

Declaração da Sociedade Britânica de Menopausa sobre a ProFaM – Resposta

O relatório da empresa sobre o procedimento incluiu uma pequena amostra de nove mulheres sem relatórios em longo prazo sobre a segurança desta técnica para atrasar a menopausa ou quanto à sua eficácia.

As preocupações sobre a segurança estão relacionadas a: 1) cirurgia (retirada e transplante); 2) desenvolvimento de câncer no tecido transplantado; 3) os efeitos da liberação contínua de hormônios reprodutivos sobre o risco de desenvolvimento de câncer de mama, doenças cardíacas, derrame, e tromboembolismo. 4) também pode haver preocupações sobre os riscos de declínio na função ovariana e desenvolvimento de menopausa precoce como um resultado da remoção de um terço a metade do ovário para criopreservação.

Enquanto a retirada de tecido ovariano e o transplante como indicação para adiar a menopausa é uma técnica nova, o uso desta abordagem para preservar a fertilidade em pacientes com câncer não é novidade. A segurança do transplante de tecido ovariano foi estabelecida nos últimos 20 anos na Bélgica, Alemanha, Dinamarca, França, Noruega, Itália, Israel e EUA, onde a criopreservação de tecido ovariano tem sido disponibilizada para pacientes com câncer. Embora o propósito da retirada de tecido e o subsequente transplante foram estabelecidos primeiramente para preservação da fertilidade, o tecido ovariano transplantado continuou a funcionar por até 10 anos sem recidivas, e não resultou em risco aumentado de câncer ou de condições médicas acima daquele esperado na população em geral^{1,2}.

Com relação a riscos em longo prazo, o fato de os hormônios produzidos serem naturais, ao contrário daqueles utilizados em terapia de reposição hormonal farmacológica (HRT), sugere que os riscos sejam menores. Além disso, a produção hormonal seria fisiológica: ciclo e ritmo controlados pelos mecanismos naturais do corpo da mulher como quando em pré-menopausa, ao contrário do que é proposto pelas doses estáticas utilizadas na HRT, é possível que o transplante possa reduzir ainda mais os riscos em longo prazo.

O relatório sugere que o tratamento pode atrasar a menopausa em 20 anos. Entretanto, os estudos não parecem incluir informações em longo prazo que confirmem esta conclusão.

Tecidos ovarianos foram transplantados em 318 pacientes (360 transplantes) nos últimos 15 anos. A sobrevivência do tecido foi reportada em publicações científicas e pode variar entre 2 e 10 anos, com uma vida média de 5,5 anos³⁻⁵. Estes dados são baseados em um grupo de pacientes em diferentes condições e com variações na técnica entre os diferentes centros. A técnica utilizada pela ProFaM realiza a remoção de 1/3 a 1/2 do córtex de um ovário utilizando tecnologias avançadas que resultam na obtenção de fragmentos o mais uniforme possível. Nós armazenamos o mínimo de 4-8 fragmentos, dependendo do caso. Se, baseado em trabalhos já publicados,

é necessário apenas o transplante de alguns fragmentos para restabelecer a função ovariana para uma média de 5,5 anos então haverá amostras suficiente para transplantes periódicos que proporcionem 20 anos de produção hormonal contínua, principalmente porque a ProFaM irá atender pacientes saudáveis de variadas idades dentro da vida reprodutiva. Nós iremos acompanhar todas as pacientes atendidas e reportar nossos dados sobre a viabilidade do tecido.

É particularmente relevante como as pesquisas sobre o uso desta técnica na infertilidade mostrou que o tecido reimplantado nem sempre funciona e a duração da atividade/viabilidade do tecido é variável.

Enquanto nós fornecemos referências concretas que contradizem esta afirmação, nenhuma evidência concreta para este comentário foi fornecida pela Sociedade Britânica de Menopausa. Entretanto, nós reconhecemos que há uma variação nos resultados obtidos em diferentes regiões do mundo devido a variações das pacientes, à técnica aplicada e habilidade do cirurgião; ainda, alguns trabalhos são conduzidos sem o nível necessário de regulação criteriosa. Mesmo assim, nenhuma técnica oferece 100% de garantia de sucesso, nem em cirurgias nem com fertilização in vitro.

