante o exame físico, realizado na consulta no GEPETTO.

4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA UNIVARIADA

4.2.1 Idade ao diagnóstico

Tabela 6 - Correlação entre os grupos A, B, C e idade ao diagnóstico.

VARIAVEL	Idade ao diagnóstico	NORMAL	ALTERADA	p*
Grupo A (n=107)	<10 anos	32 (36,78%)	55 (63,22%)	0,881
	≥ 10 anos	7 (35,0%)	13 (65,0%)	
Grupo B (n=130)	<10 anos	57 (58,76%)	40 (41,24%)	0,852
	≥ 10 anos	20 (60,61%)	13 (39,39%)	
Grupo C (n=146)	<10 anos	79 (70,54%)	33 (29,46%)	0,038
	≥ 10 anos	30 (88,24%)	4 (11,76%)	

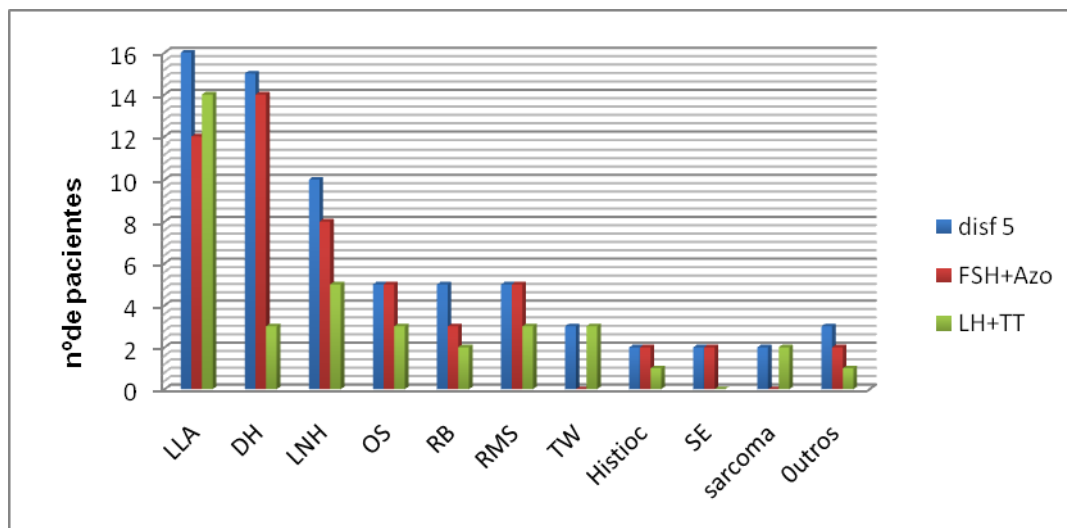
*Teste de associação do qui-quadrado

Grupo A- FSH, LH testosterona total, volume testicular e azoospermia (pelo menos uma variável alterada)

Grupo B- alterações de FSH e/ou azoospermia

Grupo C- alterações de LH e/ou testosterona total

A distribuição das neoplasias malignas encontradas nos grupos estudados foi de: **Grupo A** (no mínimo em uma variável alterada: FSH, LH, testosterona total, azoospermia): LLA 23,50% (= total de 68 pacientes estudados com 16 alterados), DH 22,05%, LNH 14,70%, OS 7,35%, RB 7,35%, RMS 7,35%; **Grupo B** (elevação de FSH e/ou azoospermia): DH 26,41%, LLA 22,64%, LNH 15,1%, OS 9,43%, RB 5,66%, RMS 9,43% e **Grupo C** (elevação de LH e/ou testosterona total) LLA 37,8%, LNH 13,5%, DH 8,1%, OS 8% RB 5,4%, RMS 8,1%.



Legenda: (Grupo A: disf 5(FSH/LH/testosterona/volume testicular/azoospermia); Grupo B: FSH+Azo; Grupo C: LH+TT)

Figura 6 - Distribuição das alterações encontradas nos três grupos estudados, em relação às neoplasias.

4.2.2 Tratamento radioterápico

Tabela 7 - Correlação entre 107 pacientes segundo a associação entre radioterapia de craniana, abdominal e testicular e FSH, LH, Testosterona, volume testicular e azoospermia (**Grupo A**)

VARIÁVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADO	p*
Rxt crânio	não	28 (37,33%)	47 (69,67%)	0,771
	sim	11 (34,38%)	21 (62,67%)	
Rxt abdome	não	37 (41,11%)	53 (58,89%)	0,021
	sim	2 (11,76%)	15 (88,24%)	
Rxt testículos	não	39 (41,05%)	56 (58,95%)	0,005
	sim	0 (0,0%)	12 (100,0%)	

* Teste de associação do qui-quadrado

Observou-se que no Grupo A, os 47 pacientes que não receberam Rxt craniana apresentavam alguma alteração nas variáveis, 12 pacientes além de terem recebido quimioterapia receberam Rxt abdominal, sendo 3 pacientes com Tumor de Wilms e 9 pacientes com DH.

Em relação aos pacientes que não receberam Rxt de abdome, porém apresentavam alterações, 10/53 pacientes receberam Rxt craniana e testicular, sendo todos portadores de LLA com infiltração ou recaída testicular, oito pacientes receberam Rxt craniana em associação com quimioterapia (5 LLA, 2 RB, 1 Histiocitose).

Os 58 pacientes que não receberam Rxt testicular, porém exibem exames alterados, são aqueles que ou receberam associações de quimioterapia/Rxt abdominal ou Rxt craniana.

Tabela 8 - Distribuição dos 130 pacientes segundo associação entre Radioterapia craniana, abdominal e testicular e alterações de FSH azoospermia (**Grupo B**).

VARIÁVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADO	p*
Rxt crânio	não	58 (60,42%)	38 (39,58%)	0,644
	sim	19 (55,88%)	15 (44,12%)	
RxT abdome	não	69 (62,73%)	41 (37,27%)	0,057
	sim	8 (40,0%)	12 (60,0%)	
Rxt testículos	não	77 (65,25%)	41 (34,75%)	<0,001
	sim	0 (0,0%)	12 (100,0%)	

* Teste de associação do qui-quadrado

Observou-se no Grupo B, dos 53 pacientes que apresentam exames alterados, 8 pacientes têm nível sérico de FSH elevado, 20 pacientes apresentam azoospermia e 25 pacientes tinham as duas variáveis alteradas, isto é, FSH alterada e azoospermia.

Os pacientes que não receberam Rxt craniana, porém apresentavam exames alterados (n=38), foram 10 pacientes com DH e 2 pacientes com Tumor de Wilms que receberam Rxt abdominal e quimioterapia associada e 28 pacientes que receberam somente quimioterapia.

Os 41 pacientes que não receberam Rxt testicular, mas mostram exames alterados são aqueles que receberam quimioterapia/Rxt craniana ou abdominal, com algum potencial gonadotóxico.

Tabela 9 - Distribuição dos 146 pacientes segundo associação entre radioterapia craniana, abdominal e testicular e alterações de LH e testosterona total (**Grupo C**).

VARIAVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADO	p*
Rxt crânio	Não	88(81,48%)	20(18,52%)	0,001
	Sim	21(55,26%)	17(44,74%)	
Rxt abdome	Não	93(75,0%)	31(25,0%)	0,821
	Sim	16(72,73%)	6 (27,27%)	
Rxt testículos	Não	108(80,60%)	26(19,40%)	<0,001
	Sim	1 (8,33%)	11(91,67%)	

*Teste de associação do qui-quadrado

Observou-se no Grupo C, 37 pacientes que mostravam exames alterados, sendo que 11 pacientes tinham somente LH aumentado, 19 pacientes apresentavam testosterona total alterada e 7 pacientes tinham LH e testosterona total alteradas. Dos 20 pacientes que não receberam Rxt craniana, porém apresentavam exames alterados, 15 receberam somente quimioterapia, 3 (TW) foram submetidos a Rxt abdominal e quimioterapia e 2 pacientes (LLA/RMS) receberam Rxt testicular e quimioterapia.

Os 31 pacientes que não receberam Rxt abdominal apresentavam exames alterados, tanto LH como testosterona, provavelmente pela ação da quimioterapia recebida.

4.2.3 Tratamento quimioterápico

Tabela 10 - Distribuição dos 107 pacientes segundo a associação entre agente quimioterápico: mostarda, procarbazina, doxorubicina, vincristina Mtx e FSH, LH, Testosterona, volume testicular e azoospermia (**Grupo A**).

VARIAVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADA	p*
Mostarda	Não	39 (40,64%)	57 (59,38%)	0,008
	Sim	0 (0,0%)	11 (100,0%)	
Procarbazina	Não	38 (41,30%)	54 (58,70%)	0,010
	Sim	1 (6,67%)	14 (93,33%)	
Vincristina	Não	12 (54,55%)	10 (45,45%)	0,048
	Sim	27 (31,76%)	58 (68,24%)	
Doxorubicina	Não	24 (47,06%)	27 (52,94%)	0,030
	Sim	15 (26,79%)	41 (73,21%)	
Methotrexate	Não	17 (28,33%)	43 (71,67)	0,049
	Sim	22 (46,81%)	25 (53,19%)	

*Teste de associação do qui-quadrado

Tabela 11 - Distribuição dos 130 pacientes segundo associação entre mostarda, procarbazina, doxorubicina, bleomicina, aracetyn e FSH alterado e azoospermia (**Grupo B**).

VARIAVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADA	p*
Mostarda	Não	75 (64,10%)	42 (35,90%)	0,001
	Sim	2 (15,38%)	11 (84,62%)	
Procarbazina	Não	73 (65,18%)	39 (34,82%)	0,001
	Sim	4 (22,22%)	14 (77,78%)	
Doxorubicina	Não	47 (70,15%)	20 (29,85%)	0,009
	Sim	30 (47,62%)	33 (52,38%)	
Bleomicina	Não	71 (62,28%)	43 (37,72%)	0,059
	Sim	6 (37,50%)	10 (62,50%)	
Aracetyn	Não	45 (52,94%)	40 (47,06%)	0,045
	Sim	32 (71,11%)	13 (28,89%)	

*Teste de associação do qui-quadrado

Tabela 12 - Distribuição dos 146 pacientes segundo associação entre ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina, dacarbazina, aracetyn, Mtxit e alteração do nível sérico de LH e testosterona total (**Grupo C**).

VARIAVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADA	p*
Ciclofosfamida	Não	54 (83,08%)	11 (16,92%)	0,036
	Sim	55 (67,90%)	26 (32,10%)	
Vincristina	Não	26 (89,66%)	3 (10,34%)	0,038
	Sim	83 (70,94%)	34 (29,06%)	
Daunorrubicina	Não	85 (83,33%)	17 (16,67%)	<0,001
	Sim	24 (54,55%)	20 (45,45%)	
Dacarbazina	Não	89 (71,20%)	36 (28,80%)	0,019
	Sim	20 (95,24%)	1 (4,76%)	
Aracetyn	Não	75 (80,65%)	18 (19,35%)	0,028
	Sim	34 (64,15%)	19 (25,34%)	
Mtxit	Não	70 (81,40%)	16 (18,60%)	0,025
	Sim	39 (74,66%)	37 (25,34%)	

*Teste de associação do qui-quadrado

Mtxit: methotrexate intratecal

Os pacientes dos grupos estudados que apresentam exames alterados, porém não receberam a droga citada, estão englobados naqueles que receberam Rxt craniana, abdominal ou testicular ou receberam concomitantemente outras drogas com poder gonadotóxico.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA MULTIVARIADA

Tabela 13 - Fatores preditivos para disfunção gonadal em relação aos grupos estudados.

GRUPO	VARIÁVEL	CATEGORIA	OR*	IC 95%**	,p
		Não	1,0 (ref)		
A	Etoposide	Sim	3,91	0,85-17,94	0,078
	Procarbazina	Sim	10,34	1,34-79,86	0,025
		Não	1,0 (ref)		
B	Procarbazina	Sim	7,76	2,46-24,41	<0,001
	Actinomicina	Sim	3,81	1,35-10,70	0,011
		Não	1,0 (ref)		
C	Rxt testicular	Sim	38,17	4,39-331,70	0,001
	Doxorrubicina	Sim	1,97	0,85-4,54	0,109
	Bleomicina	Sim	0,13	0,02-0,81	0,029

*OR: Razão de Risco

**IC 95%: Intervalo de Confiança

Grupo A: FSH, LH, testosterona, volume testicular, azoospermia (no mínimo, uma variável alterada);

Grupo B: FSH, azoospermia (no mínimo uma variável alterada)

Grupo C: LH, testosterona total (no mínimo uma variável alterada)

5 DISCUSSÃO

A ação deletéria dos quimioterápicos sobre a função testicular de indivíduos adultos tem sido amplamente estudada, entretanto, ainda existem dúvidas sobre os efeitos tóxicos na função gonadal, quando o tratamento oncológico é realizado na infância e na adolescência, ocasião em que os pacientes ainda não apresentam maturidade sexual adequada.

O tratamento adequado de uma criança com câncer depende da abordagem multidisciplinar e da implementação de um planejamento terapêutico coordenado e multimodal. A intensidade da complexa terapia antineoplásica tem proporcionado excelentes perspectivas de cura, com taxa atual sobrevida livre de doença em cinco anos atingindo cerca de 70% (ROBINSON et al. 2005).

A expectativa de sobrevida à longo prazo, das crianças e adolescentes com câncer, gera um novo dilema e obrigação para o oncologista pediátrico: providenciar cuidados adequados para minimizar os efeitos tardios do tratamento oncológico (OEFFINGER et al. 1998).

Dentre tantos efeitos tardios, atualmente conhecidos, destacam-se as lesões gonadais que podem causar infertilidade, comprometendo a capacidade reprodutiva, cerceando o direito de exercer a paternidade, acarretando sensações de frustração e angústia no adulto sobrevivente de câncer infantil (MILLIGAN et al. 1989).

Apesar da relevância do tema, há poucos trabalhos publicados na literatura médica brasileira, que avaliem como um todo, o universo do tratamento oncológico na criança e no adolescente com câncer e que se tornaram adultos bio-psico-socialmente completos.

As investigações sobre função reprodutiva após tratamento de câncer durante a infância, têm sido difícil de realizar pelo envolvimento de pequeno número de pacientes e por curto períodos de seguimento.

A abordagem deste trabalho mostra um momento na história do tratamento oncológico na infância, que talvez não se reproduza mais. Um período onde o tratamento era tão devastador quanto a doença em si. Muitas das drogas usadas há mais de 30 anos ainda são usadas na atualidade, já a radioterapia teve um avanço tecnológico, com mais ação sobre o tumor e menos efeito colateral e as cirurgias não são mais mutiladoras como em décadas passadas. Porém, as drogas, a radioterapia e a cirurgia continuam fazendo parte da terapia oncológica e as neoplasias continuam afetando milhares de crianças no mundo.

Talvez a incidência das neoplasias deste estudo seja o reflexo do tipo de tratamento usado na época, não sendo a nossa realidade atual, porém que isto nos sirva de alerta para os tratamentos futuros.

Quando avaliadas os tipos de neoplasias em função das alterações encontradas, como exibido na Figura 6, os pacientes que apresentam exames alterados são aqueles com LLA, DH e LNH, respectivamente.

Vários trabalhos mostram discrepância entre a ação da terapia antineoplásica na fase pre-puberal e a fase puberal.

É sugerido que meninos pré-púberes são menos suscetíveis aos efeitos da quimioterapia do que o adulto, mas não há evidências convincentes para sustentar este argumento (HOWELL e SHALET 2001), porém alguns autores inferem que o paciente pré-púbere pode recuperar a fertilidade após 10 anos do término do tratamento (COLPI et al. 2004).

WALLACE et al. (1989) estudaram 15 pacientes, sendo 12 púberes e 3 pré-púberes, que tinham sido tratados na infância por OS. De oito pacientes masculinos, três apresentaram lesão gonadal relacionada diretamente no epitélio germinativo, com FSH alterado, volume testicular diminuído para o critério de Tanner e espermograma com oligozoospermia. A função das células de Leydig estava intacta e os pacientes progrediram espontaneamente para a puberdade.

BRAMSWIG et al. (1990) avaliaram 75 meninos tratados por DH com OPPA/COPP e irradiação. Os autores concluíram que a quimioterapia causa uma alta incidência de disfunção testicular dose dependente, tanto em meninos pré-púberes como nos púberes.

DHABHAR et al. (1993) avaliaram 26 sobreviventes de DH que foram tratados com COPP/MOPP. Seus resultados mostraram que o regime COPP/MOPP causou danos gravíssimos ao epitélio germinativo, quando recebido na fase pré-puberal, porque após 6 anos, 16 pacientes mostravam-se azoospermicos, com FSH elevados.

ARUSH et al. (2000) avaliaram 20 sobreviventes de linfoma de Hodgkin na infância, tratados por quimioterapia combinada (MOPP/ABVD ou MOPP) com ou sem Rxt. Ao diagnóstico, nove crianças eram pré-púberes,

três eram intrapúberes e oito eram pós-púberes. Todos os pacientes apresentavam caracteres sexuais secundários. Somente quatro pacientes (20%) tinham espermograma normal, enquanto três eram oligospermicos, cinco tinham oligospermia severa e oito (40%) eram azoospermicos. Os níveis de FSH eram normais em 10/20 pacientes (50%), assim como os níveis de testosterona, LH, estradiol e prolactina. Este estudo demonstrou que 7/11 das crianças tratadas na fase pré-púbere tinham toxicidade gonadal grave, pela associação do regime MOPP e Rxt em “Y” invertido.

Outro estudo avaliou 99 pacientes tratados de linfoma na infância, sendo que 81 pacientes eram pré-púberes e 18 pacientes eram púberes. Após alguns anos foram reavaliados e 25 pacientes ainda eram pré-púberes e 56 pacientes já haviam tornado-se pós-púberes. Enquanto pacientes pré-púberes e púberes apresentavam níveis normais de gonadotrofinas, os pacientes pós-púberes mostravam níveis anormais de FSH. Como um aumento de FSH é um indicador indireto de lesão testicular, estes dados confirmam que a fase pré-puberal não protege a gônada dos efeitos tardios da quimioterapia e que será aparente somente com a progressão da puberdade (ARUSH et al. 2000; KELNAR et al. 2002; CICOGNANI et al. 2003).

Estes trabalhos mostram que tanto os pacientes na fase pré-púbere como na púbere, o tratamento pode comprometer a função gonadal.

Em nosso estudo avaliamos a função gonadal e o espermograma de 151 pacientes do sexo masculino, sendo que a idade ao diagnóstico não teve significância estatística, porém observou-se que 54/114 pacientes que

eram pré-púberes na época do diagnóstico, apresentam algum tipo de alteração gonadal e 35/54 (64,8%) eram azoospermicos.

LEUNG et al. (2000) estudou 77 sobreviventes de LMA com mais de 10 anos pós tratamento (média de 16,7 anos), que receberam quimioterapia (1), quimioterapia + Rxt craniana (2), Qt + Rxt corpo total + TMO (3). As conclusões do estudo entre outras, foi que o grupo 2 tinha um grande fator de risco para déficit para desenvolvimento pondero-estatural, hipotireoidismo, hipogonadismo, catarata e infertilidade e quando comparada com o grupo 1, o grupo 3 tem uma alta incidência de hipogonadismo e infertilidade ($p < 0,001$). Os autores discutem também que, a identificação precoce e o tratamento das anormalidades encontradas, melhora a qualidade de vida de muitos sobreviventes do câncer infantil.

BACCI et al. (2000) estudou 117 pacientes sobreviventes ao tratamento de OS com no mínimo 10 anos (média de 11,5 anos). Os autores observaram que 10/12 pacientes eram azoospermicos quando da investigação. Todos eles haviam recebido quimioterapia durante a puberdade e nove tinham também recebido ifosfamida e etoposide.

Por causa da natureza variada das lesões gonadais inflingidas pela quimio ou radioterapia, pode ser difícil prever se a criança após tratamento terá sua fertilidade comprometida. O risco pode ser categorizado de acordo com o tipo de malignidade e ao tratamento associado, como por exemplo: HD com agentes alquilantes que são gonadotóxicos; condicionamento para TMO, com altas doses de quimioterapia ou radioterapia de corpo total; radioterapia localizada em pelve/testículo; metástases de sarcoma de partes

moles, Rxt crânio e crânio-espinhal. (BROUGHAM e WALLACE 2005) Conhecendo estes riscos, o oncologista poderá manusear o tratamento de forma a diminuir os efeitos tardios, lançando mão de toda a tecnologia em benefício de seu paciente.

