

# Fertilidade e sintomas de climatério em pacientes jovens com câncer de mama

## *Fertility and climateric symptoms in young patients with breast cancer*

---

BETINA VOLLBRECHT<sup>1</sup>  
MARA SARQUIZ<sup>2</sup>  
FELIPE PEREIRA ZERWES<sup>3</sup>  
JANAÍNA FERREIRA VIEGAS<sup>4</sup>  
ADRIANA ARENT<sup>5</sup>  
MARIANGELA BADALOTTI<sup>6</sup>  
ANTONIO FRASSON<sup>7</sup>

---

### RESUMO

**Objetivos:** avaliar e discutir aspectos de fertilidade, gestação e sintomas climatéricos no seguimento de pacientes com menos de 36 anos de idade com neoplasia mamária.

**Métodos:** foi realizado um estudo transversal no Centro de Mama do Hospital São Lucas da PUCRS entre 1996 e 2006, incluindo pacientes com câncer de mama que apresentavam idade inferior a 36 anos no momento do diagnóstico. Os dados pesquisados foram características demográficas, tratamento, ciclos menstruais, desejo de gestar, gestação e sintomas climatéricos.

**Resultados:** entre 577 pacientes com câncer de mama, 34 apresentavam idade inferior a 36 anos no momento do diagnóstico. Todas receberam tratamento cirúrgico e os casos de neoplasia invasora receberam quimioterapia. Em um tempo médio de seguimento de três anos e 10 meses houve quatro mortes. Realiza-

### ABSTRACT

**Aims:** To evaluate and to discuss fertility, pregnancy and climacteric symptoms in the follow-up of patients less than 36 years-old with breast cancer.

**Methods:** A cross sectional study was conducted at Centro de Mama from Hospital São Lucas da PUCRS between 1996 and 2006, including patients with breast cancer who were less than 36 years of age by the time of diagnosis. The variables studied were demographic characteristics, treatment, menstrual cycles, desire to pregnancy, pregnancy and symptoms.

**Results:** Among 577 patients with breast cancer, 34 were less than 36 years-old by the time of the diagnosis. All patients underwent surgical treatment, and cases of invasive cancer were treated with chemotherapy. During a mean follow-up of three years and 10 months, four patients died. Thirty patients (mean age of 32 years) were interviewed. After treatment, 18 patients continued to have regular menstrual cycles. One full-term pregnancy occurred, and

---

<sup>1</sup> Médica Ginecologista. Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS e Centro de Mama da PUCRS. Mestranda do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS.

<sup>2</sup> Farmacêutica-Bioquímica. Diretora do Exame Laboratório, Novo Hamburgo/RS. Mestranda do Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS.

<sup>3</sup> Professor Doutor da Faculdade de Medicina da PUCRS. Mastologista do Centro de Mama da PUCRS.

<sup>4</sup> Médica Ginecologista. Serviço de Ginecologia do Hospital São Lucas da PUCRS e Centro de Mama da PUCRS.

<sup>5</sup> Médica Ginecologista. Serviços de Ginecologia e de Reprodução Humana do Hospital São Lucas da PUCRS. Fertilitat Centro de Medicina Reprodutiva, Porto Alegre/RS.

<sup>6</sup> Professora Doutora da Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital São Lucas da PUCRS. Diretora do Fertilitat Centro de Medicina Reprodutiva, Porto Alegre/RS.

<sup>7</sup> Professor Doutor da Faculdade de Medicina da PUCRS. Coordenador do Centro de Mama da PUCRS. Mastologista do Hospital Albert Einstein, São Paulo/SP.

ram-se entrevistas com 30 pacientes, cuja idade média foi de 32 anos. Após o tratamento, 18 pacientes voltaram a apresentar ciclos menstruais regulares. Houve uma gestação a termo e seis mulheres ainda desejavam ter filhos. Permaneceram em amenorréia 12 pacientes e todas estas referiram pelo menos um sintoma climatérico. Sete pacientes apresentavam sintomas depressivos.