Enquanto o uso desta técnica para restabelecimento de fertilidade possui uma taxa de sucesso de até 35%, 6 estudos mostraram que a recuperação da função ovariana com produção de hormônios esteroides femininos é alcançada em mais de 90% das mulheres transplantadas. Estes resultados demonstram que o transplante de tecido ovariano criopreservado é eficaz para restabelecer a função ovariana. É fato que a duração do tecido transplantado pode variar de 2-10 ou mais anos^{1-3,6-8}. Esta variação é devido às técnicas adotadas na criopreservação e transplante de tecido ovariano bem como à reserva ovariana.

Referente à técnica: nós desenvolvemos nossa tecnologia, que foi validada e licenciada pela Human Tissue Authority. Nossas pesquisas e aperfeiçoamentos continuam para melhorar o procedimento de preparação do tecido ovariano, armazenamento e transplante com o intuito de melhorar as técnicas já desenvolvidas e adotadas. As técnicas originais foram escolhidas segundo pesquisas criteriosas desenvolvidas no laboratório da Profa. Christiani Amorim, na Bélgica. Com relação à reserva ovariana, todas as pacientes são submetidas a testes médicos para calcular sua população folicular inicial. É importante ressaltar que nós iremos assegurar que as pacientes sejam corretamente e individualmente aconselhadas durante a consulta sobre os riscos e os possíveis resultados antes de realizarem o procedimento. É fato que a terapia de reposição hormonal com medicamentos pode não resolver os sintomas de menopausa para todas as mulheres, mas isto não nos impede de oferecer um teste com HRT caso a paciente esteja debilitada devido aos sintomas da menopausa. De modo semelhante, podemos oferecer fertilização in vitro para as pacientes que têm poucas chances de engravidar, caso a paciente esteja informada e os benefícios superem os riscos. Acreditamos que os mesmos princípios e tomadas de decisão devem ser aplicados para pacientes que buscam criopreservação de tecido ovariano.

As biopsias são obtidas através de um procedimento cirúrgico que apesar de seguro e comumente realizado, pode ser associado com risco potencial e requer anestesia geral.

Na etapa de obtenção de tecido por procedimento cirúrgico os riscos correspondem àqueles da laparoscopia. Os riscos da laparoscopia são bem documentados e considerados aceitáveis na prática clínica rotineira. O transplante pode ser realizado na pelve (se a fertilidade for desejada) sendo a laparoscopia indispensável. O procedimento de laparoscopia para obtenção da biopsia ovariana foi realizado em mais de 5000 pacientes no mundo todo e os riscos relacionados com esta cirurgia são menores que 1%, de acordo com os principais grupos europeus. Por exemplo, a FertiPROTEKT apresentou apenas uma complicação em 500 laparoscopias^{10,11}. A laparoscopia tem sido recomendada para vários problemas como infertilidade e endometriose. Entretanto, apenas para recuperação da função hormonal o tecido ovariano pode ser transplantado para o tecido subcutâneo com um procedimento ambulatorial, que é realizado com um risco mínimo. Como o transplante pode ser acompanhado constantemente, sua remoção – se necessária – seria um procedimento fácil.

Com relação ao risco de aderência, não houve relatos e as práticas já realizadas não relatam nenhuma preocupação sobre infertilidade causada por aderências no caso de cirurgia ovariana unilateral. Há evidências de que o acesso por laparoscopia e técnicas de microcirurgia reduz significativamente o risco de aderência. Portanto nós acreditamos que há evidências suficientes de acordo com os resultados já publicados de que a técnica é segura e que não há evidências de riscos significativos no procedimento proposto. Entretanto, como um grupo de pesquisa reconhecido nós continuaremos a buscar opções para melhorar a eficácia e segurança meticulosamente e torna-las disponíveis para o domínio público através de publicações científicas.

Além disso, o impacto potencial da remoção de tecido na função ovariana em longo prazo, incluindo a futura fertilidade, especialmente em mulheres que não possuem uma indicação clínica de fazê-lo, requer atenção e avaliação adicional.

