



**Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico**



**PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES NO CICLO MENSTRUAL EM MULHERES
EM IDADE FÉRTIL SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NO MUNICÍPIO DE SÃO
LUÍS, MARANHÃO.**

Antonio José Guimarães Neto

São Luís

2021

Antonio José Guimarães Neto

**PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES NO CICLO MENSTRUAL
EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL SUBMETIDAS À
QUIMIOTERAPIA NO MUNICÍPIO DE SÃO LUÍS,
MARANHÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de Concentração: Saúde do Adulto
Climatério

Orientador:

Prof^a. Dr^a. Flávia Castello Branco Vidal Cabral

Coorientadora:

Prof^a. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito
(*in memoriam*)

Coordenadora:

Prof^a. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão
Nascimento

São Luís

2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Guimarães Neto, Antonio José.

Prevalência de alterações no ciclo menstrual em mulheres em idade fértil submetidas à quimioterapia no município de São Luís, Maranhão / Antonio José Guimarães Neto. - 2021.

50 p.

Coorientador(a): Luciane Maria Oliveira Brito.

Orientador(a): Flávia Castello Branco Vidal Cabral.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, SÃO LUÍS, 2021.

1. AMENORREIA. 2. CÂNCER. 3. CLIMATERIO. 4. QUIMIOTERAPIA. I. Castello Branco Vidal Cabral, Flávia. II. Oliveira Brito, Luciane Maria. III. Título.

Antonio José Guimarães Neto

**PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES NO CICLO MENSTRUAL EM MULHERES EM
IDADE FÉRTIL SUBMETIDAS À QUIMIOTERAPIA NO MUNICÍPIO DE SÃO
LUÍS, MARANHÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para a obtenção do Título de Mestre em Saúde do Adulto

A Banca Examinadora da Defesa da Dissertação de Mestrado
apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em:
____/____/____.

Prof^a. Dr^a. Flávia Castello Branco Vidal Cabral
(Orientador) Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade
(Examinador Interno) IES ou PPG de fora do PPGSMIN

Prof^a. Dr^a. Sally Cristina Moutinho Monteiro
(Examinador Interno) Universidade Federal do Maranhão

Prof^a. Dr^a. Ilka Kassandra Pereira Belfort
(Examinador Externo) Faculdade LABORO

Dedico este trabalho a Deus, à minha mãe Socorro Guimarães e à minha mãe Dagraça minhas inspirações.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, meu criador, que define tudo que sou, que procuro ser, a Ele agradeço pelo Amor incondicional, pela Proteção Integral, pela Provisão, pelos Cuidados, Livramentos e Ensinos presentes em todos os momentos da minha existência.

A minha mãe Prof.^a Socorro Guimarães e a minha mãe Dr.^a Maria da Graça Machado Reis, pelo exemplo de cada dia, pelos princípios que ficaram marcados no meu caráter, pelos sacrifícios, pelas noites mal dormidas que estive sob seus cuidados: obrigada. Espero todos os dias poder retribuir minha eterna gratidão por todas as renúncias e pelos cuidados dedicados, recebam meu louvor, sobretudo por darem mais cor e sentido em tudo que eu faço.

Agradeço a minha irmã Rosângela Guimarães, pela amizade, parceria, apoio em todas as situações da vida, pelos momentos, pelos sorrisos: muito obrigada.

As minhas irmãs Prof.^a Angélica Guimarães e Prof.^a Eva Guimarães, pela parceria, pelo apoio durante esta jornada, mas, principalmente pela amizade eterna que é o laço que nos une porque Deus quis assim.

Ao meu grande parceiro Wellington pela grande amizade construída e pelos momentos em que sua companhia tirou sorrisos do meu rosto mesmo quando estive triste, cansado e sem motivação.

Agradeço à minha Orientadora Dr.^a Luciane Brito pois, apesar de não estar mais entre nós, sempre terá minha gratidão e respeito pela grande profissional que sempre foi.

Agradeço a minha Orientadora Dr.^a Flávia Castello Branco Vidal Cabral, pela paciência, atenção, dedicação na construção deste trabalho, pela força e incentivo de todos os momentos compartilhados ao longo desta jornada: muito obrigada!

Agradeço a esta Instituição, e todo seu corpo docente, direção e administração pela recepção, estrutura, suporte e formação aqui oportunizada, eivados na confiança, no mérito e ética aqui presentes.

A todos os professores pelo conhecimento proporcionado, não somente racional, mas pela afetividade da educação no processo de formação profissional, pelo que ensinaram e, principalmente, pelo que me fizeram aprender.

Meus agradecimentos aos colegas, amigos, companheiros de trabalho, e a todos que fizeram parte de forma direta ou indireta, por cada momento que escrevemos parte da nossa história, juntos.

A persistência é o caminho do êxito.

Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: As irregularidades nos ciclos menstruais e fertilidade podem ser determinados por diversos fatores e são inquietantes principalmente em mulheres que ainda estão na idade fértil e passaram por tratamento quimioterápico (QT). Muitas drogas quimioterápicas são gonadotóxicas, modificando significativamente o sistema reprodutor causando desde as ginecopatias até mesmo outras doenças endócrinas (na concepção), resultando em insuficiência ovariana e precipitando sintomas do climatério. **Objetivo:** Avaliar a incidência e a prevalência de amenorreia e outros sintomas da menopausa em mulheres submetidas a tratamento oncológico. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal baseado na seleção de 47 mulheres que ainda estavam em tratamento oncológico, com idade entre 18 e 44 anos, em dois hospitais públicos de referência oncológica do Estado do Maranhão. Durante o mês de fevereiro de 2019 a julho de 2019, foi aplicado um formulário estruturado pela equipe de pesquisa contendo perguntas sobre variáveis sociodemográficas, dados clínicos e tratamento, ciclo menstrual e sintomas climatéricos. Os dados foram analisados por meio do programa *Creative Research Systems*. **Resultados:** O perfil epidemiológico foi caracterizado pela idade média entre 19 e 45 anos, a cor da pele “não branca” (68,18%), renda familiar superior a 1 salário-mínimo (97,72%), estado civil indica “vive com companheiro” (65,90%), escolaridade ensino médio completo e incompleto (72,72%), não fumantes (86,36%). A idade média da menarca foi ≥ 13 anos (59,09%), tiveram uma a três gestações (68,18%). Foi informada a amenorreia durante o tratamento QT (61,36%) e destas, 27,27% não voltou a menstruar após o último ciclo de tratamento. Em relação aos sintomas climatéricos, 63,63% (28/44) relataram ter tido algum sintoma, com 40,4% com fogachos e 31,9% apresentaram sudorese, 34% relataram ressecamento vaginal e 4,3% possuíam dispareunia. O tipo de câncer com maior prevalência foi o de mama (63,63%). população amostral o aumento do número de ciclos quimioterapias não se associou a presença de amenorreia e fogachos. **Conclusão:** Dentre as mulheres com amenorreia, 29,6% utilizaram quimioterápicos inibidores de microtúbulos e as que tinham alterações climatéricas predominou o mesmo medicamento com 34,6%. O histórico reprodutivo registrou 57,4% com menarca aos 13 anos, 72,3% negaram aborto. No estudo estatístico através do modelo de regressão foi constatado amenorreia (2,759- IC95% 0,671-11,44- $p>0,05$), e fogachos (1,362-IC95% 0,289-6,409- $p>0,05$) indicativo de que não teve relação com o número de ciclos de quimioterapia.

Palavras-chave: Câncer. Quimioterapia. Amenorreia. Climatério.

ABSTRACT

Introduction: Irregularities in menstrual cycles and fertility can be determined by several factors and are particularly disturbing in women who are still of childbearing age and who have undergone chemotherapy treatment (QT). Many chemotherapy drugs are gonadotoxic, significantly modifying the reproductive system causing from gynecopathies to other endocrine diseases (in conception), resulting in ovarian failure and precipitating climacteric symptoms.

Objective: To assess the incidence and prevalence of amenorrhea and other menopausal symptoms in women undergoing cancer treatment. **Methodology:** This is a cross-sectional study based on the selection of 47 women who were still undergoing cancer treatment, aged between 18 and 44 years, in two public cancer referral hospitals in the State of Maranhão. From February 2019 to July 2019, a structured form was applied by the research team containing questions about sociodemographic variables, clinical data and treatment, menstrual cycle and climacteric symptoms. Data were analyzed using the Creative Research Systems program.

Results: The epidemiological profile was characterized by the average age between 19 and 45 years, “non-white” skin color (68.18%), family income above 1 minimum wage (97.72%), marital status indicates “lives with a partner” (65.90%), complete and incomplete high school education (72.72%), non-smokers (86.36%). The mean age at menarche was ≥ 13 years (59.09%), they had one to three pregnancies (68.18%). Amenorrhea was reported during QT treatment (61.36%) and of these, 27.27% did not return to menstruation after the last treatment cycle. Regarding climacteric symptoms, 63.63% (28/44) reported having had some symptom, with 40.4% with hot flashes and 31.9% had sweating, 34% reported vaginal dryness and 4.3% had dyspareunia. The most prevalent type of cancer was breast (63.63%). In the sample population the increase in the number of chemotherapy cycles was not associated with the presence of amenorrhea and hot flashes. **Conclusion:** Among women with amenorrhea, 29.6% used microtubule inhibitory chemotherapeutics and those with climacteric disorders predominated the same drug with 34.6%. The reproductive history registered 57.4% with menarche at 13 years of age, 72.3% denied abortion. In the statistical study through the regression model, amenorrhea was found (2.759-CI95% 0.671-11.44- $p>0.05$), and hot flushes (1.362-CI95% 0.289-6.409- $p>0.05$) indicating that it did not was related to the number of chemotherapy cycles.