O tratamento radioterápico tem sua ação deletéria, por afetar diretamente o local comprometido. Alguns estudos de função gonadal após tratamento de LLA na infância não distinguem claramente os efeitos da Rxt craniana, Rxt cranioespinhal e a quimioterapia.

QUIGLEY et al. (1989) relata elevação de gonadotrofinas em meninos pré e pós-púberes tratados de LLA onde todos receberam Rxt craniana com 24 Gy e agentes alquilantes. Foram realizadas biópsias testiculares no seguimento do estudo e todas foram anormais.

SIIMES e RAUTONEN em 1990 relataram elevação das gonadotrofinas e diminuição do volume testicular em homens tratados de LLA na infância com agentes alquilantes e Rxt craniana com 24 Gy.

Em nosso estudo, dos 27/39 pacientes que receberam Rxt craniana, somente cinco pacientes apresentaram volume testicular reduzido, corroborando a ação da radioterapia no eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, porém este número de pacientes é pequeno para podermos concluir que somente a Rxt craniana foi a causadora da disfunção gonadal.

A dose difundida para o testículo durante a Rxt abdomino-pélvica é estimada ser 1-2% da dose total aplicada no tumor. Estudos mostram que pacientes que receberam Rxt em “Y” invertido como complementação do tratamento de DH, mesmo com proteção testicular, tem grandes chances de

danos testiculares. KINSELLA et al. (1989) publicou dados referentes a 17 pacientes que tinham recebido baixas doses de radiação durante tratamento de DH. Doses testiculares menores de 0,2 Gy não tiveram efeito significativo nos níveis de FSH ou no espermograma, porém doses entre 0,2 a 0,7 Gy causaram aumento transitório nos níveis de FSH e redução na contagem de espermatozóides, com retorno à normalidade dentro de 12-24 meses.

Em nosso estudo, dos 23 pacientes que receberam Rxt abdominal, os mais afetados foram os pacientes com DH (n=15), que também receberam regimes como MOPP (n=9) ou sem mostarda, porém mantendo a procarbazida, (n=4) mostrando semelhanças com os dados da literatura. Mesmo que estes pacientes não tivessem recebido Rxt abdominal, por terem recebido a mostarda nitrogenada e a procarbazida, já teriam grande chance de terem disfunção gonadal ou infertilidade definitiva.

Apesar dos dados encontrados nos pacientes que receberam Rxt craniana e abdominal, os achados de alterações gonadais não tiveram impacto significativo no estudo.

A radiação escrotal, sem proteção testicular está constantemente associada a azoospermia. A radiosensibilidade é definida como suscetibilidade celular à radioterapia aplicada, variando desde a dose total, número de frações, duração das frações e volume da área tratada além da suscetibilidade individual, idade do início e associações com outras variáveis (COLPI et al. 2004) .

Um estudo em camundongos realizado por HAINES et al. (2002) mostrou danos no DNA do espermatozóide após radiação *in situ* das

espermatogônias, espermatócitos e espermátides três semanas após a exposição. Após 120 dias ainda havia um pequeno número de células que carregavam altos níveis de DNA alterado, confirmando a proposição de que o DNA na célula precursora pode ser permanentemente mutada.

O presente estudo observou que aqueles pacientes que receberam Rxt testicular, como no caso de 11 pacientes com recaída testicular de LLA e um caso de RMS paratesticular, tiveram comprometimento importante da função testicular, evidenciada por volume testicular reduzido e espermograma com azoospermia.

A grande maioria dos trabalhos publicados sobre disfunção gonadal se refere à pacientes adultos. Os pacientes com câncer de testículos têm a produção de sêmen diminuída antes da terapia inicial. Isto é comprovado por biópsia contralateral do testículo sem doença, onde foram achadas anormalidades significativas, hialinização dos túbulos seminíferos, ausência de epitélio germinativo, parada da espermatogênese e até carcinoma *in situ* (BERTHELSEN e SKAKKEBAEK 1983).

Estudos mostram que, ressecções de bexiga e próstata, linfadenectomia retroperitoneal bilateral ou extensas cirurgias pélvicas, podem resultar em ejaculação retrógrada (para dentro da bexiga), devido as lesões dos nervos que inervam o corpo cavernoso do pênis. Apesar deste inconveniente, 70-80% dos adultos que sofreram prostatectomia ou cistoprostatectomia radical mantêm sua função sexual preservada (PUSCHECK et al. 2004).

Em nosso estudo evidenciou-se um paciente que aos 3 anos teve o diagnóstico de RMS bexiga/próstata, tendo sido submetido a cirurgia extensa de retirada do tumor. Por apresentar ejaculação retrógrada, devido a lesões dos nervos, recusou-se a realizar o espermograma, porém apresenta dosagens séricas de gonadotrofinas sem alterações.

Ainda em relação ao tratamento cirúrgico, não houve impacto estatístico, devido a pequeno número de pacientes em nosso estudo. Quatro pacientes que foram submetidos à orquiectomia unilateral, pelo comprometimento do testículo pela neoplasia, sendo 3 pacientes com TCG e um paciente com RMS paratesticular. Os pacientes com TCG, tinham menos de 4 anos de idade ao diagnóstico e a análise sérica de FSH mostrou que dois deles tinham níveis normais e um deles tinha FSH elevado, já o paciente portador de RMS paratesticular tinha 1 ano e sete meses de idade ao diagnóstico, recebeu Rxt testicular e quimioterapia combinada e atualmente o nível sérico de FSH é elevado, o espermograma mostra azoospermia e apresenta testículos pequenos para a idade.

Agentes quimioterápicos sabidamente gonadotóxicos podem produzir danos temporários ou definitivos no epitélio germinativo resultando em oligozoospermia ou azoospermia. A extensão da lesão é dependente do agente administrado e da dose recebida. Contudo, como a maioria dos regimes é de combinação de drogas, torna-se difícil determinar a específica contribuição de cada agente individualmente (THOMSON et al. 2002).

O tratamento quimioterápico para DH com regimes como MOPP, COPP ou ChOPP, tem sido exaustivamente relatados em inúmeros

trabalhos evidenciando azoospermia em mais de 90% dos sobreviventes desses tratamentos ((MACKIE et al. 1996; PAPADAKIS et al. 1999). Um estudo realizado em 2001, avaliou a função gonadal de 21 pacientes do sexo masculino com DH comparado com 20 adultos jovens saudáveis. Na época do tratamento 14 pacientes eram pré-púberes e 7 já estavam na puberdade e foram tratados com esquema híbrido modificado (C-MOPP/ABVD). Os autores observaram 11 pacientes com azoospermia, 4 com oligospermia e 3 pacientes com espermograma normal. Decorridos 11 anos após o término do tratamento, um paciente recuperou a fertilidade, com normalização do espermograma e recuperação dos níveis de FSH (BORDALLO et al. 2001).

A procarbazina é um efetivo agente antitumoral no tratamento da DH e de outros tipos de neoplasias. O efeito colateral da procarbazina na combinação quimioterápica é a azoospermia irreversível. O tratamento com procarbazina aumenta significativamente a média de sobrevivência, independente das doses usadas, porém está diretamente relacionada com a parada da espermatogênese (HORSTMAN et al. 1987).

SIEBER et al. (1978) estudaram a ação da procarbazina em primatas, onde 55 macacos receberam variadas doses do agente por 12 anos. Onze de 42 macacos foram necropsiados após terem desenvolvido neoplasias malignas. Foi observado que os túbulos seminíferos estavam distorcidos e ocupados por tecido trabecular, evidenciando total aplasia germinativa.

VIVIANE et al. (1985) detectaram azoospermia em 97% dos pacientes após uso de MOPP versus 54% após ABVD. Em um estudo comparativo

sobre MOPP-ABV versus ABVD, foi encontrada azoospermia em 89% no grupo MOPP-ABV em relação a 9% do grupo ABVD após um ano fora de terapia (TAL et al. 2000). Azoospermia pode ser esperada em mais de 50% dos pacientes que receberam mais de 6 g/m².

KULKARNI et al. (1997) estudaram 38 homens sobreviventes de HD na infância. Dos 38 pacientes, 26 receberam ABVD e 12 foram tratados com ABVD alternado com COPP. O grupo que recebeu ABVD apresentava FSH, LH e testosterona e espermograma normais e o grupo de ABVD/COPP apresentava-se azoospermico, com FSH muito aumentado. Os autores concluíram que o esquema ABVD preserva a função gonadal.

Com a introdução do esquema ABVD ou diminuição das doses de procarbazina, pela ação dose dependente, está havendo uma diminuição do efeito deletério da função gonadal, em detrimento de outros efeitos tardios, tais como, disfunção cardíaca e fibrose pulmonar.

Em nosso estudo tivemos 23 pacientes que usaram esquemas com procarbazina, onde 19/23 pacientes tinham DH e apresentavam disfunção gonadal, evidenciada pela elevação de FSH e espermograma com azoospermia.

Nosso estudo mostrou evidência estatística para os pacientes que receberam procarbazina, tanto no grupo A (OR=10,3) como no grupo B(OR=7,7), sendo assim a procarbazina é um fator de risco para o desenvolvimento de alterações gonadais.

Vários autores observaram azoospermia em pacientes tratados com doxorubicina, porém é possível a recuperação da espermatogênese,

dependendo da dose total que o paciente receba, associada a outras drogas gonadotóxicas (SCHAMBERGER et al. 1981; FOSSA et al. 1985)

DA CUNHA et al. (1983) avaliaram o espermograma de 14 pacientes que receberam doxorubicina nos esquemas terapêuticos de vários tipos de neoplasia. Sete pacientes receberam radioterapia em vários sítios. Foi então analisado o espermograma após 7 a 79 meses pós-tratamento. Observaram que seis pacientes estavam azoospermicos, três eram oligozoospermicos e 5 normospermicos. Concluíram que é possível dentro de um curto espaço de tempo, haver recuperação da espermatogênese, apesar do uso da doxorubicina.