Com relação à remoção de 1/3 a 1/2 de um dos ovários, as evidências disponíveis não sugerem nenhum declínio na função ovariana ou aumento no risco de menopausa precoce. Não é incomum mulheres terem parte de um ovário retirada, por exemplo, durante uma cirurgia de remoção de cistos ovarianos ou até mesmo um ovário inteiro, como nos casos de complicações devido a torções ovarianas. Esta perda de parte ou de um ovário inteiro não parece influenciar significativamente a fertilidade ou o momento de início da menopausa^{12,13-16}.

Para minimizar este risco teórico, nós aperfeiçoamos nossos procedimentos cirúrgicos para que apenas uma pequena porção do córtex ovariano seja removida. Além disso, rigoroso cuidado é tomado quando da utilização de instrumentos eletrocirúrgicos, já que os mesmos podem causar danos

inesperados ao tecido ovariano. Nós, portanto, acreditamos que este risco teórico é pequeno mas deve ser estudado rigorosamente em nossas pacientes.

Há ainda a necessidade de avaliar o desconhecido e teórico risco de reintrodução de células cancerígenas com o transplante do tecido e o risco potencial de câncer de mama causado pelo atraso da menopausa, bem como o uso de contraceptivos em mulheres que não desejam uma gestação.

318 mulheres no mundo todo já tiveram seu tecido ovariano transplantado (com 150 nascimentos bem sucedidos) e nenhum caso de câncer ovariano no tecido transplantado foi relatado^{4,10,16,17}. De fato, Gellert et al relatou que em 230 casos de transplante onde houve recidiva de malignidade o desenvolvimento do tumor não teve relação com o tecido transplantado¹⁸. Entretanto, nós iremos acompanhar cuidadosamente nossas pacientes para geração de novos dados sobre a segurança do procedimento. Nós esperamos que o risco de câncer ovariano seja similar àquele da população em geral. Para o câncer de mama, nós presumimos que o risco seja menor do que em mulheres submetidas a HRT, já que a produção de hormônios pelo tecido transplantado ocorrerá em níveis fisiológicos, com secreção cíclica mensal e seguindo o ritmo circadiano da paciente, mimetizando o estado de pré-menopausa; uma vez que o estado de pré-menopausa não é associado com um aumento particular no desenvolvimento de câncer de mama, nós não acreditamos que o transplante ovariano represente um risco particular. E, finalmente, mulheres que não desejam engravidar podem ter seu tecido transplantado para o subcutâneo – e não na pélvis – portanto, não há risco de engravidar e não há necessidade do uso de contraceptivos.

O procedimento é ainda comparado ao consolidado tratamento padrão para controle de sintomas da menopausa que é atualmente adotado, inclusive HRT. Este tem sido bastante estudado e sua segurança tem sido demonstrada em inúmeros estudos já há muitos anos.

Nós concordamos que a criopreservação de tecido ovariano pode ser comparada com o atual tratamento padrão HRT. HRT está associada com um alto risco de desenvolvimento de tromboembolismo, derrame, doenças cardíacas (em mulheres mais velhas) e câncer de mama. O site informativo da NHS declara: “O uso de terapia hormonal combinada (estrógeno e progesterona) está associado a um pequeno aumento no risco de câncer de mama – alguns estudos sugeriram que para cada 1000 mulheres que fazem uso de HRT, haverá 5 casos extras de câncer de mama (aumentando a incidência de 22 para 27 casos a cada 1000 mulheres em menopausa) e HRT utilizando apenas estrógeno pode aumentar o risco de câncer de útero (também chamado de câncer de endométrio) o que justifica seu uso apenas em mulheres que não possuem útero¹⁹.”