**Conclusões:** O desejo de gestar após o câncer de mama esteve presente em um número considerável de mulheres. Os sintomas climatéricos acompanharam essas jovens pacientes após o tratamento da neoplasia. Portanto, elaborar um plano de preservação de fertilidade e manejar os sintomas climatéricos após o tratamento da neoplasia mamária em mulheres jovens deve fazer parte de um atendimento integral.

**DESCRIPTORIOS:** MEDICINA REPRODUTIVA; CLIMATÉRIO; NEOPLASIAS da MAMA/quimioterapia; FERTILIDADE; GRAVIDEZ; HUMANOS; FEMININO; ADULTO.

*six women still wanted to have children. Twelve patients remained in amenorrhea. In this group, all patients referred at least one climacteric symptom.*

**Conclusions:** *The desire for pregnancy after breast cancer is present in a considerable number of women. The climacteric symptoms accompany these young patients after treatment of cancer. Therefore, developing a plan for preservation of fertility and manage the climacteric symptoms after treatment of breast cancer in young women must be part of a full attendance.*

**KEY WORDS:** CLIMACTERIC; REPRODUCTIVE MEDICINE; BREAST NEOPLASMS/drug therapy; FERTILITY; PREGNANCY; HUMANS; FEMALE; ADULT.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma patologia de grande importância na assistência à saúde da mulher, devido a sua elevada prevalência, morbidade e mortalidade.<sup>1-5</sup> Apesar de apenas 5% dos carcinomas de mama acometerem mulheres com idade inferior a 36 anos, seu diagnóstico em pacientes jovens apresenta desafios únicos na decisão do tratamento, tanto cirúrgico quanto medicamentoso. Esses desafios estão relacionados com fatores de risco, biologia tumoral potencialmente mais agressiva, resultados estéticos do tratamento cirúrgico, efeitos da quimioterapia sobre a fertilidade e fatores psicológicos. Sabemos que é nesta faixa etária que a maioria das mulheres está na fase mais produtiva de suas vidas, iniciando a carreira profissional e a formação de uma família.<sup>2-4</sup>

Neste artigo, os autores avaliam e discutem a preservação da fertilidade, gestação e sintomas climatéricos no seguimento das pacientes com câncer de mama de idade inferior a 36 anos, acompanhadas no Centro de Mama do Hospital São Lucas da PUCRS (CEMA).

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal das pacientes diagnosticadas e acompanhadas no CEMA pelo Sistema Único de Saúde entre 1996 e 2006 (10 anos). Foi revisado um banco de dados de todas as pacientes atendidas no período e foram

identificadas as que apresentavam menos de 36 anos no momento do diagnóstico. Entre setembro e dezembro de 2007 realizou-se uma entrevista com cada uma das pacientes sobreviventes.

Os dados pesquisados (no banco de dados e/ou na entrevista) foram características demográficas, tratamento cirúrgico e quimioterápico, ciclos menstruais, desejo de gestar, gestação e sintomas climatéricos (como fogachos, ressecamento vaginal e diminuição da libido). Os resultados foram descritos através de frequências percentuais.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

## RESULTADOS

Nos 10 anos pesquisados foram identificadas 577 pacientes com carcinoma de mama, sendo que 34 (5,8%) apresentavam idade inferior a 36 anos no momento do diagnóstico. Em um tempo médio de seguimento de três anos e 10 meses (1,2 a 9,4 anos) houve quatro mortes (11%) por complicações da neoplasia. As 30 pacientes sobreviventes foram entrevistadas.

Considerando as 34 pacientes, a idade média foi de 32 anos no momento do diagnóstico de carcinoma da mama. Sendo 9 (26,3%) nuligestas, 15 (44,2%) com um filho, 6 (17,6%) com dois filhos, 3 (8,9%) com três filhos e 1 (2,9%) com quatro filhos. Amamentação foi praticada por 15 mulheres (60%) (Tabela 1).