Keywords: Cancer. Chemotherapy. Amenorrhea. Climacteric.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Anatomia do Sistema Reprodutor Feminino	18
Figura 2	Regulação Hormonal do Ciclo Menstrual	19
Figura 3	Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres no Brasil estimados para 2020	20
Fluxograma 1	Desenho Amostral de câncer tratadas em hospitais de São Luís, Maranhão.	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados Sociodemográficos de 47 mulheres com câncer tratadas em hospitais de São Luís – Maranhão	28
Tabela 2	Dados clínicos e tratamento de 47 mulheres com câncer tratadas em hospitais de São Luís – Maranhão	29
Tabela 3	Regressão Logística binária de pacientes com câncer estratificadas por número de ciclos de quimioterapia	30
Tabela 4	Participantes estratificadas pela presença de amenorreia	31
Tabela 5	Uso de quimioterápicos em participantes com câncer divididas pela presença de amenorreia e alterações climatéricas	31

LISTA DE ABREVIATURAS

CCU	Câncer de colo de útero
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EUA	Estados Unidos da América
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
HM	Hormônio Ante Mulleriano
HU	Hospital Universitário
IMOAB	Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LH	Hormônio Luteinizante
PCCU	Exame preventivo de câncer do colo do útero
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRA	Tratamento de Reprodução Assistida

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	Estrutura e fisiologia do Sistema reprodutor feminino	17
2.2	Câncer	20
2.3	Tratamentos para o câncer e seu impacto no ciclo ovariano	21
3	OBJETIVOS	24
3.1	Geral	24
3.2	Específicos	24
4	METODOLOGIA	25
4.1	Tipo de Estudo	25
4.2	Local e período do estudo	25
4.3	Amostragem	25
4.4	CrITÉrios de Inclusão	26
4.5	CrITÉrios de Exclusão	26
4.6	Método de Análise dos Dados	26
4.7	Aspectos Éticos	27
5	RESULTADOS	28
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÕES	38
8	LIMITAÇÕES	39
	REFERENCIAS	40
	ANEXOS	44
	ANEXO A	45
	APÊNDICE	46
	APÊNDICE A	47
	APÊNDICE B	49

1 INTRODUÇÃO

A menstruação se define como a perda de sangue uterino de forma periódica e em ciclos, onde cada ciclo corresponde ao período entre o primeiro dia e o dia que antecede o começo da menstruação seguinte (FREITAS et al., 2011). Apresenta três especificidades primordiais: duração do período menstrual, periodicidade entre os ciclos e intensidade da perda sanguínea. Sua duração corresponde aos dias da ocorrência de perda de sangue que podem variar de 2 a 7 dias, mantendo uma média de 5 dias e a periodicidade corresponde ao intervalo de tempo que intercala os sangramentos que geralmente ocorrem de 21 a 35 dias, tendo uma média de 28 dias. Já no que concerne à sua intensidade, pode ser entendida como a quantidade de sangue perdido no decorrer da menstruação e, normalmente, gira em torno de aproximadamente 30 a 80 ml. (BARCELOS et al., 2013; HOFFMAN et al., 2014).

As irregularidades menstruais podem ser determinadas por diversos fatores, desde as ginecopatias até mesmo a partir de outras doenças endócrinas. Segundo estudos realizados por SALATI et al. (2016), em um hospital, com 30 mulheres com câncer de mama, com idades entre 23 e 50 anos, a quimioterapia citotóxica pode induzir mudanças no ciclo menstrual para variáveis e até pode induzir amenorreia. (SALATI et al., 2016).

As alterações ovulatórias podem se manifestar como oligoovulação (ovulação pouco frequente), anovulação (ausência de ovulação) e defeitos da fase lútea (função inadequada do corpo lúteo), resultando em sinais ou sintomas, como a amenorreia (ausência de menstruação), oligomenorreia (ciclos menstruais irregulares), galactorreia (secreção de leite pela mama), acne, obesidade, perda excessiva de peso, hirsutismo (crescimento excessivo de pelos no rosto e no corpo da mulher) entre outros. (CONCEBER, 2015).

Durante o tratamento contra o câncer, a quimioterapia pode deixar sequelas importantes a longo prazo, como por exemplo problemas cardiovasculares, disfunções neurocognitivas, tumores malignos secundários, doenças associadas ao crescimento e falência reprodutiva, sendo esta última uma das sequelas que causa maiores consequências para o adulto jovem. (ROSSONI et al., 2010).

Embora já se tenha obtido conquistas nesta área, ainda hoje a quimioterapia acarreta muitos efeitos colaterais aos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento, principalmente pelo fato de que o tratamento não afeta somente as células acometidas pela doença, ocasionando efeitos colaterais como queda dos cabelos, fadiga intensa, perda de peso e vômitos, o que ocasiona sequelas sociais como consequência do tratamento a que estão sendo expostos. (RODRIGUES E POLIDORI, 2012; FRAZÃO E SKABA, 2013).

Quanto as alterações do psiquismo que normalmente estão associadas aos distúrbios menstruais com origem disfuncional, existem estudos em animais e humanos com indicação de que o estresse psicológico pode ser determinante sobre a função menstrual, entretanto, apesar de ensejar muitos estudos há décadas, os mecanismos implicados nas questões psíquicas e nos déficits identificados na função reprodutiva ainda são inconclusivos. Os episódios de irregularidade menstrual associado ao estresse ou a dificuldades psíquicas, mesmo que dependam do mesmo mecanismo fisiopatológico, sofrem variações em sua intensidade, se apresentando em diversos formatos clínicos, onde os sintomas mais recorrentes se referem a insuficiência lútea, anovulação crônica e amenorreia. (MELO, MACHADO E FERNANDES, 2006).

Os efeitos colaterais do tratamento relacionados com a quimioterapia e a hormonioterapia no tratamento do câncer, estão relacionados ao aumento do risco de osteoporose por causa da falência ovariana precoce na pré-menopausa e pelo esgotamento dos níveis de estrogênio na pós menopausa, disfunção ovariana depois da quimioterapia, que causa a remodelação óssea, aumentando o risco de osteopenia e osteoporose e, conseqüentemente, de fraturas ósseas, que ocorrem principalmente por causa da redução do estrogênio circulante, sendo este um dos principais responsáveis pelo metabolismo ósseo, especialmente nos primeiros anos depois da menopausa induzida pela quimioterapia; algumas evidências demonstraram que a perda óssea significativa mantém-se 2 a 5 anos após a quimioterapia. (VEHMANEN et al., 2001; AMADEI et al., 2006; WALTMAN et al., 2008; VEHMANEN et al., 2014).

Por conseguinte, além desses efeitos frequentes e preocupantes, ainda podem ocorrer alterações no ciclo menstrual e na fertilidade em mulheres submetidas a quimioterapia, alterando significativamente o sistema endócrino e reprodutor, causando a insuficiência prematura dos ovários e a manifestação de sintomas climatéricos (fogachos, ressecamento vaginal, dispareunia). Entretanto, existe um tempo mínimo de exposição de 5 anos para que se possa avaliar a prevalência da infertilidade. (ROSSONI et al., 2010; MASCARENHAS et al., 2012; ROUSSET-JABLONSKI et al., 2015).

Outrossim, a preservação da fertilidade para muitas pacientes é preponderante depois do tratamento oncológico, considerado que o diagnóstico é feito em grande parte de pacientes que ainda não constituíram família, uma vez que diversos estudos demonstraram que cirurgia, radioterapia, a doença propriamente dita e a quimioterapia podem ocasionar a infertilidade. Por esta razão, os oncologistas devem manter as pacientes informadas sobre os efeitos do tratamento

oncológico na fertilidade e encaminhá-las aos centros de reprodução assistida desde o diagnóstico, para encontrar e discutir alternativas de preservação da fertilidade. (ROUSSET-JABLONSKI et al., 2015).

Nesta perspectiva, este estudo seguiu o seguinte questionamento para nortear a análise: quais as características socioeconômicas e reprodutivas das mulheres submetidas à quimioterapia?

Os estudos relacionados a esta temática ainda são escassos, é um potencial desafio para a comunidade acadêmica, porém, são necessários outros estudos mais aprofundados para identificar e relacionar o uso de quimioterápicos e as alterações reprodutivas/menstruais visando encontrar o tipo de quimioterapia menos tóxica para preservar a função reprodutora e para menor comprometimento da atividade funcional ovariana evitando a infertilidade e/ou a menopausa precoce.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Estrutura e fisiologia do Sistema reprodutor feminino

O sistema reprodutor feminino tem correspondência com os órgãos e funções conforme segue: dois ovários responsáveis pela produção de ovócitos II e hormônios; duas tubas uterinas que interligam os ovários ao útero; um útero (que acolhe o embrião) que contém o endométrio (uma cobertura interna) e a musculatura lisa denominada como miométrio; a vagina (parte externa), que em sua parte mais interna contém o colo do útero (MORAES, 2007).

Em um período que corresponde aproximadamente a idades entre 12 e 15 anos ocorre a primeira menarca (menstruação), sendo uma fase que transita entre a infância e a idade adulta, quando ocorrem alterações biológicas que marcam o período fértil na mulher. Normalmente o ciclo da menstruação equivale a 28 dias, podendo variar entre 20 e 36 dias, com uma duração máxima de uma semana, porém é mais recorrente uma duração que varia entre 4 e 6 dias. (ZOLA E SCHIAVO, 2019).

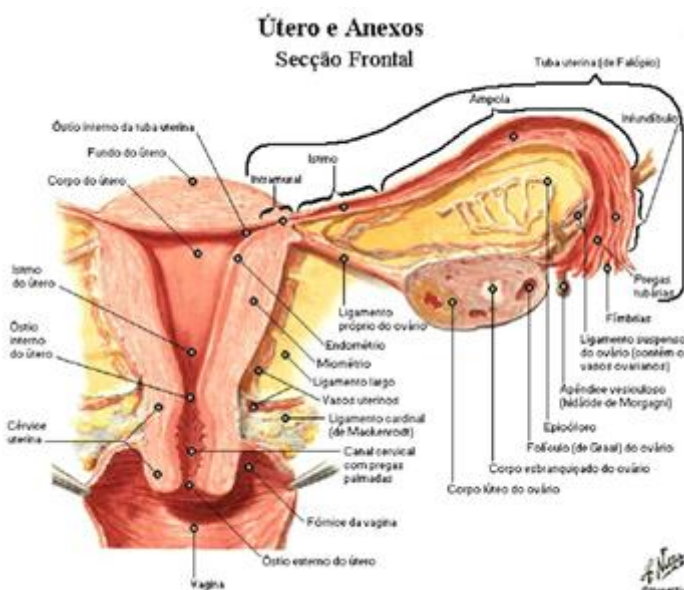
O período menstrual é quando são eliminadas secreções e tecidos endometriais por meio da vagina, ocorrendo uma alteração hormonal para preparar uma possível gravidez, porém, quando não ocorre, se inicia uma descamação nas paredes uterinas que seria para a sustentação de um embrião (neste caso seria necessária a produção de estrogênio e a progesterona (hormônios responsáveis por construir e manter uma parede espessa, respectivamente). Esta fase indica as modificações fisiológicas propícias às mulheres férteis prontas para a reprodução sexual e fecundação. (RATTI et al., 2015; SADALA, 2018).

O sistema genital feminino é composto por órgãos com funções específicas de reprodução feminina e anatomicamente pelos órgãos genitais externos (vulva), as gônadas (ovários), tubas uterinas, útero, vagina, clitóris e bulbo do vestíbulo e glândulas anexas (vestibulares maiores e menores). A estrutura externa tem a função de proteger o orifício vaginal e o meato uretral (pequenos e grandes lábios, vestíbulo e clitóris) (BRASIL, 2012; SILVA et al., 2014).