Em nosso estudo 71 pacientes fizeram uso de esquemas com doxorubicina e 41 apresentaram algum grau de disfunção gonadal, representado por aumento de FSH ou LH ou testosterona total, não evidenciando significância estatística

Um estudo realizado em 2000, estudou 13 pacientes pós púberes (9 LLA e 4 DH) tratados durante o período pré-puberal. Os resultados mostraram que os pacientes com DH apresentavam evidentes alterações da função gonadal, com elevação do FSH, com pequenas alterações na função das células de Leydig. Três deles eram azoospermicos e um era oligospermico. Os pacientes sobreviventes de LLA não apresentaram diferenças significativas em nenhum parâmetro bioquímico ou clínico, porém dos 9 estudados, dois pacientes eram oligospermicos. A conclusão do estudo descrito por GUILLÉN et al. (2000) foi que os protocolos de tratamento para DH produzem elevada incidência de dano germinativo e

alterações subclínicas nos pacientes, enquanto nos pacientes com LLA, as alterações são mínimas. Este estudo também conclui que o estado pré-puberal não protege os testículos do efeito tóxico da quimioterapia.

GUERRES et al. (2000), estudou 46 jovens após tratamento de DH com OEPA (vincristina, etoposide, prednisona e adriamicina) ou COPP/OEPA. Foram excluídos pacientes que receberam Rxt íleoinguinal. Os resultados mostraram que os pacientes que receberam o esquema COPP apresentavam FSH elevado, porém com níveis de LH e testosterona normais. Este estudo reforça que pacientes que recebem procarbazina associada à ciclofosfamida tem mais chance de ter danos gonadais.

As dosagens com aumento nos níveis de FSH basal, concomitante à presença de testículos pequenos estão associada com azoospermia.

SKLAR (1999) avaliou a função testicular de 60 sobreviventes de LLA e encontrou significativa disfunção das células germinativas, manifestada por aumento do FSH, redução do volume testicular, em 55% dos sobreviventes tratados com radioterapia testicular e 17% tratados com Rxt cranio-espinhal. A função das células de Leydig era normal na maioria dos pacientes e não foi correlacionada com o tratamento.

MUSTIELES et al. (1995) definiu em seu estudo que dano ao epitélio germinativo seria pelo menos um dos 3 critérios aplicados: espermograma com menos de 20 milhões/ml, aumento basal de FSH ou redução do volume testicular. O estudo era composto de 15 homens que tinham recebido poliquimioterapia na infância, comparado com 13 homens adultos controles. Os autores encontraram uma significativa correlação inversa entre FSH e

volume testicular ($p < 0,05$). O espermograma era alterado em 11 pacientes, sendo que 10 eram pré-púberes e um paciente era púbere na época do tratamento, e esses pacientes também apresentavam altos níveis de FSH, em relação aos controles.

Em nosso estudo, quando avaliamos os pacientes do Grupo B, encontramos que 100% destes pacientes que receberam Rxt testicular e 84,6% dos que receberam mostarda apresentavam FSH alterado e/ou azoospermia. A procarbazina neste grupo, mostrou uma forte associação para a disfunção gonadal, porém, quando foi realizada a análise multivariada, deixou de ser significativa, não podendo ser definida como fator de risco independente para a disfunção.

Da mesma forma, a dactinomicina aparece como uma variável de risco somente quando realizado o estudo estatístico multivariado, dificultando assim essa droga ter um impacto na disfunção gonadal por si só.

Apesar do pequeno número de pacientes com mensuração testicular, encontramos 17 pacientes com menos de 10 cm^3 de volume testicular e 5 pacientes com 10 cm^3 de volume, 15/17 apresentavam alterações no FSH e esses mesmos pacientes são azoospérmicos, evidenciando a ação tóxica quer da quimioterapia quer da radioterapia.

Este estudo foi realizado seguindo a mesma linha de observação do realizado por RIZZO em 2002. O estudo de 2002 observou 20 pacientes que iniciariam o tratamento, colhidos gonadotrofinas e espermograma inicial e avaliado o perfil hormonal seis meses após o início do tratamento. Observou-se que os pacientes apresentavam azoospermia já precocemente, porém

não foram reavaliados posteriormente, para que se observasse a permanência desta azoospermia ou então a recuperação da espermatogênese.

O nosso estudo observou 151 pacientes já tratados desde a década de 60, com esquemas que atualmente já não se usam, que foram submetidos a cirurgias, radioterapia craniana, abdominal ou testicular. Foram encontrados 36 pacientes com níveis séricos de FSH aumentado e azoospermia, mostrando que essas lesões germinativas são irrecuperáveis, após tantos anos.

Essa situação poderia ser solucionada na época? É difícil responder a esta questão. No período de tratamento destes pacientes, o lema era “curar a qualquer preço” e o preço que estes pacientes estão pagando pela vida é não poder exercer a paternidade.

Nada se pode fazer por muitos destes pacientes, a não ser tentar minimizar o dano causado na ânsia de salvar uma vida.

Tudo isso nos ensina, nos mostra que agora “curar apesar do custo”, implica em que nós, oncologistas pediátricos, já tenhamos em mente todas as estratégias que a tecnologia nos dá, desde o início do tratamento dos futuros pacientes, com preservação do sêmen para os adolescentes, criopreservação de tecido gonadal para as crianças e posterior ao tratamento, todo o suporte medicamentoso, caso o paciente assim o necessite.

6 CONCLUSÕES

Baseado nos resultados do proposto estudo foi possível concluir que:

1. As LLA e linfomas foram as neoplasias onde se encontrou o maior número de pacientes com disfunção gonadal;
2. Os pacientes do grupo A que receberam procarbazina têm 10 vezes mais risco de apresentar alterações gonadais e os pacientes que receberam etoposide, mostraram significância limítrofe com 3,9 vezes mais risco para esta disfunção;
3. Os pacientes do grupo B que receberam procarbazina têm 7,7 vezes mais risco e os aqueles que receberam dactinomicina têm 3,8 vezes mais risco de apresentar alterações gonadais;
4. Os pacientes do grupo C que foram submetidos à radioterapia testicular, têm 38 vezes mais risco de ter a espermatogênese danificada.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed SR, Shalet SM, Campbell RHA, Deakin DP. Primary gonadal damage following treatment of brain in childhoos. **J Pediatr** 1983; 103:562-5.

Arush MWB, Solt I, Lightman A, Linn S, Kuten A. Male gonadal function in survivors of childhood Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. **Pediatr Hematol Oncol** 2000; 17:239-45.

Au WW, Hsu TC. The genotoxic effects of adriamycin somatic and germinal cells of the mouse. **Mut Res** 1980; 79:351-61.

Aubier F, Flamant F, Brauner R, Caillaud JM, Chaussain JM, Lemerle J. Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in children. **J Clin Oncol** 1989; 7:304-9.

Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, et al. Campanacci M. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istitute Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/Osteosarcoma-2 protocol: an updated report. **J Clin Oncol** 2000; 18:4016-27.

Barr RD. On cancer control and the adolescent. **Med Pediatr Oncol** 1999; 32:404-19.

Bar-Shira MB, Yogev L, Marks A, Hauser R, Botchan A, Yavetz H. Sertoli cell inactivation by cytotoxic damage to the human testis after cancer chemotherapy. **Fertil Steril** 2004; 81:1391-4.

Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Gonadal function in men with testis cancer. **Fertil Steril** 1983; 39:68-75.

Berthelsen JG. Testicular cancer and fertility. **Int J Androl** 1987; 10:371-80.

Blatt J, Poplack DG, Sherins RJ. Testicular function in boys after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med** 1981; 304:1121-4.

Bleyer WA: Adolescents and young adults with cancer: a neglected population [Educational Book]. **Am Soc Clin Oncol** 2001; p.125-32. [Presented at Thirty-Seventh; 2001 May 12-15, San Francisco (CA)].

Bonadona G, Santoro A. ABVD chemotherapy in treatment of Hodgkin's disease. **Cancer Treat Rev** 1982; 9:21-35.

Bordallo MAN, Guimarães MM, Carriço MK, Dobbin J. Função gonadal de sobreviventes de doença de Hodgkin tratados na infância e adolescência com quimioterapia. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2001; 45:1-14.

Botchan A, Hauser R, Yogev L, et al. Testicular cancer and spermatogenesis. **Hum Reprod** 1997; 12:755-8.

Bramswig JH, Heiermann E, Heimes U, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G. The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. **Cancer** 1990; 65:1298-302.

Brougham MFH, Kelnar CJH, Sharpe RM, Wallace WHB. Male fertility following childhood cancer: current concepts and future therapies. **Asia J Androl** 2003, 5:325-37.

Brougham MFH, Wallace WHB. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. **Br J Haematol** 2005; 131:143-55.

Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer **N Engl J Med** 1987; 317:1315-7.

Byrne J, Fears TR, Mills JL, et al. Fertility of long-term male survivors of acute lymphoblastic leukemia diagnosed during childhood. **Pediatr Blood Cancer** 2004; 42:364-72.

Callis L, Nieto J, Vila A, Rende J. Chorambucil treatment in minimal lesion nephrotic syndrome: a reappraisal of its gonadal toxicity. **J Pediatr** 1980; 97:653-6.

Castro AMS, Yerrischi I. Puberdade precoce. In: Nóbrega FJ, coordenador. **Pediatria: fundamentos**. São Paulo: Contexto; 1990. p.139-52.

Chapman R, Rees LH, Subcliffe SB, Edwards CRW, Malpas JS. Cyclical combination chemotherapy and gonadal function. **Lancet** 1979; 285-9.

Charak BS, Gupta R, Mandrekar P, et al. Testicular dysfunction after cyclophosphamide-vincristine-procarbazine-prednisolone chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. **Cancer** 1990; 65:1903-6.

Choudhury A, Jagdale MB, Misra S. Potential transmission of cytogenetic effects of cisplatin in the male germline cells of Swiss mice. **J Chemother** 2000; 12:352-9

Cheviakoff S, Calamera JC, Morgenfeld M, Mancini RE. Recovery of spermatogenesis in patients with lymphoma after treatment with chorambucil. **J Reprod Fert** 1973; 33:155-7.

Cicognani A, Pasini A, Pession A, et al. Gonadal function and pubertal development after treatment of childhood malignancy. **J Pediatr Endocrinol Metabol** 2003; 16:321-6.