TABELA 1 – Características demográficas das pacientes jovens com carcinoma de mama do Centro de Mama do Hospital São Lucas da PUCRS (n = 34)

<b>Idade (anos)</b>	
Média	32,08
Mediana	32
Variação	24-35
<b>História Familiar de carcinoma de mama</b>	
Sim	8
Não	24
Faltam dados	2
<b>Gestações</b>	
Sem filhos	9
1 filho	15
2 filhos	6
3 filhos	3
4 filhos	1
<b>Amamentação</b>	15
<b>Morte por complicações da neoplasia</b>	4

TABELA 2 – Tratamento das pacientes jovens com carcinoma de mama no Centro de Mama do Hospital São Lucas da PUCRS (n = 34)

<b>Tratamento cirúrgico</b>	
Setorectomia (casos de carcinoma ductal <i>in situ</i> )	3
Setorectomia + biópsia de LS	5
Setorectomia + biópsia de LS + esvaziamento axilar	1
Setorectomia + esvaziamento axilar	11
Mastectomia radical modificada	12
Mastectomia + biópsia de LS	2
<b>Tratamento complementar</b>	
Quimioterapia neoadjuvante (AC + T)	13
– Resposta completa	3
– Resposta parcial	10
Quimioterapia adjuvante (FAC)	18
Radioterapia	30
Hormonioterapia	23

LS: linfonodo sentinela; AC: adriamicina e ciclofosfamida; T: taxotere; FAC: fluororacil, adriamicina e ciclofosfamida.

TABELA 3 – Características das pacientes que voltaram a apresentar ciclos menstruais após tratamento do câncer de mama (n=18)

<b>Método anticoncepcional</b>	
Dispositivo intrauterino	6
Condom	4
Ligadura tubária	3
Vasectomia	1
Sem relação sexual	2
Ooforectomia	2
<b>Gestação após tratamento quimioterápico</b>	1
<b>Desejo de gestar</b>	
Não	8
Sim	6
Não sabem	4

Todas as 34 pacientes receberam tratamento cirúrgico: 20 (58,8%) tratamento conservador (setorectomia), 14 (41,2%) tratamento radical (mastectomia radical modificada ou mastectomia simples). Em 24 (70%) das pacientes foi realizado esvaziamento axilar, em 8 (23%) foi feita biópsia de linfonodo sentinela e em 3 (7%) não foi realizada avaliação axilar por ser carcinoma ductal *in situ*. Quimioterapia foi aplicada em todos os casos de carcinoma invasor, sendo que 13 (38%) realizaram quimioterapia neoadjuvante (esquema de quatro ciclos de Adriamicina e Ciclofosfamida e quatro ciclos de Taxotere) e 18 (52%) receberam tratamento adjuvante (esquema de fluororacil, adriamicina e ciclofosfamida). Radioterapia complementar foi realizado em 30 (88%) e tamoxifeno usado por 23 (67,6%) das pacientes (Tabela 2).

Considerando as 30 pacientes sobreviventes, após o tratamento quimioterápico 18 (60%) delas voltaram a apresentar ciclos menstruais regulares. Foi realizada ooforectomia em duas pacientes. Nas 16 que continuaram com ciclos menstruais regulares o método anticoncepcional usado por seis (37,5%) era o dispositivo intra-uterino de cobre, por quatro (25%) apenas o condom, por três (18,8%) ligaduras tubárias e em uma (6,25%) o parceiro havia realizado vasectomia; duas (12,5%) negavam relação sexual por falta de companheiro. Houve uma gestação a termo após o tratamento da neoplasia de mama. Neste grupo, após a quimioterapia, oito pacientes (44,5%) não queriam mais ter filhos, seis (33,4%) ainda desejavam ter filhos e quatro (22,1%) não sabiam (Tabela 3).