O útero se apresenta como um órgão fibromuscular e oco, com dimensão variável e específica de cada idade, estímulo hormonal e quantidade gestações vivenciadas por cada mulher e se constitui de corpo do útero, colo do útero e fundo do útero; é composto de duas partes: o corpo (que abriga o possível embrião que se desenvolve no decurso da gestação); e o colo que é a parte que interliga o útero à vagina, tem comprimento que varia entre 2,5 e 3 cm e

possui dois tipos de células: as escamosas e as colunares. A sua extremidade superior do colo tem contiguidade com o útero e a inferior (formato cônico), faz uma protrusão na porção superior da vagina (parte vaginal do colo). (BRASIL, 2012; CHEEVER E HINKLE, 2015), conforme demonstra as Figuras 1:

Figura 1: Anatomia do Sistema Reprodutor Feminino



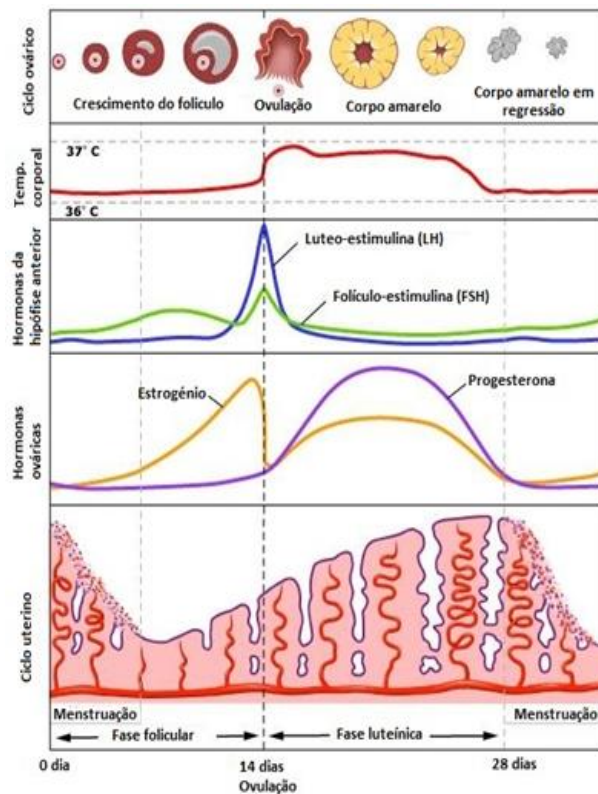
Fonte: Netter (2009).

A cérvix está na porção inferior do útero, onde ocorre a passagem do feto (parto normal), tem formato cilíndrico, tem uma abertura central (canal cervical) e separa os órgãos internos e externos da genitália feminina (onde ocorre a eliminação do fluxo menstrual e a entrada do espermatozoide), ficando mais suscetível ao risco de doenças e alterações ligadas ao ato sexual. Se trata de um órgão delimitado por dois orifícios (óstio interno e óstio externo) e é composto por duas camadas denominadas como endocérvice (mucosa) e ectocérvice (epitélio escamoso), e o principal exame para diagnosticar o Câncer do Colo do Útero (CCU) é o exame preventivo de câncer do colo do útero (PCCU) (SILVA et al., 2014).

Assim, para que uma criança seja concebida, ocorre uma preparação do útero (o endométrio é a parede do útero responsável por manter a gestação) onde são produzidos estes dois hormônios, pois enquanto um constrói uma parede mais espessa, o outro a mantém. Quando não ocorre a fecundação, o corpo lúteo cicatriza caindo os níveis de progesterona, isto é, com a queda da progesterona não é possível manter o endométrio e isso resulta na descamação da parede uterina e iniciando um novo ciclo no 1º dia de menstruação (SADALA et al., 2018).

O ciclo reprodutivo é um processo cheio de complexidades e abrange o sistema reprodutor (ovários: estrogênio e progesterona) e o sistema endócrino (hipófise: FSH e LH) e o ciclo menstrual se constitui a partir dos ciclos ovariano e uterino, e é regulado principalmente pelos hormônios: Hormônio Folículo-Estimulante (FSH), Hormônio Luteinizante (LH), estrogênio e progesterona (Figura 3). Trata-se de um processo que se inicia com o crescimento de 6 a 12 folículos essenciais, iniciando-se a fase folicular com duração aproximada de duas semanas, o desenvolvimento desses folículos ocorre por causa da estimulação do FSH secretado pela adeno-hipófise; então, as células da teca do folículo secretam androgênios (hormônios sexuais masculinos) por meio do estímulo do LH, que se converte em estrogênio (hormônio sexual feminino) através do FSH pelas células granulosas vizinhas, o hormônio é o responsável por todos os órgãos sexuais femininos e dentre os múltiplos folículos primários somente um consegue completar o processo de maturação mensal, expelindo seu ovócito para uma possível fecundação (MARIEB, WILHELM E MALLATTI, 2014).

Figura 2: Regulação Hormonal do Ciclo Menstrual



Fonte: <https://blogdoenem.com.br/ciclo-menstrual-biologia-enem/>

Assim, a ovulação é o marco que divide o ciclo menstrual que geralmente ocorre no 14º dia, depois da fase folicular e da fase proliferativa do ciclo uterino, a expulsão do ovócito ocorre

em sequência de um pico na liberação de LH pela adeno-hipófise. Depois que ocorre a ovulação, o corpo lúteo se constitui derivando de parte do folículo remanescente no ovário, esse, por sua vez, atua como uma glândula endócrina que secreta estrogênio e progesterona; o segundo hormônio coloca em condições adequadas o endométrio para a fixação de um embrião, porém, quando isso não ocorre, toda a camada preparada no endométrio é expulsa, o que resulta na menstruação (Figura 3); depois desta etapa, o hormônio estrogênio sinaliza e a mucosa uterina se refaz e reinicia o mesmo ciclo (MARIEB, WILHELM E MALLATTI, 2014).

2.2 Câncer

As doenças malignas mais recorrentes na mulher na fase da puberdade, na adolescência e na idade reprodutiva e que demandam tratamento citotóxico são as leucemias e os linfomas, neoplasia da mama e do colo do útero, sarcomas, tumores cerebrais, neoplasia renal e óssea. (INCA, 2020; TOMÁS et al., 2016; MILLER et al., 2020).

O câncer não é uma doença incomum nem incurável: 85% dos doentes com menos de 45 anos diagnosticados nos EUA em 2002 sobreviveram mais de dez anos. As maiores taxas de sobrevivência verificam-se nos doentes jovens com câncer da mama, testicular e hematológico. O tratamento do câncer pode ser feito por meio de cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou transplante de medula óssea e pode em muitos casos ser necessária a combinação de mais de uma modalidade) (MUTTI, PAULA E SOUTO, 2010; CARVALHO et al., 2014).

O CCU é o terceiro tipo de câncer mais frequente em mulheres no Brasil, ficando atrás dos tumores de mama e cólon e reto (Figura 4) (INCA, 2020).

Figura 3: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres no Brasil estimados para 2020.



	Localização Primária	Casos	%
Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
	Cólon e reto	20.470	9,2%
	Colo do útero	16.590	7,4%
	Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
	Glândula tireoide	11.950	5,4%
	Estômago	7.870	3,5%
	Ovário	6.650	3,0%
	Corpo do útero	6.540	2,9%
	Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
	Sistema nervoso central	5.220	2,3%

Fonte: INCA (2020).

Já foi identificado que a quimioterapia pode acarretar a diminuição da reserva ovariana ou mesmo à falência funcional precoce das gônadas em mulheres jovens e é pertinente considerar que os ovários influenciam diretamente na qualidade de vida feminina, uma vez que exercem uma função endócrina relacionada à produção e liberação de hormônios esteroides, que são responsáveis pelo controle do ciclo reprodutivo (CARVALHO et al., 2014; GUERREIRO et al., 2015).

Assim, se ocorrer a falência ovariana prematura com a perda da sua função antes dos 40 anos, sendo esta induzida pela quimioterapia, acaba manifestando a perda rápida e permanente da menstruação em muitas pacientes, acarretando a menopausa precoce e infertilidade permanente (ROSSONI et al., 2010).

2.3 Tratamentos para o câncer e seu impacto no ciclo ovariano

Embora os fármacos antineoplásicos constituam um grupo heterogêneo de substâncias químicas que tem a capacidade de inibir o crescimento e/ou os processos vitais das células tumorais com uma toxicidade tolerável sobre grande parte das células normais, muitos destes agentes inibitórios são gonadotóxicos e todos podem causar danos às funções gonadais, porém, seus efeitos dependem não somente do agente em questão, mas também da dose cumulativa administrada. Essas drogas podem ser classificadas em agentes alquilantes, antraciclinas, antimetabólitos, compostos de platina, taxanos e agentes diversos (CARVALHO et al., 2014).

Diversos estudos vêm comprovando que dentre as drogas mais utilizadas na prática oncológica, os agentes alquilantes são, normalmente, mais tóxicos para o ovário do que outras classes de quimioterápicos e estes agentes alquilantes incluem a ciclofosfamida, mostarda L-fenilalanina, ifosfamida, clorambucil, nitrosoureas, melfalan, busulfan e procarbazina. (CARVALHO et al., 2014).

Os tratamentos que adotam regimes com base em antraciclinas como a doxorrubicina/ciclofosfamida permitem reduzir a dose de ciclofosfamida e o risco de falência ovárica precoce, porém, estudos pré-clínicos têm demonstrado que as antraciclinas e os compostos de platina têm, igualmente, efeitos tóxicos para as células germinativas e o impacto na fertilidade com a utilização de taxanos, trastuzumabe, bevacizumab não contaram com uma avaliação mais criteriosa (TOMÁS et al., 2016).

Segundo THAM et al. (2007), a incidência de amenorreia depende também da combinação de agentes; já o regime quimioterápico de ciclofosfamida e doxorrubicina produziu

a incidência de amenorreia de 68% das pacientes, contra a incidência de 57% em pacientes tratadas com ciclofosfamida, doxorubicina e paclitaxel e 23% das tratadas com ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil e, ainda, identificou a incidência de amenorreia de 64% em mulheres que tiveram tratamento combinando doxorubicina, ciclofosfamida e taxane contra 55% de incidência em mulheres que utilizaram somente a ciclofosfamida, entretanto, fora o protocolo quimioterápico, o impacto dos tratamentos anticâncer sobre a fertilidade feminina está relacionado de forma direta com a idade das pacientes, o tempo de tratamento e necessidade ou não de radioterapia (ROSSONI et al., 2010).