Clayton PE, Shalet SM, Price DA. Gonadal function after chemotherapy and irradiation for childhood malignancies. **Horm Res** 1984; 30:104-10.

Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Campell RHA. Testicular damage after chemotherapy for childhood brain tumors. **J Ped** 1988; 112:922-6.

Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, Sagone P, Piediferro G. Testicular function following chemo-radiotherapy **Eur J Obst Gynecol** 2004; 113S:S2-6.

Costa CL. **Avaliação de aspectos psicossociais da população de pacientes fora de tratamento de câncer infantil**. São Paulo; 2005. [Tese de Doutorado-Fundação Antonio Prudente].

Costabile RA. The effect of cancer and cancer therapy on male reproductive function. **J Urol** 1993; 149:1327-30.

De Vita VT, Serpick A, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. **Ann Inter Med** 1970; 73:881-95.

Da Cunha MF, Meistrich ML, Ried HL, Gordon LA, Watchmaker G, Wyrobek A. Active sperm production after cancer chemotherapy with doxorubicin. **J Urol** 1983; 130:927-30.

Da Cunha MF, Meistrich ML, Cundiff JH, et al. Recovery of spermatogenesis after treatment for Hodgkin's disease: limiting dose of MOPP chemotherapy. **J Clin Oncol** 1984; 2:571-7.

Damewood MD, Grochow LB. Prospects for fertility after chemotherapy or radiation for neoplastic disease. **Fert Steril** 1986; 45:443-60.

Dhabhar BN, Malhotra H, Joseph R, et al. Gonadal function in prepubertal boys following treatment for Hodgkin's disease. **Am J Pediat Hematol/Oncol** 1993; 15:306-10.

Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD, Patel DN, Stevens EE. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. **J Clin Oncol** 1993; 1:179-83.

Farley KF, Barrie JU, Johnson W. Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. **Lancet** 1972; 568-9.

Feeny D, Furlong W, Mulherm RK, Barr RD, Hudson M. A framework for assessing health-related quality of life among children with cancer. **Int J Cancer Suppl** 1999; 12:32-8

Fossa SD, Ous S, Abyholm T, Norman N, Loeb M. Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. **Br J Urol** 1985; 57:210-4.

Foster RS, McNulty A, Rubin L R, et al. Fertility considerations in nerve-sparing retroperitoneal lymph-node dissection. **World J Urol** 1994; 12:136-8.

Green DM, Brecher ML, Lindsay AN, et al. Gonadal function in pediatric patients following treatment for Hodgkin's disease. **Cancer Inst** 1982; 84:306-12.

Green MD. Paediatric update-commentary. **Eur J Cancer** 2002; 38:1251-3.

Greene MH. Is Cisplatin a human carcinogen? **J Natl Cancer Inst** 1992; 84:306-12.

Guesry P, Lenoir G, Broyer M. Gonadal effects of chlorambucil given to prepubertal and pubertal boys for nephritic syndrome. **J Pediat** 1978; 92:299-303.

Guerres L, Bramswig JH, Schlegel W, Jürgens H, Sclalong J. The effects of etoposide on testicular function in boys treated for Hodgkin's diseases. **Cancer** 2000; 83:2217-22.

Guillén LS, Calvo MTM, Román JP, Gomez TC, Soto MB, Oliver JA. Alteraciones en la función gonadal en varones pospuberales supervivientes de leucemia linfoblástica aguda y enfermedad de Hodgkin. **An Esp Pediat.** 2000; 53:318-23.

Haines GS, Hendry JH, Daniel CP, Morris ID. Germ cell and dose-dependent DNA damage measured by the comet assay in murine spermatozoa after testicular X-irradiation. **Adv Esp Med Biol** 2002; 444:79-93.

Hann EW, Feingold SM, Nisce L. Aspermia and recovery of spermatogenesis in cancer patients following incidental gonadal irradiation during treatment: a progress report. **Radiology** 1976; 119:223-5.

Hays DM, Raney RB, Crist WM, et al. Secondary surgical procedures to evaluate primary tumor status in patients with chemotherapy-responsive stage III and IV sarcomas: a report from the IRS. **J Pediatr Surg** 1990; 25:1100-5

Hays DM. Bladder/prostate rhabdomyosarcoma: results of the multi-institutional trials of IRS. **Semin Surg Oncol** 1993; 6:537-45.

Heikens J, Behrendt H, Adriaanse R, Berghout A. Irreversible gonadal damage in male survivors of pediatric Hodgkin's disease. **Cancer** 1996; 78:2020-4.

Herold AH, Roetzheim RG. Cancer survivors. **Cancer Diag Treat** 1992; 19:779-89.

Hobbie WL, Gisberg JP, Ogle SK, Carlson CA, Meadows AT. Fertility in males for Hodgkin's disease with COPP/ABV hybrid. **Pediatr Blood Cancer** 2005; 44:193-6.

Horstman MG, Meadows GG, Yost GS. Separate mechanisms for procarbazine spermatotoxicity and anticancer activity. **Cancer Res** 1987; 47:1547-50.

Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. **Hum Repor Update** 2001; 7:363-9.

Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. **Br J Cancer** 2005; 93:200-7.

Humpl T, Schramm P, Gutjahr P. Male fertility in long-term survivors of childhood ALL. **Arch Androl** 1999; 43:123-9.

Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. Spermatogenesis after unilateral orchiectomy for testicular cancer in patients following surveillance policy. **J Urol** 2001; 165:93-6.

Jenney MEM, Levitt GA. The quality of survival after childhood cancer. **Eur J Cancer** 2002; 38:1241-50.

Johnson DH, Hainsworth JD, Linde RB, Greco FA. Testicular following combination chemotherapy with cisplatin, vinblastine and bleomycin. **Med Pediatr Oncol** 1984; 12:233-8.

Kelnar CJH, Mcinnell C, Walker M, et al. Testicular changes during infantile “quiescence” in the marmoset and their gonadotrophin dependence: a model for investigating susceptibility of the prepubertal human testis to cancer therapy? **Hum Reprod** 2002; 17:1367-8.

Keonan ML. Adolescents and young adults with cancer: what will it take to improve care and outcome? [Educational Book]. **Am Soc Clin Oncol** 2001; p.138-40. [Presented at Thirty-Seventh; 2001 May 12-15, San Francisco (CA)].

King DJ, Ratcliffe MA, Dawson AA, Bennett B, Macgregor JE. Fertility in young men and women after treatment for lymphoma: a study of a population. **J Clin Pathol** 1985; 38:1247-51.

Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. **J Clin Oncol** 1989; 7:718-24.

Kulkarni SS, Sastry PSRK, Saikia TK, Parikh PM, Gopal Advani SH. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. **Am J Clin Oncol** 1997; 20:354-7.

Lannering B, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Increased LH and FSH secretion after cranial irradiation in boys. **Med Pediatr Oncol** 1997 29:280-7.

Leiper AD, Grant DB, Chessells JM. The effect of testicular irradiation on Leydig cell function in prepubertal boys with acute lymphoblastic leukemia. **Arch Dis Child** 1983; 58:906-10.

Leiter R, Brendler H. Loss of ejaculation following bilateral retroperitoneal lymphadenectomy. **J Urol** 1967; 98:375-8.

Lendon M, Hann IM, Palmer MK. Testicular histology after combination chemotherapy in childhood for acute lymphoblastic leukemia. **Lancet** 1978; 2:439-41.

Lentz RD, Bergstein J, Steffes MW, Brown DR, Michael AF, Vernier RL. Postpuberal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty. **J Pediatr** 1977; 91:385-94.

Leung W, Hudson MM, Strickland DK, et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. **J Clin Oncol** 2000; 18:3278-9.

Levitt GA. The reproductive system after childhood cancer. **Br J Obstetr Gynaecol** 1998; 105:946-53.

Livesey EA, Brook CGD. Gonadal dysfunction after treatment of intracranial tumors. **Arch Dis Child** 1988; 63:495-500.

Lopes LF, Mendes WL. Leucemias na infância. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LP, editores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 2 ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002. p.210-4.

Lu CC, Meistrich ML. Cytotoxic effects of chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. **Cancer Res** 1979; 39:3575-82.

Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy by childhood Hodgkin's disease. **Med Pediatr Oncol** 1996; 27:74-8.

Margolin JF, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. **Principles and practice pediatric oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.409-62.

Meadows AT, Gallagher JA, Bunin GR. Late effects of early childhood cancer therapy. **Br J Cancer** 1992; 66(Suppl.18):S92-5.

Meistrich ML, Finch M, da Cunha MF, Hacker U, Au WW. Damaging effects of fourteen chemotherapeutic drugs on mouse testis cells. **Cancer Res** 1982; 42:122-31.

Meistrich ML, Cahwla SP, da Cunha MF, et al. Recovery of sperm production after chemotherapy for osteosarcoma. **Cancer** 1989; 63:2115-23.

Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. **Eur Urol** 1993; 23:136-42.

Miller DG. Alkylating agents and human spermatogenesis. **JAMA** 1971; 217:1662-5.

Milligan DW, Hughes R, Lindsay KS. Semen cryopreservation in men undergoing cancer chemotherapy: an UK survey. **Br J Cancer** 1989; 60:966-7.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas/2008: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2007.

Mori FC. **Efeitos da cisplatina sobre a morfologia de testículos de ratos albinos, tratados na fase intrauterina**. São Paulo; 2000. [Dissertação de Mestrado-Universidade Federal de São Paulo].

Morris ID. Sperm DNA damage and cancer treatment. **Int J Androl** 2002; 25:255-61.

Morris-Jones PH. The late effects of cancer therapy in childhood. **Br J Cancer** 1991; 64:1-2.

Müller J. Disturbance of pubertal development after cancer treatment. **Best Prac Res Clin Endocrinol Metab** 2002; 16:91-103.

Mustieles C, Munõz A, Alonso M, et al. Male gonadal function after chemotherapy in survivors of childhood malignancy. **Med Pediatr Oncol** 1995; 24:347-51.

Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult survivors of childhood cancer. **J Clin Oncol** 1998; 16:2864-7.

Papadakis V, Vlachopapadopoulou E, Syckle KV, et al. Gonadal function in young patients successfully treated for Hodgkin's disease. **Med Pediatr Oncol** 1999; 32:366-72.