Entre as 30 pacientes sobreviventes, 12 (40%) permaneceram em amenorréia (tempo maior que seis meses sem menstruação após término da quimioterapia). Todas referiam sintomas climatéricos: 10 (83,3%) relatavam fogachos, 9 (75%) perda de libido, 8 (66,7%) secura vaginal e 7 (58,3%) sintomas depressivos. A maioria (75%) desse grupo não desejava mais ter filhos.

Considerando toda a amostra de 34 pacientes em relação à paridade, nove (26,3%) eram nuligestas no momento do diagnóstico do câncer de mama (todas estas eram sobreviventes e foram entrevistadas). No seguimento, quando questionadas quanto ao desejo de gestar, sete pacientes expressaram vontade de ainda ter filhos. Todas as pacientes entrevistadas que já possuíam filhos não referiram vontade de engravidar novamente.

## DISCUSSÃO

Em nosso serviço a incidência de 5,8% de carcinomas de mama observada entre as mulheres com idade inferior a 36 anos está de acordo com a literatura (4,7-6,5%).<sup>1,5-9</sup> Parece haver uma tendência de um maior número de casos de carcinoma de mama em mulheres nesta faixa etária observados no CEMA nos últimos anos (Gráfico 1).<sup>10</sup> Este fato pode ser explicado por dois motivos: um aumento real na incidência de carcinoma de mama, associado com um diagnóstico cada vez mais precoce. Hoje, o rastreamento com métodos de imagem como a mamografia digital, a ultrassonografia mamária e a ressonância nuclear magnética possibilitam um diagnóstico de lesões mamárias de dois à cinco anos mais precocemente.<sup>8,9</sup>

Com a mulher contemporânea inserida no mercado de trabalho, dedicada a investir em sua formação profissional e adiar a gestação, há um maior número de mulheres enfrentando o dilema de uma condição potencialmente fatal, o câncer de mama, e o desejo de ter filhos.<sup>6-9</sup> Na amostra estudada, um quarto das pacientes eram nuligestas no momento do diagnóstico do câncer de mama. No seguimento, quando questionadas quanto ao desejo de gestar, a maioria expressou vontade de ainda ter filhos, enquanto todas as pacientes que já possuíam filhos não referiram vontade de engravidar novamente. Assim, é imprescindível elaborar um plano de fertilidade antes de iniciar o tratamento do câncer de mama, principalmente nas pacientes nuligestas.<sup>4,11-15</sup>

A estratégia deve ser decidida levando-se em conta o esquema e o tempo de quimioterapia, o tipo de câncer, a idade da paciente, o estadiamento da doença e a fertilidade do cônjuge. As alternativas variam de uso de medicamentos para proteger o ovário, passando por criopreservação de ovário ou óvulos, chegando à criopreservação de embriões. Entretanto, pode ser que nem sempre seja possível ou eticamente adequado tomar uma destas providências.<sup>4,15-17</sup> Há recomendações na literatura para que seja oferecido para pacientes com menos de 40 anos com diagnóstico de neoplasia mamária uma consulta com especialista em reprodução humana para orientações sobre possibilidade de se realizar preservação de fertilidade antes do início do tratamento.<sup>1,4,15</sup>

Gravidez após câncer de mama é possível. Entretanto, todas as evidências disponíveis na literatura são a partir de estudos retrospectivos, com número reduzido de pacientes. As conclusões

são que o prognóstico do câncer de mama não é alterado com uma gestação ou aleitamento.<sup>4,11</sup>

A recorrência tumoral em geral tende a ocorrer mais freqüentemente nos dois primeiros anos após o diagnóstico. Assim, as pacientes devem ser orientadas a adiar a gravidez para após esse período. As usuárias de tamoxifeno devem ser orientadas a não gestar. Métodos contraceptivos não-hormonais são recomendados durante o tratamento com tamoxifeno e por pelo menos dois meses após sua suspensão.<sup>16-19</sup> Como já citado nos resultados deste trabalho, houve uma gestação que ocorreu um mês após o término da quimioterapia adjuvante com esquema FAC, sem uso de tamoxifeno. A paciente já possuía três filhos e não estava usando método anticoncepcional. A gestação ocorreu sem anormalidades, nascimento a termo, recém nascido saudável, tendo sido realizada a ligadura tubária após o parto.