Além do protocolo quimioterápico, o impacto dos tratamentos anticâncer sobre a fertilidade feminina está diretamente relacionado com a idade das pacientes, o tempo de tratamento e necessidade ou não de radioterapia (TOMÁS et al., 2016).

A radioterapia abdominal ou pélvica com doses maiores ou iguais a 20 Gy pode levar à falência ovariana em 22% das mulheres com menos de 35 anos e a cerca de um terço das mulheres com 35 anos ou mais e causar danos irreversíveis à vascularização e ao desenvolvimento uterino, esse em crianças e adolescentes. A dose total estimada de radiação necessária para aumentar o risco de falência ovárica precoce situa-se nos 20 Gy. Essa dose é potencialmente menor em mulheres com mais de 35 anos. Estima-se que uma dose de 20-35 Gy causa infertilidade em 22% dos doentes e acima de 35 Gy em 32%. Relativamente à radioterapia, a probabilidade de falência ovárica prematura em doentes com idade igual ou superior a 20 anos é quase de 100% para doses de 15 Gy (CARVALHO et al., 2014).

A média da dose cumulativa de ciclofosfamida para induzir amenorreia em mulheres com 40 anos é 5,2 g, para as pacientes com 30 anos a partir de 9,3 g, enquanto são necessárias 20,4 g em pacientes com 20 anos. Assim, se pode considerar que a idade da paciente e a estrutura terapêutica são os preditores mais relevantes do risco de falência ovariana prematura, uma vez que foi verificada elevação de risco de 4,6 vezes maior de amenorreia em pacientes acima de 40 anos que em pacientes com idade inferior a 40 anos (TOMÁS et al., 2016).

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. Podem ocorrer também perda de massa óssea, aumento de risco de doenças cardiovasculares, disfunções genitais e urinárias como consequência da falta de estrogênio. As pacientes referem pelo menos um sintoma climatérico após a falência ovariana (VOLLBRECHT et al., 2009). O manejo destas queixas permanece com poucos dados na literatura. É pertinente ressaltar a

importância de uma dieta equilibrada, rica em cálcio e vitamina D, prática de exercícios físicos e acompanhamento psicológico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Avaliar a prevalência de amenorreia e outros sintomas da menopausa em mulheres submetidas a tratamento oncológico em hospitais públicos de São Luís – Maranhão.

3.2 Objetivos específicos

- Traçar o perfil sociodemográfico e clínico das participantes do estudo;
- Relacionar o número de ciclos de quimioterapia com os dados sociodemográficos;
- Relacionar o número de ciclos de quimioterapia com a frequência dos sintomas climatéricos;
- Analisar a presença de amenorreia com os tipos de tratamento utilizados.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo do Estudo

Trata-se de um estudo transversal baseado na seleção de 47 mulheres que voltaram a menstruar após 3 a 5 meses depois da quimioterapia, com idade entre 18 e 45 anos, em dois hospitais públicos de referência oncológica do Estado do Maranhão.

4.2 Local e Período de Estudo

O estudo foi desenvolvido no município de São Luís, capital do Estado do Maranhão em dois hospitais públicos: Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello- IMOAB e o Hospital de Câncer do Maranhão. O período do estudo foi de 01 de março de 2019 a 31 de julho de 2019.

4.3 Amostragem

Foram selecionados 110 prontuários de mulheres na faixa etária correspondente entre 18 e 45 anos, que estavam fazendo quimioterapia. Porém, devido a recusas na realização de questionários e exames laboratoriais, inconsistência de cadastro nos hospitais, além de troca de endereço e/ou telefone, 56 mulheres foram excluídas da pesquisa, restando, portanto, 47 participantes. Foi aplicado um questionário estruturado contendo variáveis sociodemográficas e informações sobre sua função menstrual presente nos últimos 6 meses antes do tratamento quimioterápico (Anexo A). Segue o desenho amostral no Fluxograma 1 como demonstrativo do estudo:

Fluxograma 1. Desenho Amostral de câncer tratadas em hospitais de São Luís, Maranhão.



Fonte: Autor (2021).

4. 4 Critérios de Inclusão

- Idade: mínima de 18 anos e máxima de 45 anos. A partir dos 18 anos pressupõe-se que os ciclos ovulatórios tem prevalência sobre os anovulatórios, atentando-se para a maturidade do eixo neuroendócrino. Foi determinado o limite de 45 anos, considerando-se a possibilidade da ocorrência de irregularidade menstrual pela falência progressiva da reserva folicular;

- Função Menstrual presente nos últimos seis (6) meses antes da quimioterapia, independente da sua permanência: com regularidade (todos os meses) ou não (mais de uma vez ao mês ou ficando por ano sem menstruar por no máximo 3 meses seguidos). A sondagem foi feita durante o tratamento e após o tratamento, pois as participantes delimitadas no estudo estavam após o ciclo de quimioterapia, podendo retornar ao tratamento, uma vez que a alta definitiva somente ocorre depois de cinco anos.

4.5 Critérios de Exclusão

- Participantes já submetidas a cirurgia uterina ou ovariana por qualquer indicação (exceto para cesariana), pela potencial alteração da vascularização na mesos salpinge e, por conseguinte, comprometimento da vascularização de aporte ovariano;

- Que não realizaram o esquema de QT preconizado;

- Mulheres com alterações neurológicas e/ou psiquiátricas que venham a influenciar o preenchimento do formulário;

- Perda de seguimento.

- Óbito.

4.6 Método de Análise dos dados

Para avaliação estatística, a amostra foi estratificada em dois grupos conforme o número de ciclos de quimioterapia. De acordo com os registros dos prontuários das pacientes foram identificados o predomínio do fármaco derivados do taxol 44,4% e doxorrubicina e associados 14,8% outros 40,7%.

O primeiro grupo foi composto por mulheres com 2 a 5 ciclos de quimioterapia, o segundo grupo com mulheres com mais de 5 ciclos de quimioterapia.

As variáveis categóricas foram descritas em formato de proporção, sendo avaliadas pela análise bivariada por meio do teste do Qui-quadrado ou exato de Fisher. As variáveis que apresentaram significância estatística em nível de $p < 0,05$ foram incluídas em um modelo de regressão logística binária com a finalidade de avaliar a relação entre as variáveis previsoras e quantidade de ciclos de quimioterapia em que as participantes foram submetidas. As análises foram realizadas no programa estatístico IBM SPSS versão 24, adotando-se como nível de significância um p valor de 0,05. Para analisar os dados, foram utilizados os programas Word e Excel 2007 e os dados foram expressos em média, frequência absoluta e relativa por meio de gráficos e tabelas.

4.7 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário – HU/UFMA, CAAE 51797315.0.00005087, sob parecer nº 3164958 (Anexo A), de acordo com a Resolução nº 466/12 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS). As mulheres tiveram sua participação efetivada quando foram esclarecidas sobre o objetivo e importância da pesquisa, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

5. RESULTADOS

A média de idade das participantes foi de 31,71 ($\pm 0,97$) anos. A amostra apresentou origem predominante da capital do estado, São Luís (68,1%), com a preponderância de participantes com ensino médio completo/incompleto (68,1%), cor parda (51,1%), estado civil casado/união estável e renda entre 1 e 3 salários-mínimos (85,1%). Ainda, 87,2% não faziam uso de cigarro, 42,6% apresentaram a menarca antes dos 13 anos de idade e 72,3% não possuíam caso de aborto. Tabela 01:

Tabela 01. Dados sociodemográficos de 47 mulheres com câncer tratadas em hospitais de São Luís, Maranhão.

VARIÁVEL		Número de ciclos de quimioterapia		p-valor
	Total (%)	2-5	>5	
Idade (Média $\pm$ DP)	31,71 $\pm$ 0,97	33,65 $\pm$ 6,92	30,16 $\pm$ 5,84	0,08
Origem				0,8
São Luís	32 (68,1)	14 (30)	18 (66,7)	
Interior	5 (31,9)	6 (70)	9 (33,3)	
Escolaridade				0,5
E.F. Completo/Incompleto	10 (21,3)	4 (20)	6 (22,2)	
E.M. Completo/Incompleto	32 (68,1)	12 (60)	20 (74,1)	
E.S. Completo/Incompleto	5 (10,6)	4 (20)	1 (3,7)	
Cor				0,6
Branca	16 (34)	7 (35)	9 (33,3)	
Parda	24 (51,1)	9 (45)	15 (55,6)	
Preta	7 (14,9)	4 (20)	3 (11,1)	
Estado Civil				0,4
Solteira/Separada/Viúva	17(36,2)	6 (30)	11 (40,7)	
Casado/União Estável	30 (63,8)	14 (70)	16 (59,3)	
Renda				0,3
<1 SM	3 (6,4)	1 (5)	2 (7,4)	
1 SM a 3 SM	40 (85,1)	16 (80)	24 (88,9)	
>3 SM	4 (8,5)	3 (15)	1 (3,7)	
Tabagismo				0,6
Sim	6 (12,8)	3 (85)	3 (11,1)	
Não	41 (87,2)	17 (15)	24 (88,9)	
Menarca				0,7
Antes dos 13 anos de idade	20 (42,6)	9 (45)	11 (40,7)	
Depois dos 13 anos de idade	27 (57,4)	11 (55)	16 (59,3)	
Aborto				0,1
Sim	13 (27,7)	8 (40)	5 (18,5)	
Não	34 (72,3)	12 (60)	22 (81,5)	

Dados apresentados em formato de proporção. Utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou exato de Fisher para as análises; $p < 0,05$. E.F – Ensino Fundamental. E.M – Ensino Médio. E.S – Ensino Superior. SM – Salário-mínimo
Fonte: Autor (2021).

Quanto ao tipo de câncer, 61,7% das participantes possuíam câncer de mama, 14,9% apresentaram metástase, e por fim, 29,8% faziam uso de medicamentos derivados do taxol. As participantes foram abordadas entre 3 e 6 meses após a quimioterapia e as variáveis:

amenorreia, fogachos e tratamento apresentaram significância estatística em nível de $p < 0,05$. Os dados clínicos (Tabela 2), 57,4% afirmaram estar em amenorreia, 40,4% apresentaram fogachos, 34% relataram ressecamento vaginal, ademais, 31,9% apresentaram sudorese e 4,3% possuíam dispareunia. Tabela 02:

Tabela 02. Dados clínicos e tratamento de 47 mulheres com câncer tratadas em hospitais de São Luís, Maranhão.