Parra A, Santos D, Cervantes C, et al. Plasma gonadotropins and gonadal steroids in children treated with cyclophosphamide. **J Pediatr** 1978; 92:117-24.

Petersen PM, Giwercman A, Skakkebok NE, Rorth M. Gonadal function in men with testicular cancer. **Semin Oncol** 1998; 25:224-33.

Pinto V. **Alterações dentais em pacientes tratados de leucemia linfóide aguda na infância**. São Paulo; 2005. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Pont J, Albrecht W. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. **Fertil Steril** 1997; 68:1-5.

Puscheck E, Philip PA, Jeyendran RS. Male fertility preservation and cancer treatment. **Cancer Treat Rev** 2004; 30:173-80.

Quigley C, Cowell C, Jimenez M, et al. Normal and early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. **N Eng J Med** 1989; 321:143-51.

Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, et al. Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. **J Clin Endocrinol Metab** 1982; 54:1164-8.

Richter P, Calamara JC, Morgerfeld MC, Kierszenbaun AL, Lavieri JC, Mancini RE. Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. **Cancer** 1970; 25:1026-30.

Reid U. Problems of infertility following cancer therapy in childhood and adolescence. **Eur J Oncol Nurs** 2000; 4:171-5.

Rizzo MFV. **Avaliação da função gonadal masculina em pacientes adolescentes submetidos à tratamento quimioterápico, com prévia criopreservação do sêmen**. São Paulo; 2002. [Dissertação de Mestrado-Universidade Federal de São Paulo].

Robinson LL. Investigation of late effects of therapy the childhood cancer survivor study. [Educational Book]. **Am Soc Clin Oncol** 2001; p.368-74. [Presented at Thirty-Seventh; 2001 May 12-15, San Francisco (CA)].

Robinson LL, Green DM, Hudson M, et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. **Cancer** 2005; 104:2557-64.

Sanderman TF. The effects of X irradiation on male fertility. **Br J Radiol** 1966; 39:901-7.

Santin JC. **Avaliação tardia da função ventricular esquerda em pacientes sobreviventes do câncer pediátrico pós-tratamento com antraciclinas: correlação clínicoecocardiográfica.** São Paulo; 2003. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

Santin JC. **Correlação da capacidade funcional e função ventricular esquerda em pacientes sobreviventes do câncer infantil.** São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antonio Prudente].

Santin JC, Deheinzelin D, Junior SP, Lopes LF, de Camargo B. Late echocardiography assessment of systolic and diastolic function of the left ventricle in pediatric cancer survivors after anthracycline therapy. **J Pediatr Hematol Oncol** 2007; 29:761-5.

Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy/radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. **J Clin Oncol** 1987; 5:27-37.

Schilsky RS, Lewis BJ, Sherins RJ, Young RC. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. **Ann Internal Med** 1980; 93:109-14.

Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, et al. Gonadal status in male survivors following childhood brain tumors. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:2446-52.

Schover LR, Rybicki LA, Martin BA. Having children after cancer: a pilot survey of survivors' attitudes experiences. **Cancer** 1999; 86:697-709.

Schwartz CL. Late effects of treatment in long term survivors of cancer. **Cancer Treat Rev** 1995; 21:355-66.

Shalet SM, Beradwell CG, Jacobs HS, Pearson D. Testicular function following irradiation of human prepubertal testis. **Clin Endocrinol** 1978; 19:483-9.

Shalet SM, Brandwell CG. Endocrine consequences of treatment of malignant disease in childhood: a review. **J R Soc Med** 1979; 72:39-41.

Shalet SM. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function of patients. **Cancer Treat Rev** 1980; 7:141-52.

Shalet SM, Hoener A, Ahmed SR, Morris Jones PH. Leydig cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukaemia. **Med Pediatr Oncol** 1985; 13:65-8.

Shalet SM. Gonadal function following radiation and cytotoxic chemotherapy in childhood. **Ergeb Inn Med Kinderheilkd** 1989; 58:1-21.

Schamberger RC, Sherins RJ, Rosenberg SA. The effects of postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on testicular function in men undergoing treatment for soft tissue sarcomas. **Cancer** 1981; 47:2368-74.

Sherins RJ, Olweny CLM, Ziegler JL. Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemotherapy for Hodgkin's disease. **N Eng J Med** 1978; 299:12-6.

Shusterman S, Meadows AT. Long term survivors of childhood leukemia. **Curr Opin Hematol** 2000; 7:217-22.

Sieber SM, Correa PM, Dalgard DW, Adamson RK. Carcinogenic and other adverse effects of procarbazine in nonhuman primates. **Cancer Res** 1978; 38:2125-34.

Siimes MA, Rautonen J. Small testicles with impaired production of sperm in adult male survivors of childhood malignancies. **Cancer** 1990; 65:1303-6.

Sklar C. Reproductive physiology and treatment related loss of sex hormone production. **Med Pediatr Oncol** 1999; 33:2-8.

Spitz S. The histological effects of nitrogen mustard on human tumor and tissue. **Cancer** 1948; 1:383-98.

Sutcliffe SB. Cytotoxic chemotherapy and gonadal function in patients with Hodgkin's disease. **JAMA** 1979; 242:1898-9.

Tal R, Botchan A, Hauser R, Yogev L, Paz G, Yavetz H. Follow-up of sperm concentration and motility in patients with lymphoma. **Hum Reprod** 2000; 15:1985-8.

Tebbi CK, Stern M. Burgeoning specialty of adolescents oncology. **Cancer Bul** 1984; 369:265-72.

Thachil JV, Jewett MAS, Rider WD. The effects of cancer and cancer therapy on male fertility. **J Urol** 1981; 126:141-5.

Thomson AB, Campell AJ, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Semen quality and spermatozoa DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. **Lancet** 2002; 360:361-7.

Thomson AB, Wallace WH. Treatment of paediatric Hodgkin's disease: a balance of risks. **Eur J Cancer** 2002; 38:468-77.

Villee CA. Puberty and chemotherapy. **N Eng J Med** 1976; 294:1177-8.

Wallace WHB, Shalet SM, Crownw EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR, Price DA. Gonadal dysfunction due to cisplatinum. **Med Pediatr Oncol** 1989; 17:409-13.

Wallace WHB, Shalet SM, Lendon M, Morris-Jones PH. Male fertility in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Int J Androl** 1991; 14:312-9.

Waxman JH, Terry YA, Wrigley PFM, et al. Gonadal function in Hodgkin's disease: long-term follow up of chemotherapy. **Br Med J** 1982; 285:1612-3.

Whitehead E, Shalet SM, Morris Jones PH, Beardwell CG, Deakin DP. Gonadal function after combination chemotherapy for Hodgkin's disease in childhood. **Arch Dis Child** 1982; 47:287-91.

ANEXOS

Anexo 1 - Ficha da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

**HOSPITAL
DO CANCER**

São Paulo, 26 de janeiro de 2006.

À
Dra. Maria de Fátima Valente Rizzo

Ref.: Projeto de Pesquisa n.º 657/04
" Avaliação da disfunção gonadal em pacientes do sexo masculino
submetidos à quimioterapia na infância".
Orientador: Dr. Luiz Fernando Lopes

Prezado(a) Doutor(a):

Seu projeto de pesquisa, acima mencionado, foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Câncer em **30/11/2004**. Porém, até a presente data não recebemos o relatório anual referente ao andamento do referido estudo.

Anexo encaminhamos modelo para preenchimento, também disponível na intranet do hospital, e aguardamos o retorno o mais breve possível.

Atenciosamente,


Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

I-IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE ou RESPONSÁVEL LEGAL

Nome.....Sexo ()M ()F
RG.....Data de Nasc...../...../..... Idade.....
End.....nº.....
Bairro.....Cidade.....Estado.....
CEP.....Tel.....Cel.....
E-mail.....
Responsável.....Parentesco.....
Rg.....Data de Nasc.....Idade.....

II-DADOS SOBRE O ESTUDO

TÍTULO- AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO GONADAL EM PACIENTES DO SEXO MASCULINO SUBMETIDOS A TRATAMENTO ONCOLÓGICO NA INFÂNCIA

INVESTIGADORES RESPONSÁVEIS:

Dra Maria de Fátima Valente Rizzo CRM. 73.557 Pediatra
Oncologista

Dr. Luiz Fernando Lopes CRM. 46.183 Pediatra
Oncologista

DEPARTAMENTO: Pediatria-GEPETTO-Hospital do Câncer
Aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em 30/11/2004

III-EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL

Seu filho foi diagnosticado ser portador de um câncer (tumor maligno) e foi tratado na época com quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia. A quimioterapia utilizada durante o tratamento, além de destruir as células malignas, agiu sobre as células normais do organismo e seu filho perdeu o cabelo, teve febre, feridas na boca, infecções e outros sintomas. Alguns quimioterápicos podem causar problemas indesejáveis, mesmo passados anos após o término do tratamento. Um desses efeitos é a alteração da função normal das gônadas masculinas, isto é, os testículos. Esta alteração é a capacidade dos testículos produzirem espermatozoides, podendo variar da produção diminuída até a ausência total de produção, causando assim a esterilidade.

Este trabalho pretende estudar a ocorrência ou não de alterações dos testículos, referente à produção de espermatozoides, depois que o paciente recebeu tratamento quimioterápico e/ou radioterapia e/ou cirurgia.

Estamos solicitando sua participação neste estudo e após ler este documento tem a total liberdade de não aceitar.

Sua participação neste estudo auxiliará o melhor conhecimento das conseqüências do tratamento antineoplásico, sobre a fertilidade masculina

Sua participação será através da coleta de seu sangue, para sabermos como estão seus hormônios (FSH, LH, e testosterona) e do espermograma, para determinar quantidade e qualidade dos espermatozoides. Duas coletas com um ano de intervalo. Tais procedimentos não causam nenhum malfício.

Sua participação não lhe trará despesas.

Sua participação no estudo poderá não lhe trazer benefícios, entretanto, com base nos resultados obtidos, espera-se que a longo prazo, o tratamento de novos pacientes com câncer possa provocar o mínimo de efeitos colaterais e tardios indesejáveis.

Os dados coletados serão posteriormente divulgados exclusivamente para fins científicos, sendo mantido total sigilo na identificação de todos os pacientes.