As pacientes que não tiveram perda de função ovariana não necessitam abordagem especial, além da discussão criteriosa do impacto de uma gestação neste contexto. Nas pacientes que têm indicação de reprodução assistida, reaparece a discussão do risco imposto por um procedimento que produzirá níveis de estrogênio suprafisiológicos. Realizar o procedimento com ciclos espontâneos poderia ser uma solução para este problema, porém a chance de gravidez é extremamente baixa. Por outro lado, a gravidez *per se* vai se encarregar de elevar os níveis estrogênicos, provavelmente a índices mais elevados e por tempo mais prolongado que a estimulação da ovulação. Nos casos em que não foi possível tomar nenhuma medida profilática em relação à fertilidade e nos quais ocorreu falência ovariana prematura, pode-se oferecer chance de gestação através de óvulos doados.<sup>4,15-17,20</sup>

A perda da função ovariana traduz-se clinicamente por amenorréia. Como não existe uma definição precisa de amenorréia pós-quimioterapia, esta pode ser a causa de taxas de incidência tão variadas na literatura de 20% a 90% (média de 70%).<sup>4,21,22</sup> O conceito de amenorréia utilizado nesta pesquisa foi ausência de menstruação por 6 meses após o término da quimioterapia. A incidência de 40% de amenorréia apresentado pelo grupo estudado é explicado pela idade precoce (média 32 anos) e pelos esquemas de quimioterapia utilizados.

Enquanto que em pacientes mais velhas a amenorréia ocorre dentro dos primeiros meses de quimioterapia, pacientes mais jovens só apresentam ausência de menstruação se receberem doses grandes e cumulativas de agentes citotóxicos.<sup>4</sup> A

dose média cumulativa de ciclofosfamida para induzir amenorréia em mulheres com 40 anos é 5,2 g, para mulheres com 30 anos a partir de 9,3 g, ao passo que são necessárias 20,4 g em mulheres com 20 anos.<sup>22</sup> Desta forma, pode-se considerar que a idade da paciente e o esquema terapêutico são os preditores mais importantes do risco de falência ovariana prematura.<sup>4,21-23</sup>

Vários estudos histológicos que examinaram o efeito da quimioterapia sobre o tecido ovariano comprovaram que ocorre atrofia com marcada atresia de folículos primordiais. Muitas destas pacientes não perdem completamente a função ovariana imediatamente após o tratamento, mas apresentam mesmo assim falência ovariana prematura. Estudos com microscopia eletrônica mostram que além de uma redução drástica de folículos primordiais nas mulheres que usam quimioterapia isoladamente, em vários regimes terapêuticos, a qualidade dos folículos restantes fica comprometida, o que sugere risco de atresia em pouco tempo. Isto significa que mesmo as pacientes mais jovens que retomam a função menstrual estão sob risco de falência ovariana prematura e isto deve ser levado em conta no que tange ao futuro reprodutivo.<sup>15-19</sup>