VARIÁVEL		Número de ciclos de quimioterapia		p-valor
	Total (%)	2-5	>5	
Amenorreia				$\leq 0,05$
Sim	27 (57,4)	8 (40)	8 (88,9)	
Não	20 (42,6)	12 (60)	1 (11,1)	
Voltou a menstruar após o tratamento				0,1
Sim	13 (27,65)	4 (20)	9 (33,3)	
Não	14 (29,78)	4 (20)	10 (37)	
Não Parou	20 (42,57)	12 (60)	8 (29,7)	
Fogachos				0,03
Sim	19 (40,4)	5 (25)	19 (70,4)	
Não	28 (59,6)	15 (75)	8 (29,6)	
Ressecamento vaginal				0,2
Sim	16 (34)	5 (25)	11 (34)	
Não	31 (66)	15 (75)	16 (66)	
Sudorese				0,3
Sim	15 (31,9)	5 (25)	10 (37)	
Não	32 (68,1)	15 (75)	17 (63)	
Dispareunia				0,2
Sim	2 (4,3)	0 (0)	2 (7,4)	
Não	45 (95,7)	20 (100)	25 (92,6)	
Perda da Libido				0,9
Sim	9 (19,15)	3 (15)	6 (22,3)	
Não	38 (80,85)	17 (85)	21 (77,7)	
Alteração de Peso				0,4
Sim	13 (27,65)	6 (30)	7 (25,9)	
Não	34 (72,35)	14 (70)	20 (74,1)	
Tipo de Câncer				0,8
Colo do útero	3 (6,4)	1 (5,0)	2 (7,4)	
Mama	29 (61,7)	12 (60)	17 (63)	
Outros	15 (31,9)	7 (35)	8 (29,6)	
Metástase				0,1
Sim	7 (14,9)	1 (5)	6 (22,2)	
Não	40 (85,1)	19 (95)	21 (77,8)	
Tratamento				0,03
Derivados do Taxol	14 (29,8)	2 (10)	12 (44,4)	
Doxorrubicina e Associados	7 (14,9)	3 (15)	4 (14,8)	
Outros	26 (55,3)	15 (75)	11 (40,7)	

Dados apresentados em formato de proporção. Utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou exato de Fisher para as análises; $p < 0,05$.

Fonte: Autor (2021).

A sondagem foi feita durante o tratamento e após o tratamento, pois as participantes delimitadas no estudo estavam após o ciclo de quimioterapia, podendo retornar ao tratamento, uma vez que a alta definitiva somente ocorre depois de cinco anos.

As variáveis: amenorreia, fogachos e tipos de tratamento foram incluídos em um modelo de regressão logística binária para a análise da relação entre essas variáveis e o número de ciclos de quimioterapia. Através do modelo de regressão observou-se que a amenorreia (2,759- IC95% 0,671-11,44- $p<0,05$), e fogachos (1,362-IC95% 0,289-6,409- $p<0,05$) não apresentaram relação com o número de ciclos de quimioterapia, sendo assim, infere-se que nesta população amostral o aumento do número de ciclos quimioterapias não se associou a presença de amenorreia e fogachos.

O tratamento medicamentoso foi uma variável que se correlacionou com o número de ciclos de quimioterapias, ou seja, utilizar doxorrubicina e associações aumenta em 6,642 (IC95% 1,118-39,467- $p<0,05$) a chance de pertencer ao grupo de participantes que fazem mais de 5 ciclos de tratamento. Tabela 3:

Tabela 03. Regressão logística binária de participantes com câncer, estratificados por número de ciclos de quimioterapia.

CICLOS DE QUIMIOTERAPIA				
Variáveis	Odds ratio	IC (95%)	Wald	P-valor
Amenorreia				
Sim	2,759	0,671-11,44	1,981	0,1
Não	Ref.			
Fogachos				
Sim	1,362	0,289-6,409	0,153	0,6
Não	Ref.			
Tratamento				
Derivados do Taxol	Ref.			
Doxorrubicina e Ass.	6,642	1,118-39,467	4,337	0,03
Outros	1,591	0,257-9,838	0,250	0,6

Modelo de Regressão Logística Binária. IC: Intervalo de Confiança; Ass: Associações.

Fonte: Autor (2021).

A Tabela 4, a seguir, demonstra a associação entre a amenorreia e o tipo de tratamento submetido as participantes da pesquisa. Na análise, 19,1% das participantes realizam tratamento com quimioterapia, 25,5% trataram-se com quimioterapia, radioterapia e cirurgia e 63,8% foram submetidas a outros tipos de tratamento. Por outro lado, nenhuma das variáveis apresentaram associação com a presença de amenorreia ($p<0,05$).

Tabela 04. Participantes estratificadas pela presença de amenorreia.

	Total N (%)	Amenorreia +	Amenorreia -	P-valor
Quimioterapia				0,2
Sim	9 (19,1)	3 (13)	6 (25)	
Não	38 (80,9)	20 (87)	18 (75)	
Quimioterapia + radioterapia + cirurgia				0,1
Sim	12 (25,5)	4 (16,7)	8 (34,8)	
Não	35 (74,5)	20 (83,3)	15 (65,2)	
Outros tratamentos				0,4
Sim	30 (63,8)	14 (58,3)	7 (30,4)	
Não	17 (36,2)	10 (41,7)	16 (69,6)	

Dados avaliados pelo teste Qui-quadrado ou exato de Fisher. Considerou-se o $p < 0,05$.

Fonte: Autor (2021).

Segue a Tabela 4 como demonstrativo da utilização de quimioterápicos durante a amenorreia:

Tabela 05. Uso de quimioterápicos em participantes com câncer divididas pela presença de amenorreia e alterações climatéricas.

	Amenorreia			Alterações Climatéricas		
	Não	Sim	p-	Não	Sim	p-valor
	20 (%)	27 (%)	valor	21 (%)	26 (%)	
Quimioterápicos						
Alquilantes	1 (5)	1 (3,7)		2 (9,5)	0 (0)	
Análogos do Ácido Fólico	0 (0)	1 (3,7)		1 (4,8)	0 (0)	
Antimetabólito + Platina	0 (0)	1 (3,7)		0 (0)	1 (4,8)	
Antraciclina	7 (35)	2 (7,4)		5 (23,8)	4 (15,4)	
Antraciclina/Alquilantes	4 (20)	0 (0)	0,08	3 (14,3)	1 (4,8)	0,1
Canabinoide	1 (5)	0 (0)		0 (0)	1 (4,8)	
Derivados da Platina	1 (5)	5 (18,5)		2 (9,5)	4 (15,4)	
Derivados da Platina/Análogo do Ácido Fólico	0 (0)	1 (3,7)		1 (4,8)	0 (0)	
Derivados da Platina/Antraciclina						
Derivados da Platina/Inibidores de Microtúbulos	0 (0)	1 (3,7)		0 (0)	1 (3,8)	
Inibidores de Microtúbulos	2 (10)	6 (22,2)		3 (14,3)	5 (19,2)	
Outros						
	3 (15)	8 (29,6)		2 (9,5)	9 (34,6)	
	1 (5)	1 (3,7)		2 (9,5)	0 (0)	

Dados avaliados pelo teste Qui-quadrado ou exato de Fisher. Considerou-se o $p < 0,05$.

Fonte: Autor (2021).

No que concerne em verificar a relação entre a presença de amenorreia e alterações climatéricas com o tipo de quimioterápico utilizado pelas participantes, observou-se que não houve associação entre ambas as variáveis e as classes de quimioterápicos, ou seja, a diferença não foi significativa estatisticamente ($p>0,05$). Entre as participantes com amenorreia, houve preponderância da utilização de quimioterápicos inibidores de microtúbulos (29,6%), bem como nas mulheres com alterações climatéricas também houve a predominância de utilização dessa classe de medicamentos (34,6%). Dados apresentados na tabela 05.

6. DISCUSSÃO

Com o surgimento Portaria de nº 426, de 22 de março de 2005, foi instituída, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Atenção Integral em Reprodução Humana é capacitada por reconhecer os fatores determinantes sobre a problemática de infertilidade de casais em idade fértil e estabelecer critérios para ação efetiva dos serviços de atenção básica, média e alta complexidade voltados ao tratamento da infertilidade. No Brasil só foi identificado um serviço, na Região Sudeste, que provia o atendimento completo aos casos de infertilidade, incluindo Tratamento de Reprodução Assistida (TRA's), sem custo para os usuários.

Compreende-se que, quando se identifica o problema de infertilidade vivenciado pela mulher submetida ao tratamento do Câncer, afeta a saúde do casal e esta condição pode ocasionar sentimento de perda, falha, exclusão e várias reações emocionais negativas, entre as quais se destaca a ansiedade, tendo também um grande impacto sobre o relacionamento conjugal. Dessa forma, podem sofrer problemas psíquicos pelo desejo de conceber um filho, ocasionando o aparecimento do estresse, que, por conseguinte gera a instabilidade do organismo a uma condição externa ou interna, que acaba alterando a percepção de bem-estar do indivíduo, isso explicaria o comparecimento de somente 6 participantes para dosagem LH, FSH, HM (HM* Hormônio Ante Mulleriano).

As mulheres são despertadas desde a infância, através de jogos lúdicos, a se tornarem mães e nem toda mulher, mesmo da Classe Média Alta tem condições de congelar óvulos (talvez nem essa possibilidade tenha sido considerada pelo corpo clínico dos Hospitais se tratando de pacientes oriundo do SUS). Os tratamentos no Brasil ainda são ofertados para uma minoria de mulheres que possuem condições de custeá-lo; em relação ao Sistema Único de Saúde (SUS), este tipo de tratamento é considerado ruim, dificultando, assim, o acesso aos serviços de saúde pelas mulheres que possuem baixa renda.

Nos resultados desse estudo, verificou-se que dentre as 47 participantes avaliadas, a maioria informou tratamento para câncer de mama. Corroborando com este resultado, o INCA relata uma prevalência do câncer de mama no Brasil, representando 29,7% dos tumores mais comuns entre as mulheres (INCA, 2020; ONCOGUIA, 2021).

A média de idade das participantes encontradas neste estudo foi de 31,71 anos, ficando na média encontrada nos estudos de LOGAN et al. (2018) que identificou no seu estudo de

meta análise que a oncofertilidade de mulheres em idade reprodutiva entre 14 e 45 anos tinham idade média variável entre 27,8 e 39,9 anos.

Esta média está de acordo com outros estudos TOMAS et al. (2015) relata maiores níveis de sobrevivência de câncer em pacientes jovens, porém, para tratar estes tumores são utilizadas drogas gonadotóxicas (TOMÁS et al., 2015). Dentre os principais sintomas climatéricos experimentados por mulheres em idade reprodutiva submetidas à quimioterapia estão perda de libido, ressecamento vaginal, aumento de peso, dispareunia, fogacho, sudorese e amenorreia (ROSSONI et al., 2010).