IV- IINFORMACÕES

Quaisquer dúvidas quanto ao estudo, entrar em contato com Dra Maria de Fátima Valente Rizzo, tel.4224.4173 ou cel. 9942.7602 ou e-mail fatrizzo@hotmail.com ou com Dr. Luiz Fernando Lopes tel 32725166

V-CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Declaro que após ter sido esclarecido dos riscos e benefícios deste estudo clínico, (obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos – Resolução nº 196 de 10.10.1996- CNS) consinto em participar, na qualidade de paciente, do Projeto de Pesquisa referido no item **Dados sobre o Estudo**

São Paulo, de de 200

Assinatura do paciente

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

Anexo 3 – Apresentação do GEPETTO

Em janeiro de 1999, um grupo multidisciplinar foi formado e coordenado por um oncologista pediátrico, no Departamento de Pediatria do Hospital A.C. Camargo, em São Paulo. Este grupo denominado GEPETTO- Grupo de Estudos Pediátricos sobre os Efeitos Tardios do Tratamento Oncológico, (LOPES e BIANCHI 2000; LOPES e SANFELICE 2002) é constituído pelas seguintes áreas da Pediatria: oncologia, cardiologia, endocrinologia, nefrologia, neurologia, psiquiatria e psicologia, odontologia, agregados também a Assistência Social, Fisioterapia e Oncogenética.

Estudos estão em seguimento no GEPETTO, com o objetivo de analisar os efeitos tardios da terapia oncológica.

Outros estudos estão em fase de conclusão dentro do GEPETTO, todos eles com a finalidade de diagnosticar e melhor compreender os efeitos a médio e longo prazo da terapia antineoplásica e tentar minimizar esses efeitos.

Anexo 4 - Ficha do GEPETTO



**GEPETTO: Grupo de Estudos Pediátricos sobre
Efeitos Tardios da Terapia Oncológica**

RGH

IDENTIFICAÇÃO	
Nome	
Endereço	
Cidade/Estado/País	
CEP	Telefone (0xx)
Médico que entrevistou	
Diagnóstico	CID 10
Categoria na entrevista () SUS () convênio: _____	
Categoria ao diagnóstico () SUS () convênio: _____	

IDENTIFICAÇÃO

RGH _____	rgh <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Diagnóstico _____	diagn <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Estadiamento <input type="checkbox"/> I (1) <input type="checkbox"/> II (2) <input type="checkbox"/> III (3) <input type="checkbox"/> IV (4) <input type="checkbox"/> V (5) <input type="checkbox"/> A (6) <input type="checkbox"/> B (7) <input type="checkbox"/> Não Procede (88)	estad <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Data de nascimento ____/____/____	dnasc <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Data do início do tratamento ____/____/____	dtinrat <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Data do final do tratamento ____/____/____	dtfinrat <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Data do questionário ____/____/____	dtquest <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Sexo <input type="checkbox"/> masculino (1) <input type="checkbox"/> feminino (2)	sexo <input type="checkbox"/>
Raça <input type="checkbox"/> branco (1) <input type="checkbox"/> negro (2) <input type="checkbox"/> pardo/mulato (3) <input type="checkbox"/> amarelo (4) <input type="checkbox"/> outros (5)	raca <input type="checkbox"/>

RESUMO DO PRONTUÁRIO

	doses	qt
Quimioterapia <input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> Não Procede (88)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Adriamicina (adria) ou Doxorubicina (converter para dose de riamicina)		adria <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ciclofosfamida (enduxan)		ciclofos <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Daunorubicina (dauno)		dauno <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Cisplatina (CDDP ou Platiran)		cisplati <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> VP16 (vepeside ou etoposide)		vp16 <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> VM26 (vumon)		vm26 <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Idarubicina		idarubic <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Mitoxantrone (Novatrone)		mitoxant <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Fludarabine (Fludara)		fludarab <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ifosfamida (lfo)		ifosf <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Methotrexate (MTX) <input type="checkbox"/> IT <input type="checkbox"/> EV		Methoit <input type="checkbox"/> Methoev <input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/> L-Asparaginase (crasnitin)	lasparag	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Aracytin (araC)	aracytin	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Mostarda (Oncocloramin)	mostarda	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Procarbazida (Natulanar)	procarba	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Dexametazona (Decadron)	dexamet	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Ácido Retinóico (Atra)	acidreti	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Interferon	interfer	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Bleomicina (Blenoxane)	bleomici	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Actinomicina D (Bio-act)	bioact	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 6 mercaptopurina (Mercaptina, 6 MP)	mercapti	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Lanvis	lanvis	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Carmostine (BCNU)	bcnu	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Hydroxiureia (Hydrea)	hydrea	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Vincristina (Oncovin)	vincrist	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Carboplatina (Carbo)	carbopla	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Dacarbazina (DTIC)	dtic	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Velban	velban	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Prednisona (Meticorten)	meticort	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Outros qt1 : _____	qt1	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Outros qt2 : _____	qt2	<input type="checkbox"/>

ANTIBIÓTICOS/ANTIFUNGICOS

<input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> sim (1) <input type="checkbox"/> Não Procede (88)	dose	
<input type="checkbox"/> Mefoxin		mefoxin <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Amicacina		amicacin <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Carbenicilina		carbenic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Rocefin		rocefin <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Tienam		tienam <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Vancomicina		vancomic <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Garamicina		garamici <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Fugison		fugison <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Local da Radioterapia		
<input type="checkbox"/> não irradiou (0) <input type="checkbox"/> extremidades (7) <input type="checkbox"/> SNC (1) <input type="checkbox"/> mediastino (8) <input type="checkbox"/> cervical (2) <input type="checkbox"/> órbita (10) <input type="checkbox"/> rinofaringe (3) <input type="checkbox"/> face (11) <input type="checkbox"/> tórax (4) <input type="checkbox"/> crânio (12) <input type="checkbox"/> abdômen (5) <input type="checkbox"/> neuroeixo (13) <input type="checkbox"/> pélvis (6) <input type="checkbox"/> outros (14) _____	locrxt1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> locrxt2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> locrxt3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Radioterapia Tipo () Data do Início da RxT: ____/____/____ Valor da dose de Rxt: _____ cGy	dtrxt1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> doserxt1 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Radioterapia Tipo () Data do Início da RxT: ____/____/____ Valor da dose de Rxt: _____ cGy	dtrxt2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> doserxt2 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Radioterapia Tipo () Data do Início da RxT: ____/____/____ Valor da dose de Rxt: _____ cGy	dtrxt3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> doserxt3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

EXAME FÍSICO

PA Sistólica _____ mm/Hg	pas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
PA Diastólica _____ mm/Hg	pad <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pulso _____ bat/min	pulso <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Estatura _____ cm	estat <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Peso _____, _____ kg	peso <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> , <input type="checkbox"/>
Ausculta cardíaca <input type="checkbox"/> normal (1) <input type="checkbox"/> alterado (2)	auscard <input type="checkbox"/>
Ausculta pulmonar <input type="checkbox"/> normal (1) <input type="checkbox"/> alterado (2)	auspul <input type="checkbox"/>
Tireóide <input type="checkbox"/> não examinado(0) <input type="checkbox"/> palpável (1) <input type="checkbox"/> não palpável (2)	tireóide <input type="checkbox"/>
Mamas <input type="checkbox"/> não desenvolvidas (0) <input type="checkbox"/> neoplasia (3) <input type="checkbox"/> normal (1) <input type="checkbox"/> ginecomastia (4) <input type="checkbox"/> displasia / nódulo (2) <input type="checkbox"/> NP (88)	mamas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Estadio puberal da Mama 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 88	estpubmam <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Palpação abdominal Fígado <input type="checkbox"/> normal (1) <input type="checkbox"/> alterado (2) Baço <input type="checkbox"/> normal (1) <input type="checkbox"/> alterado (2) <input type="checkbox"/> esplenectomizado (3)	figado <input type="checkbox"/> baco <input type="checkbox"/>
Genitais <input type="checkbox"/> não examinado(0) <input type="checkbox"/> normal (1) <input type="checkbox"/> atrofia testicular bilateral (5) <input type="checkbox"/> anorquia unilateral (2) <input type="checkbox"/> hipoplasia de vagina (6) <input type="checkbox"/> anorquia bilateral (3) <input type="checkbox"/> palpação de gânglios (7) <input type="checkbox"/> atrofia testicular unilateral (4) <input type="checkbox"/> pelos pubianos (8)	genital <input type="checkbox"/>
Volume testicular (vt _____ cm ³)	voltest <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Estadio puberal genital 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 88	estpubgen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Síndromes <input type="checkbox"/> não (0) <input type="checkbox"/> S.Down (1) <input type="checkbox"/> Outras (2) Quais: _____	Síndrome <input type="checkbox"/>

Aspectos sociais após o tratamento		
	Sim (0) Bom	Não (1) Ruim
Familiar		
Economico		
Escolar		
Trabalho		
Alimentação		
		assoctr <input type="checkbox"/>
ENDOCRINOLOGIA/GINECOLOGIA		
Desenvolvimento puberal		despub <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> normal (1)	<input type="checkbox"/> tardio (3)	
<input type="checkbox"/> precoce (2)	<input type="checkbox"/> ausente (4)	
Idade da menarca _____ anos	<input type="checkbox"/> NS (77)	<input type="checkbox"/> NP (88)
	idmen <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Idade da menarca materna _____ anos	<input type="checkbox"/> NS (77)	<input type="checkbox"/> NP (88)
	idmemat <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ciclos menstruais		ciclomen
<input type="checkbox"/> normais (1)	<input type="checkbox"/> amenorréia primária (4)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> oligomenorréia (2)	<input type="checkbox"/> amenorréia secundária (5)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> hipermenorréia (3)	<input type="checkbox"/> NP (88)	
Reposição hormonal		rephorm
<input type="checkbox"/> não (0)	<input type="checkbox"/> glicocorticóide (5)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> estrógeno (1)	<input type="checkbox"/> mineralocorticóide (6)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> progesterona (2)	<input type="checkbox"/> HAD (7)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> testosterona (3)	<input type="checkbox"/> GH (10)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> tireóide (4)	<input type="checkbox"/> NP (88)	<input type="checkbox"/>
Tireóide – Função		tirfunc
<input type="checkbox"/> normal (1)	<input type="checkbox"/> hipertireoidismo (3)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> hipotireoidismo (2)	<input type="checkbox"/> NP (88)	<input type="checkbox"/>
Anatomia		tiranat
<input type="checkbox"/> normal (1)	<input type="checkbox"/> carcinoma medular (6)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> cisto (2)	<input type="checkbox"/> carcinoma folicular (7)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> bócio colóide (3)	<input type="checkbox"/> adenoma (10)	
<input type="checkbox"/> carcinoma papilífero (4)	<input type="checkbox"/> NP (88)	
<input type="checkbox"/> carcinoma papilífero-folicular (5)	<input type="checkbox"/> tireoidite	
Avaliação da função hipofisária		
normal (0)	diminuída (1)	aumentada (2)
		NP (88)
<input type="checkbox"/> GH		gh <input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>