Entretanto, um recente estudo publicado no Lancet indica que o câncer de mama pode aumentar significativamente: de 5/1000 para 20/1000 para tratamentos com estrógeno + progesterona. Os autores concluem: “nos países ocidentais houve por volta de 20 milhões de casos de câncer de

mama diagnosticados desde 1990, dos quais quase 1 milhão teriam sido causados por MHT" (HRT). Isto tem resultado em uma questão levantada pela MHRA <https://www.gov.uk/drug-safetyupdate/hormone-replacement-therapy-hrt-further-information-on-the-known-increased-risk-of-breast-cancer-with-hrt-and-its-persistence-after-stopping#new-study-on-the-increased-risk-of-breast-cancer-with-hrt>. Além disso, HRT não soluciona os sintomas da menopausa em todas as mulheres e nem todas as mulheres conseguem conviver com o tratamento HRT. Foi relatado que 18% das pacientes com menopausa precoce precisam descontinuar o tratamento HRT por causa de efeitos colaterais.

Além disso, muitas pacientes, por motivos clínicos não são aconselhadas a utilizar HRT. Nosso procedimento possui o benefício adicional de preservar a fertilidade, caso a mulher futuramente tenha necessidade devido à perda precoce da função ovariana. Aproximadamente 1 milhão de mulheres no Reino Unido entram em menopausa precoce. Nossa hipótese é de que as mulheres com transplante ovariano terão um prognóstico mais favorável em comparação àquelas submetidas a HRT, já que o transplante de ovário produz fisiologicamente e naturalmente os hormônios reprodutivos, ao contrário da HRT que utiliza compostos sintéticos, mesmo que aparentemente bioidênticos, que são administrados artificialmente em doses estáticas. Nós iremos estudar os riscos em longo prazo nas pacientes atendidas pela ProFaM.

Há sempre a afirmativa de que "HRT é realizada com estradiol bioidêntico", é fisiológico e consequentemente, "altamente efetivo, simples e muito seguro para as mulheres"²¹. É importante contextualizar estas afirmações. Um editorial recente, a Declaração de Consenso da BMS no Post Reproductive Health Journal⁵ afirma: o termo "bioidêntico" é comumente utilizado como um termo de marketing pela clínica. Estes são "cópias precisas de hormônios como estradiol E2, estriol E3, estrona E1, progesterona...". Mas há certas preocupações sobre a "ausência de evidências médicas que apoiem a prática da combinação de E1 e E2 com E3", ausência de alertas sobre riscos potenciais e efeitos colaterais, a dosagem do estrógeno e problemas relacionados com sua pureza, potência e segurança²².

Além disso, as apresentações e dosagens destes compostos farmacêuticos, embora "idênticas" ao produto de secreção do tecido não podem ser liberados "fisiologicamente" no organismo, com todo o controle rítmico e circadiano fisiológico; estas são algumas preocupações consequentes ao uso de HRT mencionadas acima.

Este relatório explora um potencial conceito promissor para mulheres em risco de menopausa causada por medicamentos ou cirurgia. Entretanto, quando isto é considerado no contexto de atraso da menopausa, análises adicionais são necessárias para avaliar a segurança desta técnica, sua eficácia e o tempo que o tecido reimplantado permanece funcionando. Estas avaliações devem incluir ainda uma análise de risco / benefícios particularmente quando a técnica é utilizada em mulheres saudáveis.

Nós concordamos que seja necessário um estudo metódico contínuo da criopreservação e transplante de tecido ovariano. Nós iremos conduzir um grande estudo prospectivo para reunir e relatar técnicas efetivas e seguras. Entretanto, frente aos estudos realizados até o momento, como descrito anteriormente, o posicionamento da ProFaM com relação às oportunidades dadas às mulheres das gerações atual e futura foi eticamente considerada e, talvez os potenciais benefícios a estas mulheres, juntamente com a probabilidade de melhora dos custos futuros de cuidados com a saúde pode apenas ser resolvido por ações responsáveis². Por último, mas não menos importante, há a comparação com o congelamento de ovócitos, com o intuito de preservar a fertilidade. O congelamento de ovócitos é de fato uma opção, mas sabe-se que um mínimo de 20-30 ovócitos devem ser congelados (número de nascimentos por ovócito de 8% em mulheres com menos de 36 anos e de 3% em mulheres com 36-39 anos, com uma média de 29,6 ovócitos por nascimento). Isto requer em média três ciclos de estimulação com um custo final de mais de £15,000. Além disso, há a necessidade de várias sessões de coleta de ovócito, com riscos em cada uma delas, bem como múltiplos ciclos de estimulação com gonadotropinas e visitas associadas à clínica para realização de exames e monitoramento. Isto se compara à OTC que não requer nenhum tratamento farmacológico e que necessita de apenas uma visita ao hospital em qualquer fase do ciclo ovariano.