Mais da metade das participantes neste estudo relataram amenorreia durante o tratamento, sendo que em 29,78%, os ciclos menstruais não retornaram. A maioria dos fármacos antineoplásicos atua sobre as células em divisão, afetando drasticamente os folículos em maturação (MATOS et al., 2012; CARVALHO et al., 2014; GUERREIRO et al., 2015; TOMÁS et al., 2016). Estudos relatam que muitas mulheres jovens desenvolvem amenorreia durante a quimioterapia, porém, em alguns casos, sobretudo se a idade for inferior a 40 anos, pode haver recuperação dos ciclos menstruais e mesmo da fertilidade meses a anos após o final da terapêutica (TOMÁS et al., 2016).

Os fogachos foram o segundo sintoma climatérico mais sentido entre as mulheres deste estudo (40,4%), apresentando diferença estatisticamente significante ($p < 0,05$). No estudo de Rossini e colaboradores (2010) em mulheres jovens tratadas para câncer de mama observaram que os sintomas de fogachos e sudorese estavam bastante presentes ($p < 0,05$). A sudorese foi um sintoma presente entre as participantes deste trabalho (31,9%), mas sem significância estatística. Dispareunia, ressecamento vaginal, alteração de peso e perda de libido também estavam presentes entre as mulheres, mas não houve associação com número de ciclos quimioterápicos.

Em relação aos quimioterápicos utilizados, foram identificadas uma maioria que utilizou estes tipos de medicamentos, tais como Doxorubicina associada com Ciclofosfamida, Docetaxel, dentre outros. Segundo GUERREIRO et al. (2015), CARVALHO et al. (2014) e LUNARDI et al. (2013) os quimioterápicos, apesar de necessários para este tipo de tratamento, causam danos devastadores nos ovários com ações citotóxicas, diretamente às gônadas e acarreta consequências secundárias ao hipostrogenismo (osteoporose, infertilidade e falência ovariana prematura), afetando, ainda, redução da fertilidade e, consequente, de taxas de natalidade pelos efeitos teratogênicos, atingindo os oócitos e células da granulosa e da teca

prejudicando a reserva ovariana, induzindo a amenorreia, em alguns casos impossibilitando a procriação biológica.

CARVALHO et al. (2014), afirma que o ideal seriam medicamentos que prevenissem a perda de folículos durante o tratamento quimioterápico em todas as idades, evitando procedimentos mais invasivos. Considerando que mesmo eficaz na erradicação dos tumores, os tratamentos oncoterápicos destroem as células germinativas causando a menopausa precoce na mulher acarretando a infertilidade (LUNARDI et al., 2013; MILLER et al., 2020).

MENDONÇA et al. (2014), afirma que a maior relevância está em compreender sobre a fisiopatologia dos danos aos folículos primordiais acarretados pela quimioterapia, com a finalidade de encontrar potenciais agentes inibitórios desses danos, como, por exemplo, os análogos de gonadotrofinas.

Outrossim, identificou-se que, dentre as participantes avaliadas indicaram perfil epidemiológico caracterizado pela idade média entre 19 e 45 anos, que corrobora com o que afirma GUERREIRO et al. (2015) quando explica que o impacto dos tratamentos anticâncer sobre a fertilidade feminina está diretamente ligado com as variáveis da idade das pacientes, mas ainda deve ser avaliado o tempo de tratamento, o protocolo de quimioterapia e o total cumulativo da dose do tratamento administrado e afirma, ainda, que os quimioterápicos tem uma ação que interfere no ciclo celular, nas distintas etapas da síntese do DNA, transcrição e transdução.

De acordo com os resultados deste estudo, 25% entre 19 e 30 anos são atingidas por este diagnóstico, e MATOS et al. (2012) aponta em seus estudos que o aumento da sobrevivência das crianças e adultos jovens com cancro também faz ajuda na sobrevivência de mais jovens em idade reprodutiva. LINHARES et al. (2014), explica que em seus estudos, 474 pacientes inférteis denotou que a idade estava vinculada com a persistente redução da quantidade de folículos de 2-6mm, enquanto a quantidade de folículos de 7-10mm continuou constante; nos pacientes estudados, a quantidade de folículos de 2-6mm diminuiu com a idade, enquanto a quantidade de folículos grandes (sete a dez mm) foi baixo e continuou constante com a idade; MATOS et al. (2012), também identificou que as lesões que resultam da quimioterapia no ovário dependem das medicações e das doses administradas, mas, ainda afirma que, não deve ser esquecido o fator da idade.

TOMAS et al. (2015) explica que os fármacos citotóxicos, e principalmente a radiação ionizante tem a capacidade inibitória da divisão celular e o funcionamento correto do DNA causando danos, muitas vezes irreversíveis nos folículos. Este estudo destaca a necessidade de

priorizar ações voltadas para saúde da mulher no que se refere à prevenção do sofrimento em decorrências dos agravos do tratamento do Câncer, bem como, investimentos no que tange ao tratamento para infertilidade, orientando e facilitando o acesso dessas mulheres no âmbito do SUS.

As mulheres entre 14 até 40 anos submetidas à quimioterapia e com chance elevada de comprometimento da função ovariana devem ser aconselhadas pelo médico oncologista sobre os métodos de preservação de fertilidade antes do tratamento do Câncer. Entretanto, por ser momento delicado, com muitas demandas a serem resolvidas em curto período, essa conduta não é frequentemente seguida pelos oncologistas. Além disso, pacientes e médicos sentem também dificuldade em obter informações atualizadas e acesso aos procedimentos de preservação da fertilidade. NIEMASIK et al. (2012) pesquisaram que as mulheres sobreviventes de câncer se lembraram sobre os efeitos da infertilidade relacionados ao tratamento no momento do seu diagnóstico. Parte dessas mulheres não recordavam nada sobre reprodução e preservação da fertilidade. O prognóstico incerto, má qualidade de comunicação médico-pacientes pode levar à ausência de informações a essas pacientes.

A oncofertilidade (área de preservação da fertilidade em pacientes em tratamento de câncer) demonstram ótimos avanços e perspectivas. Seria necessário, de maneira multidisciplinar, oncologistas, hematologistas, mastologistas, especialistas em Medicina reprodutiva, embriologistas e psicólogos para prestarem, humanizado e eficiente às pacientes. Muitas características individuais, destacando-se idade da paciente, tipo histológico do tumor, estágio da doença, regimes de quimioterapia e prognóstico do tratamento deveriam ser discutidos com a paciente, que devem receber acolhimento psicológico adequado e informação objetiva sobre as reais chances de obtenção de gestação futura com as técnicas estabelecidas e as limitações das técnicas experimentais.

Apesar de ser um estudo transversal, todos os fatores mencionados anteriormente já justificariam a importância deste estudo, sem guardar a pretensão de encerrar as discussões acerca do tema, mas sua importância está em desencadear investigações mais aprofundadas de causa e efeito contribuindo cada vez mais com a comunidade acadêmica e, principalmente com a sociedade buscando maior qualidade de vida para as mulheres acometidas com câncer que enfrentam essa problemática.

A falta de pesquisas na literatura sobre o tema acarreta sérios desafios para a comunidade científica e médica, tornando este estudo de grande valia para proporcionar uma avaliação mais precisa sobre as alterações ovarianas como um importante guia para o médico

considerando que a disfunção ovariana é um efeito colateral frequente e preocupante em pacientes em idade fértil submetidas à quimioterapia.

7. CONCLUSÕES

Já existe uma evolução considerável nos tratamentos contra o Câncer, especialmente no que se refere aos quimioterápicos, porém, ao mesmo tempo que auxiliam de forma eficaz no tratamento, por outro lado, ainda causam muita morbidade e disfunções ovarianas nas pacientes, como sintomas climatéricos, menopausa precoce e até esterilidade. Por se tratar de um tratamento agressivo, devem ser feitos devidamente todos os esclarecimentos do início ao final do tratamento, criando uma segurança e estabilidade à paciente, prevenindo incertezas no futuro e desconhecimento sobre o tratamento administrado.

Neste estudo, de acordo com o perfil das participantes estudadas, dentre a maioria das que não se consideravam brancas, de origem simples com renda de 1 salário-mínimo, em algum tipo de união estável com escolaridade educação básica, foi constatado que a maioria não se declarou fumante, sendo surpreendente o achado.

Perante as mulheres com amenorreia, houve maior utilização de quimioterápicos inibidores de microtúbulos (29,6%), bem como nas mulheres com alterações climatéricas também houve a predominância de utilização dessa classe de medicamentos (34,6%). Sobre o Histórico reprodutivo as pacientes declaram Menarca após dos 13 anos de idade (57,4%); Aborto negaram (72,3%), acho que surpreendeu em relação a método de risco à saúde relacionados ao aborto.

Após estudo estatístico pelo modelo de regressão constatou-se sobre a amenorreia (2,759- IC95% 0,671-11,44- $p<0,05$), e fogachos (1,362-IC95% 0,289-6,409- $p<0,05$) que este indicativo não teve relação com o número de ciclos de quimioterapia. Esta população amostral ficou limitada diante do contexto da pandemia de COVID-19 que esteve em uma fase de distanciamento social, entretanto, o aumento do número de ciclos quimioterápicos não se associou a presença de amenorreia e fogachos.

8. LIMITAÇÕES

Ocorreram outras limitações para o desenvolvimento deste estudo até então, podendo-se ressaltar a dificuldade para a equipe realizar a dosagem sanguínea em outro hospital, que não é oncológico por não dispor dos aparatos necessários para a indicação específica das participantes; outra questão foi a adesão das participantes, seja por desconhecimento que normalmente leva a apreensão e ansiedade, foi um fator que gerou uma certa delonga no andamento deste. Outrossim, houve ainda uma certa dificuldade para conseguir um local específico e reservado para as entrevistas e, ainda, a autorização dos médicos (Termo de Consentimento), não foi percebido o apoio dos médicos para o andamento da pesquisa e tudo isso adicionado às dificuldades de conseguir laboratório e, ainda, a logística para a coleta do sangue. Todos os motivos elencados, levaram a uma readaptação do Projeto a ser considerado somente a partir da aplicação dos formulários e termos de consentimento livre e esclarecido.

Com todas as considerações mencionadas, espera-se contribuir significativamente com a comunidade acadêmica reafirmando que os tratamentos quimioterápicos tendem a causar disfunções ovarianas provocando a menopausa precoce e esterilidade a curto ou longo prazo.

REFERÊNCIAS

AMADEI, Susana Ongaro; SILVEIRA, Vanessa Ávila Sarmiento; PEREIRA, Andressa Costa et al. **Effect of estrogen deficiency on bone turnover and bone repair**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online], v. 42, n. 1, pp. 5-12, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442006000100003> Acesso em: 01 jun 2021.