Aspectos sociais após o tratamento		
	Sim (0) Bom	Não (1) Ruim
Familiar		
Economico		
Escolar		
Trabalho		
Alimentação		
		assoctr <input type="checkbox"/>
ENDOCRINOLOGIA/GINECOLOGIA		
Desenvolvimento puberal		despub <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> normal (1)	<input type="checkbox"/> tardio (3)	
<input type="checkbox"/> precoce (2)	<input type="checkbox"/> ausente (4)	
Idade da menarca _____ anos	<input type="checkbox"/> NS (77)	<input type="checkbox"/> NP (88)
	idmen <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Idade da menarca materna _____ anos	<input type="checkbox"/> NS (77)	<input type="checkbox"/> NP (88)
	idmemat <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Ciclos menstruais		ciclomen
<input type="checkbox"/> normais (1)	<input type="checkbox"/> amenorréia primária (4)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> oligomenorréia (2)	<input type="checkbox"/> amenorréia secundária (5)	
<input type="checkbox"/> hipermenorréia (3)	<input type="checkbox"/> NP (88)	
Reposição hormonal		rephorm
<input type="checkbox"/> não (0)	<input type="checkbox"/> glicocorticóide (5)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> estrógeno (1)	<input type="checkbox"/> mineralocorticóide (6)	
<input type="checkbox"/> progesterona (2)	<input type="checkbox"/> HAD (7)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> testosterona (3)	<input type="checkbox"/> GH (10)	
<input type="checkbox"/> tireóide (4)	<input type="checkbox"/> NP (88)	
Tireóide – Função		tirfunc
<input type="checkbox"/> normal (1)	<input type="checkbox"/> hipertireoidismo (3)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> hipotireoidismo (2)	<input type="checkbox"/> NP (88)	
Anatomia		tiranat
<input type="checkbox"/> normal (1)	<input type="checkbox"/> carcinoma medular (6)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> cisto (2)	<input type="checkbox"/> carcinoma folicular (7)	
<input type="checkbox"/> bócio colóide (3)	<input type="checkbox"/> adenoma (10)	
<input type="checkbox"/> carcinoma papilífero (4)	<input type="checkbox"/> NP (88)	
<input type="checkbox"/> carcinoma papilífero-folicular (5)	<input type="checkbox"/> tireoidite	
Avaliação da função hipofisária		
normal (0)	diminuída (1)	aumentada (2)
		NP (88)
<input type="checkbox"/> GH	gh <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

3. T4				
4. T4 L				
5. Ac mc				
6. AcTGB				
7. TGB				
8. Calcit				
9. 17- α OHP				
10. Andros				
11. S-DHEA				
12. Test T				
13. Test L				
14. P				
15. E2				
16. Aldos				
17. F				
18. ACTH				
19. PR				
20. IGF-1				
21. IGFBP-3				
22. VMA				
23. Pep C				
24. Ins				
25. Hb glic				
26. LipT				
27. Col				
28. Trig				
29. HDL				
30. LDL				
31. VLDL				
32. GH				
33. LH				
34. FSH				
35. TSH				
36. ACTH				
37. sódio sérico				
38. potássio sérico				
39. osmolalidade plasmática				
40. uréia				
41. creatinina sérica				
42. cálcio sérico total				
43. cálcio ionizado				
44. fosfatase alcalina				
45. fosforo sérico				
46. glicemia				
47. sódio				
48. Espermograma	volume			
	PH			
	concentração			
	n° total			
	motilidade			
	morfologia			
	vitalidade			

Anexo 6 - Variáveis que não apresentaram significância estatística, quando analisadas FSH, LH, testosterona total, volume testicular e azoospermia (Grupo A, n=107 pacientes)

VARIÁVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADA	p*
Ciclofosfamida	Não	14 (35,0%)	26 (65,0%)	0,810
	sim	25 (37,31%)	42 (62,69%)	
Daunorrubicina	não	26 (38,24%)	42 (61,76%)	0,612
	sim	13 (33,33%)	26 (66,67%)	
Dacarbazina	não	35 (37,23%)	59 (62,77%)	0,650
	sim	9 (69,23)	7 (33,33%)	
Actinomicina	não	36 (39,13%)	56 (60,87%)	0,153
	sim	3 (20,0%)	12 (80,0%)	
Bleomicina	não	35 (37,63%)	58 (62,37%)	0,511
	sim	4 (28,57%)	10 (71,43%)	
Vinblastina	não	33 (36,26%)	58 (63,74%)	0,925
	sim	6 (37,50%)	10 (62,50%)	

*p: teste de associação do qui-quadrado

VARIÁVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADA	p*
Carmustina	não	34 (36,56%)	59 (63,44%)	0,951
	sim	5 (35,71%)	9 (64,29%)	
Ifosfamida	não	36 (36,73%)	62 (63,27%)	0,839
	sim	3 (33,33%)	6 (66,67%)	
Etoposide	não	37 (39,36%)	57 (60,64%)	0,092
	sim	2 (15,38)	11 (84,62%)	
Cisplatina	não	36 (37,11%)	61 (62,89%)	0,656
	sim	3 (36,45%)	68 (63,55%)	
Teniposide	não	28 (33,73%)	55 (66,27%)	0,278
	sim	27 (77,14%)	8 (22,86%)	
Aracetyn	não	22 (33,33%)	44 (66,67%)	0,396
	sim	17 (41,46%)	24 (58,54%)	
MTX it	não	18 (30,51)	41 (69,49%)	0,157
	sim	21 (43,75%)	15 (24,59%)	

*p:teste de associação do qui-quadrado

Variáveis que não apresentaram significância estatística, quando analisadas FSH e azoospermia (Grupo B, n=130 pacientes)

VARIÁVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADO	P*
Ciclofosfamida	Não	29 (55,77%)	23 (44,23%)	0,512
	Sim	48 (61,54%)	30 (38,46%)	
Vincristina	Não	18 (64,29%)	10 (37,71%)	0,539
	Sim	59 (57,89%)	43 (42,16%)	
Daunorrubicina	não	53 (58,89%)	37 (41,11%)	0,905
	Sim	24 (60,0%)	16 (40,0%)	
Actinomicina	Não	71 (61,74%)	44 (38,26%)	0,107
	Sim	6 (40,0%)	9 (60,0%)	
Vinblastina	Não	67 (60,36%)	44 (39,64%)	0,526
	Sim	10 (52,63%)	9 (47,37%)	
Dacarbazina	Não	71 (61,74%)	44 (38,26%)	0,107
	Sim	6 (40,0%)	9 (60,0%)	
Carmustina	Não	67(58,26%)	48(41,74%)	0,533
	Sim	10(66,67%)	5 (33,33%)	

*p: teste de associação do qui-quadrado

Variáveis que não apresentaram significância estatística, quando analisadas FSH e azoospermia (Grupo B, n=130pacientes).

VARIAVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADA	P*
Ifosfamida	não	71 (59,66%)	48 (40,34%)	0,741
	sim	6 (5,66%)	5 (4,45%)	
Etoposide	Não	67 (59,82%)	45 (40,18%)	0,732
	Sim	10 (5,56%)	8 (4,44%)	
Cisplatina	Não	69 (60,0%)	46 (40,0%)	0,621
	Sim	8 (5,33%)	7 (4,67%)	
Teniposide	Não	58 (56,86%)	44 (43,14%)	0,295
	Sim	19 (67,86%)	9 (32,14%)	

*p: teste de associação do qui-quadrado

Variáveis que não apresentaram significância estatística, quando analisadas LH e testosterona total (Grupo C, n=146 pacientes).

VARIAVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADA	*p
Mostarda	não	98 (74,81%)	33 (25,19%)	0,901
	Sim	11 (73,33%)	4 (26,67%)	
Procarbazida	Não	90 (73,17%)	33 (26,83%)	0,340
	Sim	19 (82,61%)	4 (17,39%)	
Doxorrubicina	Não	61 (80,26%)	15 (19,74%)	0,105
	Sim	48 (68,47%)	22 (31,43%)	
Actinomicina	Não	97 (76,38%)	30 (23,62%)	0,217
	Sim	12 (74,66%)	7 (36,84%)	
Vinblastina	Não	88 (72,13%)	34 (27,87%)	0,114
	Sim	21 (87,50%)	3 (12,50%)	
Carmustina	Não	99 (75,57%)	32 (24,43%)	0,453
	Sim	10 (66,67%)	5 (33,33%)	
Ifosfamida	Não	101 (75,37%)	33 (24,63%)	0,507
	Sim	8 (66,67%)	4 (33,33%)	

*p: testes de associação do qui-quadrado

Variáveis que não apresentaram significância estatística, quando analisadas LH e testosterona total (Grupo C, n=146).

VARIÁVEL	CATEGORIA	NORMAL	ALTERADA	*p
Etoposide	Não	97 (76,38%)	30 (23,62%)	0,217
	Sim	12 (63,16%)	7 (36,84%)	
Cisplatina	Não	97 (74,62%)	33 (25,38%)	0,973
	Sim	12 (74,66%)	37 (25,34%)	
Teniposide	Não	84 (75,68%)	27 (24,32%)	0,614
	Sim	25 (71,43%)	10 (28,57%)	
Methotrexate	Não	66 (77,65%)	19 (22,35%)	0,327
	Sim	43 (70,49%)	37 (25,34%)	

*p: teste de associação do qui-quadrado