References

1. [Jensen](#), A.K., [Kristensen](#), S.G., [Macklon](#), K.T. [Jeppesen](#), J.V. [Fedder](#), J., [Ernst](#), E., et al. Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod.* 30(12):2838–2845; 2015
2. Amorim C.A., Leonel, E.C.R., Afifi Y., Coomarasamy, A., Fishel, S. Cryostorage and retransplantation of ovarian tissue as an infertility treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.*
3. Silber, S.J., 2012. Ovary cryopreservation and transplantation for fertility preservation. *Mol. Hum. Reprod.* 18, 59–67
4. Greve, T., Schmidt, K.T., Kristensen, S.G., Ernst, E., Andersen, C.Y., 2012. Evaluation of the ovarian reserve in women transplanted with frozen and thawed ovarian cortical tissue. *Fertil. Steril.*
5. Donnez J, Dolmans M. Fertility Preservation in Women. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(17):1657-1665.
6. Meirow, D., Ra'anani, H., Shapira, M., Brenghausen, M., Derech Chaim, S., Aviel-Ronen, S., et al. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril* 2016;106:467–74.
7. Andersen CY, Mamsen LS, Kristensen SG. Freezing of ovarian tissue and clinical opportunities. *Reproduction.* 2019. doi: 10.1530/REP-18-0635.
8. Donnez J, Manavella DD, Dolmans MM. Techniques for ovarian tissue transplantation and results. *Minerva Ginecol.* 2018;70:424-431.
9. Liebenthron J, Montag M, Reinsberg J, Köster M, Isachenko V, van der Ven K, van der Ven H, Krüssel JS, von Wolff M. Overnight ovarian tissue transportation for centralized cryobanking: a feasible option. *Reprod Biomed Online.* 2019;38:740-749.

10. Beckmann MW, Lotz L, Toth B, Baston-Büst DM, Fehm T, Frambach T, et al. Concept paper on the technique of cryopreservation, removal and transplantation of ovarian tissue for fertility preservation. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79:53-62.
11. Jadoul P, Giulmain A, Squifflet J, Luyckx M, Votino R, Wyns C, Dolmans MM. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod.* 2017;32:1046-1054.
12. Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, Fedorcsak P. Female reproductive decline is determined by remaining ovarian reserve and age. *PLoS One* 2014;9(10):e108343.
13. Bellati F, Ruscito I, Gasparri M, Antonilli M, Pernice M, Vallone C et al. Effects of unilateral ovariectomy on female fertility outcome. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2014;290(2):349-353.
14. Bjelland E, Wilkosz P, Tanbo T, Eskild A. Is unilateral oophorectomy associated with age at menopause? A population study (the HUNT2 Survey). *Human Reproduction.* 2014;29(4):835-841.
15. Rosendahl M, Simonsen M, Kjer J. The influence of unilateral oophorectomy on the age of menopause. *Climacteric.* 2017;20(6):540-544.
16. Younis J, Naoum I, Salem N, Perlitz Y, Izhaki I. The impact of unilateral oophorectomy on ovarian reserve in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2017;125(1):26-35.
17. Gellert S, Pors S, Kristensen S, Bay-Björn A, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2018;35(4):561-570.
18. Gellert, S.E., Pors, S.E., Kristensen, S.G., Bay-Björn, A.M., Ernst, E. Yding, Andersen, C.Y. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* (2018) 35:561–570
19. Hormone replacement therapy (HRT) - Risks [Internet]. nhs.uk. 2019 [cited 21 August 2019]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/hormone-replacement-therapy-hrt/risks/>

Mr Yousri Afif; Professor Arri Coomarasamy; Professor Christiani Amorim; Dr Hajra Khattak; Dr Manal Elgendy; Professor Simon Fishel