BARCELOS, Raquel Siqueira; ZANINI, Roberta de Vargas; SANTOS, Iná da Silva. **Distúrbios menstruais entre mulheres de 15-54 anos de idade em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: estudo de base populacional**. *Cadernos de Saúde Pública* [online], v. 29, n. 11, pp. 2333-2346, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00002813> Acesso em: 01 jun 2021.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Técnico em Citopatologia: Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica**. 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnicocitopatologiacadernoreferencia1.pdf> Acesso em: 31 mai 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. INCA. **Estimativa 2020**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> Acesso em: 31 mai 2021

BRASIL. Instituto **Oncoguia**. 2021. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para-cancer-de-colo-do-utero/6717/283/> Acesso em: 31 mai 2021.

CARVALHO, Bruno Ramalho; RODRIGUES, Jhenifer Klimchen; CAMPOS, Jacira Ribeiro et al. **Visão geral sobre preservação da fertilidade feminina depois do câncer**. *Reprodução & Climatério*, v. 29, n. 3, p. 123-129, 2014.

CHEEVER, Kerry H.; HINKLE, Janice. **Brunner & Suddarth: Tratado de Enfermagem Médico-cirúrgica**. 13ª ed. Editora: Guanabara Koogan, 2015.

CONCEBER. **Guia para profissionais e pessoas com problemas de fertilidade**. Associação para o Planejamento da Família, 2015. Disponível em: http://www.apf.pt/sites/default/files/media/2015/conceber_guia_infertilidade.pdf Acesso em: 08 jul 2021.

FRAZÃO, Amanda; SKABA, Márcia Fróes. **Mulheres com Câncer de Mama: as Expressões da Questão Social durante o Tratamento de Quimioterapia Neoadjuvante**. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 59, n. 3, pp 427-435, 2013. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/511/305> Acesso em: 08 jul 2021.

FREITAS, Fernando; MENKE, Carlos Henrique; RIVOIRE, Waldemar Augusto et al. **Rotinas em Ginecologia**. 6ªed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2011.

GUERREIRO, Denise Damasceno; CARVALHO, Adeline de Andrade; LIMA, Laritza Ferreira et al. **Impacto dos agentes antineoplásicos sobre os folículos ovarianos e**

importância das biotécnicas reprodutivas na preservação da fertilidade humana. Reprodução & Climatério, v. 30, n. 2, p. 90-99, 2015.

HOFFMAN, Barbara L.; SCHORGE, John O.; SCHAFFER, Joseph I. et al. **Ginecologia de Williams.** Editora Artmed, 2014.

LINHARES, Aline Diniz; CHAVES, Fernanda Souza; AMARAL, Waldemar Naves et al. **Revisão sistemática da variação da contagem de folículos antrais ovarianos durante o ciclo menstrual.** Reprodução & Climatério, v. 29, n. 1, p. 21-26, 2014.

LOGAN, Shanna; PERZ, J.; USSHER, J.M. et al. **A systematic review of patient oncofertility support needs in reproductive cancer patients aged 14 to 45 years of age.** Psycho-oncology, v. 27, n. 2, p. 401-409, 2018.

LUNARDI, Andrea; ALA, Ugo; EPPING, Mirjam T. et al. **A co-clinical approach identifies mechanisms and potential therapies for androgen deprivation resistance in prostate cancer.** Nat Genet n. 45, pp. 747–755, 2013.

MARIEB, E. N.; WILHELM, P. B.; MALLATT, J. **Anatomia humana.** São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2014.

MASCARENHAS, Maya N.; FLAXMAN, Seth R.; BOERMA, Ties et al. **National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys.** PLoS Med, v. 9, n. 12, p. e1001356, 2012.

MATOS, Maria João; TORRES, Isabel; SOUSA, Sónia et al. **Preservação da fertilidade na mulher com cancro.** Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, v. 7, n. 2, p. 44-51, 2012.

MELO, Nilson Roberto; MACHADO, Rogério Bonassi; FERNANDES, César Eduardo. **Irregularidades menstruais: inter-relações com o psiquismo.** Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 33, n. 2, p. 55-59, 2006.

MENDONÇA, Marcos; SANTOS, Carlos Renato Maulais; OLIVEIRA, Gabriel Silva et al. **Repercussões do tratamento quimioterápico sobre a função ovariana.** JBM, março/abril, v. 102, n. 2, 2014.

MILLER, Kimberly D.; FIDLER-BENAOUDIA, Miranda; KEEGAN, Theresa H. et al. **Câncer statistics for adolescents and young adults.** CA: a câncer journal for clinicians, v. 70, n. 6, p. 443-459, 2020.

MORAES, Viviane Helena Ferreira. **Alegações sobre as propriedades funcionais do licopeno: um estudo com consumidores do município de Campinas, SP.** Dissertação (mestrado). Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2007. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/256222>. Acesso em: 04 jun 2021.

MUTTI, Cintia Flores; PAULA, Cristiane Cardoso; SOUTO, Marise Dutra. **Assistência à Saúde da Criança com Câncer na Produção Científica Brasileira.** Revista Brasileira de Cancerologia, Ribeirão Preto, v.56, n.1, p.71-83. 2010.

NETTER, Frank H.. **Atlas de anatomia humana**. 7ª ed. RIO DE JANEIRO: Elsevier, 2019.

NIEMASIK, Erin Ebbel; LETOURNEAU, Joseph; DOHAN, Daniel et al. **Patient perceptions of reproductive health counseling at the time of cancer diagnosis: a qualitative study of female California cancer survivors**. Journal of Cancer Survivorship, v. 6, n. 3, p. 324-332, 2012.

RATTI, Claudia Ramos; AZZELLINI, Erica Camilo; BARRENSE, Heloísa et al. **O tabu da menstruação reforçado pelas propagandas de absorvente**. In: Congresso Brasileiro de Ciências da Comunicação, XXXVIII. 2015. Disponível em: <https://portalintercom.org.br/anais/nacional2015/resumos/R10-0436-1.pdf> Acesso em: 04 jun 2021.

RODRIGUES, Fernanda Silva de Souza; POLIDORI, Marlis Morosini. **Enfrentamento e resiliência de pacientes em tratamento quimioterápico e seus familiares**. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 58, n. 4, p. 619-627, 2012.

ROSSONI, Carolina; BIANCO, Bianca; RIZZO, Maria de Fátima Valente et al. **Prevalência de amenorreia em pacientes submetidas a tratamento quimioterápico**. Rev Bras Clin Med, v. 5, n. 8, pp 469-72, 2010.

ROUSSET-JABLONSKI, Christine; GISCARD D'ESTAING, Sandrine; BERNIER, Valérie et al. **Gonadal function after treatment for a childhood or adolescent cancer**. Bulletin du cancer, v. 102, n. 7-8, p. 602-611, 2015.

SADALA, Fernanda de Oliveira. **Análise sobre o ciclo menstrual juntamente com um estudo sobre alimentos funcionais para a melhoria da qualidade de vida feminina**. Trabalho de Conclusão de Curso. Instituto Federal do Amapá, Campus Laranjal do Jari, 2018. Disponível em: <https://laranjal.ifap.edu.br/images/PDF/Monografias/2018/FERNANDA%20DE%20OLIVEIRA%20SADALA.pdf> Acesso em: 31 mai 2021.

SALATI, Massimiliano; MASSINO, Federico; PELLEGRINI, Cinzia et al. **Brentuximab vedotin followed by ABVD+/- radiotherapy in patients with previously untreated Hodgkin lymphoma: final results of a pilot phase II study**. Haematologica, v. 101, n. 4, p. e139, 2016.

SILVA, Diego Salvador Muniz; SILVA, Ana Maria Nogueira; BRITO, Luciane Maria Oliveira et al. **Rastreamento do câncer do colo do útero no Estado do Maranhão, Brasil**. Ciência & Saúde Coletiva, v. 19, p. 1163-1170, 2014.

THAM, Yee-Lu et al. **The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane**. American journal of clinical oncology, v. 30, n. 2, p. 126-132, 2007.

TOMÁS, Claudia; LÓPEZ, Berta; BRAVO, Iris et al. **Preservação da fertilidade em doentes oncológicos ou sob terapêutica gonadotóxica: estado da arte**. Reprodução & Climatério, v. 31, n. 1, p. 55-61, 2016.

VEHMANEN, Leena; SAARTO, T.; ELOMA, I. et al. **Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer**

patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. European Journal of Cancer, v. 37, n. 18, p. 2373-2378, 2001.

VEHMANEN, Leena K.; ELOMAA, Inkeri; BLOMQVIST, Carl et al. **The effect of ovarian dysfunction on bone mineral density in breast cancer patients 10 years after adjuvant chemotherapy.** Acta Oncologica, v. 53, n. 1, p. 75-79, 2014.

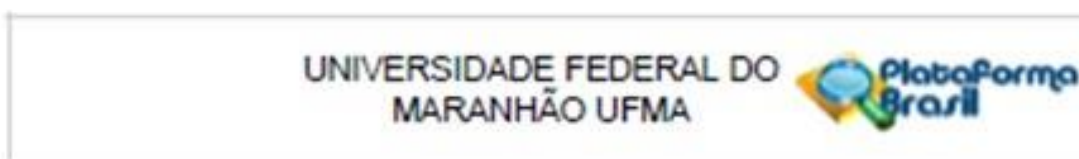
VOLLBRECHT, Betina; SARQUIZ, Mara; ZERWES, Felipe Pereira et al. **Fertility and climaterics symptoms in young patients with breast cancer** [Abstract in English]. Scientia Medica, v. 19, n. 2, p. 58-63, 2009.

WALTMAN, Nancy L.; OTT, Carol; TWISS, Janice et al. **Bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women treated for breast cancer.** Cancer nursing, v. 31, n. 3, p. 182-190, 2008.

ZOLA; Cleber Juliano; SCHIAVO, Rafaela de Almeida. **Um olhar psicanalítico sobre a menstruação.** Psicologado, 2019. Disponível em: <https://telegra.ph/Um-Olhar-Psicanal%C3%ADtico-Sobre-a-Menstrua%C3%A7%C3%A3o--Psicologado-08-12> Acesso em: 06 jun 2021.

ANEXOS

ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alterações do Ciclo Menstrual de Mulheres em Idade Fértil Submetidas a Quimioterapia no Município de São Luís, Maranhão.