No grupo de pacientes que ocorre falência ovariana prematura surgem os sintomas climatéricos, como fogachos, alterações do sono, do humor, da lubrificação vaginal e da libido. Ocorre perda de massa óssea, aumento de risco de doenças cardiovasculares, disfunções genitais e urinárias como consequência da falta de estrogênio.<sup>2,20</sup> No grupo estudado do CEMA todas as pacientes referem pelo menos um sintoma climatérico após a falência ovariana. O manejo destas queixas permanece com poucos dados na literatura. Não há estudos randomizados sobre uso de fármacos para o tratamento dos sintomas climatéricos. É importante enfatizar dieta equilibrada, rica em cálcio e vitamina D, exercícios físicos e acompanhamento psicológico. Nos casos de sintomas depressivos há dados na literatura que permitem o uso de venlafaxina. Alguns estudos questionam a contra-indicação formal de reposição hormonal, porém até hoje as informações científicas sinalizam que o uso de hormônios femininos na mulher climatérica que teve câncer de mama pode aumentar o risco da doença ou de um novo tumor.<sup>2,23-25</sup>

Com o diagnóstico mais precoce de neoplasia mamária e a melhora dos tratamentos oferecidos, um número crescente de mulheres estará enfrentando o desejo da maternidade e ou os

sintomas de uma menopausa precoce. Devemos oferecer maneiras de preservar a fertilidade nestas pacientes e o manejo dos sintomas climatéricos necessita de mais estudos na literatura.

## REFERÊNCIAS

1. Gonzales-Ângulo AM., Broglio K, Kau SW. Women age < 35 years with primary breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103:2466-72.
2. Hayes DF. Follow-up of patients with early breast cancer. *New Engl J Med*. 2007;356: 2505-13.
3. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer*. 2003;39:2632-42.
4. Marhthom E, Cohen I. Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62:58-72.
5. Yankaskas BC. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Dis*. 2005;23:3-8.
6. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis*. 2005;23:103-13.
7. Foxcroft LM, Evans EB, Poster AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast*. 2004;13: 297-306.
8. Hartley MC, McKinley BP, Rogers EA. Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (< or =40) breast cancer patients: a case-control study. *Am Surg*. 2006;72:1189-94.
9. Fialho RF, Martins WP, Nastri CO, et al. Rastreamento de câncer de mama por imagem. *Femina*. 2008;36:91-7.
10. Frasson A, Zerwes F, Barbosa F, et al. Perfil das pacientes jovens com diagnóstico de câncer de mama no Centro de Mama da PUCRS. *Prát Hosp*. 2007;9(52):95-8.
11. Han W, Kim SW, Park IA, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004;4:82.[8 p.] Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=545947&blobtype=pdf>
12. DE Bock GH, van der Hage JA, Putter H, et al. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organization for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer*. 2006;42:351-6.
13. Evans JP, Skrzynia C, Susswein L, et al. Genetics and the young woman with breast cancer. *Breast Dis*. 2005;23: 17-29.
14. Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis*. 2005; 23:9-15.
15. ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005;11:261- 76.
16. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol*. 2002;13:273-9.
17. Oktay K, Buyuk.E, Davis O, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod*. 2003; 18:90-5
18. Bordeleau L, Pritchard K, Goodwin P, et al. Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Ther*. 29;2007: 230-41.

19. Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol*. 2008;26:753-8.
20. Black D, Smith BL. Surgical treatment options in young women with breast cancer. *Breast Dis*. 2005;23:37-45.
21. Mehta RR, Beattie CW, Das Gupta TK. Endocrine profile in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;20:125-32.
22. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*. 1977;39:1403-9.
23. Ganz PA. Breast cancer, menopause, and long-term survivorship: critical issues for the 21<sup>st</sup> century. *Am J Med*. 2005;118(suppl. 12B):136-41.
24. Crandall C, Petersen L, Ganz PA, et al. Association of breast cancer and its therapy with menopause-related symptoms. *Menopause*. 2004;11:519-30.
25. Holmberg PL, Anderson H. HABITS (hormone replacement therapy after breast cancer - is it safe?) a randomized comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363:453-55.

**Endereço para correspondência:**  
BETINA VOLLBRECHT  
Centro de Mama do HSL/PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690/714  
90616-900, Porto Alegre, RS, Brasil  
Fone: (51) 3320-3000 ramal 2298 ou 2100  
E-mail: betina.v@terra.com.br