Pesquisador: Maria Bethânia da Costa Cheln

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51797315.0.0000.5087

Instituição Proponente: Universidade Federal do Maranhão

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.378.119

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO: Alterações no ciclo menstrual, da fertilidade e estado nutricional são efeitos frequentes e preocupantes em mulheres em idade fértil quando submetidas em particular a quimioterapia (QT) que altera de modo significativo o sistema gastrointestinal e reprodutor. **OBJETIVOS:** Avaliar as alterações do ciclo menstrual de mulheres com câncer em idade fértil submetidas à quimioterapia no Município de São Luís, Maranhão.

METODOLOGIA: Será um estudo misto (transversal e coorte), realizado nos únicos serviços de quimioterapia no Município de São Luís, previsto para ser executado entre outubro de 2015 a setembro de 2017. A amostra será selecionada em duas direções, um braço para contemplar a amostra

Transversal com 110 mulheres que já tenham decorrido 45 a 60 dias da última sessão de QT. Já para o estudo de Coorte, serão selecionadas 110 mulheres que irão iniciar a QT em até 45 dias antes da entrevista, independente de já terem sido submetidas a tratamento cirúrgico oncológico.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: IDADE (anos): 18 a 40; **FUNÇÃO MENSTRUAL** presente nos últimos seis meses antes da QT, independente se regular (todo mês) ou não (mais de uma vez ao mês; ou ficando por ano sem menstruar por no máximo 3 meses seguidos); **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:** Já submetidas a cirurgia uterina ou ovariana por qualquer indicação (exceção para cesariana sem

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1366 CEB Velho
 Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.060-040
 UF: MA Município: SÃO LUÍS
 Telefone: (98)3272-8706 Fax: (98)3272-8706 E-mail: cepufma@ufma.br

APENDICES

APÊNDICE A: FORMULÁRIO APLICADO

Título do Projeto: Prevalência de Alterações no Ciclo Menstrual de Mulheres em Idade Fértil Submetidas à Quimioterapia no Município de São Luís, Maranhão

Nº DO FORMULÁRIO _____	NQUEST
ENTREVISTADOR(A): _____	
DATA: ____/____/____	DATA
1ª revisão NOME _____ RESULTADO _____	

Critérios de Exclusão:

A Sra. fez alguma dessas cirurgias ginecológicas que eu vou ler? (OBS: Se caso for não passe a 41)
a) Laqueadura (operação da mulher) 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não sabe/Não lembra
b) Retirada do útero 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não sabe/Não lembra
c) Retirada de um ovário 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não sabe/Não lembra
d) Retirada de dois ovários 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não sabe/Não lembra
e) Outras. Quais? _____ 1 ☐ Sim 2 ☐ Não 3 ☐ Não sabe/Não lembra

1. Qual é a sua idade? _____ anos
2. Foi à escola? 1 ☐ sim 2 ☐ não - se não passe a pergunta 04
3. Qual a última série que completou? _____ série do _____ grau 99 ☐ não sabe; Anos de estudo: _____
4. Qual é a sua cor? 1 ☐ branca 2 ☐ parda 3 ☐ preta 4 ☐ indígena 5 ☐ amarela
5. Qual seu estado civil? 1 ☐ casada/união consensual/em união estável 2 ☐ nunca aconteceu (1) 3 ☐ separada/desquitada/divorciada: quanto tempo (meses): _____
6. Atividade profissional remunerada? 1 ☐ sim 2 ☐ não
7. Renda familiar em quantos salários-mínimos (SM)? 1 ☐ menos de um 2 ☐ um SM 3 ☐ dois SM 4 ☐ três SM 5 ☐ >3 e < 5 SM 6 ☐ ≥ 5 SM
8. A Sra. fuma atualmente, já fumou no passado ou nunca fumou? 1 ☐ fuma atualmente – passe a pergunta 11 2 ☐ fumou no passado – passe a pergunta 10 3 ☐ nunca fumou – passe a pergunta 13
9. Há quanto tempo a Sra. parou de fumar? ____ ____ meses / ____ ____ anos
10. Quantos cigarros a Sra. fuma/fumava por dia? ____ ____ cigarros

11. Há quanto tempo a Sra. fuma/por quanto tempo fumou? _ _ _ _ meses / _ _ _ _ _ anos
12. Presença de outras comorbidades que possam influenciar a resposta à QT (hepatopatias, AIDS, diabetes, entre outras)? 1 ☐ Sim 2 ☐ Não
13. Com quantos anos você menstruou pela primeira vez? _____ anos completos
14. Quantas vezes a Sra. já ficou grávida (de barriga)? _ _ _ _ ☐ não se aplica (VIRGEM) ☐ nenhuma
15. Quantos abortos (espontâneos ou não) a Sra. teve? _ _ _ _ ☐ nenhum
16. Usava algum método contraceptivo antes do tratamento? 1 ☐ Sim. QUAL: _____ 2 ☐ Não
17. Tem o desejo futuro de engravidar? 1 ☐ Sim 2 ☐ Não
18. Antes da quimioterapia, quantos dias você ficava menstruada? 1 ☐ até 3 dias 2 ☐ entre 3 e 5 dias 3 ☐ $> 5 \leq 7$ dias 4 ☐ outra. qual? _ _ _ _ _
19. Atualmente quantos dias você fica menstruada? 1 ☐ até 3 dias 2 ☐ entre 3 e 5 dias 3 ☐ $> 5 \leq 7$ dias 4 ☐ outra. qual? _ _ _ _ _
20. Quando foi a última menstruação?: ____/____/_____. 1 ☐ Não menstrua mais a _____
21. O tempo entre as menstruações está superior a 35 dias? 1 ☐ Sim 2 ☐ Não
22. Após início do tratamento você passou meses sem menstruar? 1 ☐ sim. TEMPO _____ 2 ☐ não
SE RESPOSTA, SIM: 1 ☐ durante tratamento 2 ☐ após término do tratamento
23. A menstruação retornou? 1 ☐ sim. APÓS QUANTO TEMPO: _____ 2 ☐ não

Dados a serem compilados dos prontuários das pacientes

24. Tipo histopatológico e localização do câncer? TEXTUAL: _____
25. Quantos anos você tinha quando foi realizado o diagnóstico do câncer? TEXTUAL: _____
26. A quimioterapia começou e terminou quando? TEXTUAL: Início: ____/____/_____. Término: ____/____/_____. _____
27. Teve metástase? () Não () Sim. Onde? _____
28. Esquema Utilizado? Por Quanto tempo? TEXTUAL: _____
29. A QT foi o 1º tratamento? () Sim () Não. O que foi realizado primeiro? TEXTUAL: _____
30. Você já fez algum outro tipo de tratamento para câncer? 1 ☐ sim. QUAL: _____ 2 ☐ não
31. Valor do FSH:
32. Valor do AMH:

APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Prezada Senhora,

A senhora está sendo convidada a participar da pesquisa **“Prevalência de Alterações no Ciclo Menstrual de Mulheres em Idade Fértil Submetidas à Quimioterapia no Município de São Luís, Maranhão”** sob coordenação da Profa. Dra. Maria Bethânia da Costa Chein, cujo objetivo é conhecer as consequências da quimioterapia na sua menstruação e capacidade de engravidar se, assim, ainda desejar. Ao aceitar participar da pesquisa, um profissional de saúde irá fazer perguntas sobre sua história de saúde – inclusive saber como está seu tratamento. Você deverá realizar um exame de sangue, com profissional treinado com o objetivo de avaliar a sua capacidade de ter óvulo (s) no ovário para possível gravidez.

Quanto aos riscos, poderá trazer algum constrangimento em algum momento, e se as questões trouxerem sentimentos que façam você se sentir constrangida e quiser desistir, poderá fazê-lo sem nenhum prejuízo a sua assistência. A coleta de sangue é um risco previsível mínimo realizado por profissionais treinados para tal, assim, poderá ocorrer, dolorimento no local da punção, bem como hematoma. Todas essas consequências são riscos muito leves, entretanto, se ocorrer, todos irão desaparecer pois são transitórios e não deixarão cicatrizes.

Já os seus benefícios pela sua participação serão: confirmação ou não de alterações na sua capacidade reprodutora, fértil, ou seja, de ter filhos. Caso você queira ter filhos você será encaminhada pela Dra. Bethânia ao Ambulatório de Infertilidade do Hospital Universitário Materno- Infantil ou outro Serviço Especializado com essa finalidade.

Sua participação nos ajudará a entender melhor o comportamento do “corpo” diante do tratamento para câncer com a quimioterapia e suas consequências na função menstrual e reprodutora. Assim sua participação é muito importante, entretanto, gostaria de deixar claro que sua quimioterapia, acompanhamento com oncologista clínico será realizado participando ou não dessa pesquisa. Ao participar, você será voluntária e não receberá nenhum dinheiro ou reembolso. Garantimos a certeza de que você poderá abandonar essa pesquisa em qualquer momento bastando para isso, comunicar aos responsáveis pela investigação, sem prejuízo algum para você.

No caso de ocorrerem quaisquer despesas em função da pesquisa, estas serão ressarcidas integralmente pelos pesquisadores. O ressarcimento destina-se às despesas advindas pela participação exclusiva na pesquisa e que não teria se não participasse. Em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa, a senhora tem garantido o direito a indenização.

Você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável para tirar dúvidas, queixar-se ou sobre quaisquer problemas que você poderá apresentar relativos à pesquisa. Em caso de denúncias referentes aos seus direitos e os aspectos éticos da pesquisa, você poderá dirigir-se ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Hospital Universitário – UFMA localizado na Rua Barão de Itapary, 277, Centro. São Luís - Maranhão. Telefone: (98) 2109 1229.

Os dados fornecidos a partir da aplicação dos instrumentos de pesquisa serão confidenciais e de conhecimento apenas dos pesquisadores responsáveis. Os participantes não serão identificados em nenhum momento, quando os resultados desta pesquisa forem divulgados. O sigilo dos dados e informações pessoais serão mantidos a fim de resguardar sua privacidade.

Caso você concorde com a participação, assine o presente documento, nas duas vias de igual teor e rubrique todas as páginas, juntamente com o pesquisador. Uma cópia ficará em seu poder e a outra será arquivada sob a responsabilidade do pesquisador responsável.

Após as informações acima fornecidas, **EU DECLARO** ter entendido tudo o que me foi explicado e que aceito, **de LIVRE e ESPONTÂNEA VONTADE**, participar desta pesquisa.

Nome Legível da Paciente: _____

Assinatura da Paciente: _____

São Luís, _____ de _____ de 20____.

NOME DOS PESQUISADORES:

Profa. Dra. Maria Bethânia da Costa Chein / (98) 9868 0304.

Ana Karolina Torres Mendes / (98) 98173 7888

Yasmine Pi Lien Wang – (98) 98227 4267

Antonio José Guimarães Neto - (98) 99113 1313