

AMENORREIA INDUZIDA POR CICLOFOSFAMIDA EM DOENTES PRÉ-MENOPÁUSICAS COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Inês Cunha,* Maria João Saavedra,* José António Pereira da Silva,* Armando Malcata*

Resumo

Objectivos: Avaliar a ocorrência de insuficiência ovárica em doentes lúpicas pré-menopáusicas tratadas com ciclofosfamida; identificar factores de risco para esta complicação; apreciar a ocorrência e viabilidade da gravidez durante e após o tratamento.

Métodos: Estudo retrospectivo de doentes submetidas a terapêutica endovenosa com ciclofosfamida no Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, actualizado por entrevista. Foram recolhidas informações referentes a dados demográficos; história ginecológica e obstétrica; caracterização da doença; duração da terapêutica e efeitos secundários associados.

Insuficiência ovárica (IO) foi definida como ausência de menstruação por período igual ou superior a 4 meses e o diagnóstico foi confirmado por doseamentos hormonais.

Resultados: Foram submetidas a ciclofosfamida endovenosa no nosso Serviço, 19 mulheres pré-menopáusicas com lúpus eritematoso sistémico (LES), com uma média de idades ao início do tratamento de 28,4 anos. A glomerulonefrite lúpica, de diversas classes, foi a indicação principal para a terapêutica (89,5%). As doentes receberam, em média, 9,3 pulsos endovenosos, ao longo de 16,8 meses, numa dose cumulativa média de 6.973 mg. Três doentes apresentaram insuficiência ovárica (15,8%). Estas doentes tinham idade mais avançada ($P = 0,0016$). Uma doente engravidou durante o período de tratamento. Duas doentes tiveram filhos saudáveis após o tratamento.

Conclusões: Observámos IO em 15,8% das doentes tratadas. A idade no início da terapêutica com ciclofosfamida parece ser factor determinante, à semelhança do descrito na literatura. A gravidez durante o tratamento pode ocorrer, pelo que é

mandatório garantir contracepção eficaz. Após ciclofosfamida, a gravidez é possível e com prognóstico favorável.

Palavras-Chave: Lúpus Eritematoso Sistémico; Insuficiência Ovárica; Ciclofosfamida; Gravidez.

Abstract:

Objectives: To determine the frequency of ovarian failure in pre-menopausal women after cyclophosphamide (cyc) treatment for systemic lupus erythematosus (SLE); identify risk factors for this complication; estimate the occurrence and viability of pregnancy during and after treatment.

Methods: Review of the data of women treated with intravenous cyc in the department of Rheumatology of Hospitais da Universidade de Coimbra, updated by interview. Information on demographic features; gynaecologic and obstetrical history; characteristics of the disease; duration and side effects of treatment were obtained. Ovarian failure was defined as a lack of menses for, at least, four months and the diagnosis was confirmed by hormonal measurements.

Results: Nineteen pre-menopausal women were treated with intravenous cyc in our department. The mean age at the time of cyc initiation was 28.4 years. Lupus nephritis was the most common indication for cyc treatment (89.5%). The mean number of pulses was 9.3 over a period of 16.8 months. The mean cumulative dosage was 6.973 mg. Three patients developed ovarian failure. Those women were older than the others ($P = 0.0016$). One patient became pregnant while on treatment. Two women delivered healthy children after cyc withdrawal.

Conclusion: Ovarian failure developed in 15.8% of our patients. As describe in the literature, the age at cyc initiation appears to be a determinant risk factor. Pregnancy may occur during cyc therapy,

*Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

and thus, an effective contraception is mandatory. After cyc withdrawal, pregnancy is possible with a favourable outcome.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Ovarian Failure; Cyclophosphamide; Pregnancy.

Introdução

A ciclofosfamida, um derivado nitrogenado da mostarda sintetizado em 1958, é frequentemente empregue no tratamento de envolvimento orgânico grave do LES, particularmente na nefrite lúpica.^{1,2} Regimes com ciclofosfamida mostraram-se mais eficazes do que glucocorticóides isolados, na preservação da função renal em doentes com nefrite lúpica severa.^{3,4} A administração por pulsos endovenosos intermitentes tornou-se o tratamento *standard*, uma vez que se demonstrou ter eficácia semelhante e menor toxicidade do que a administração contínua por via oral.⁵

A ciclofosfamida tem também demonstrado eficácia no tratamento de outras manifestações do LES, como citopenias, lesão do sistema nervoso central, hemorragia pulmonar e vasculite.⁶⁻⁸

A toxicidade é considerável. Náuseas e vômitos, queda de cabelo e leucopenia são efeitos secundários relativamente frequentes mas transitórios ou preveníveis. Já o risco aumentado de infecções, particularmente ao *Herpes zoster*,⁹ e a cistite hemorrágica merecem outra atenção. A cistite, mais frequente com a administração oral, pode evoluir para lesão maligna vários anos após descontinuação do tratamento, o que justifica vigilância regular.¹⁰

A teratogenicidade constitui um risco importante da ciclofosfamida, pelo que é imperioso garantir contracepção eficaz durante a sua utilização.¹¹ A toxicidade gonádica pode resultar em falência ovárica e infertilidade persistente, já que as células germinais do ovário não se reproduzem nem se regeneram. Dada a maior prevalência das indicações terapêuticas em mulheres jovens, este efeito acessório constitui um problema clínico de alta relevância para a doente e o médico. A libido e função sexual geralmente não são afectadas.¹¹

O efeito citotóxico da droga a nível ovárico é potenciado pela diminuição que induz nos níveis de estradiol - daqui resulta um aumento dos níveis de FSH e LH que aceleram a formação de folículos «jovens», mais sensíveis à acção tóxica da ciclofosfamida. O défice de estrogénios justifica o apareci-

mento de sinais e sintomas de menopausa como amenorreia, hipoplasia endometrial, atrofia do epitélio vaginal e sintomas vasomotores. Histologicamente observa-se destruição dos folículos ováricos e fibrose das áreas intersticiais.¹¹

A recuperação da função gonadal após tratamento com ciclofosfamida é imprevisível.² Contudo, a idade é importante: de acordo com a literatura, em mulheres com nefrite lúpica tratadas com ciclofosfamida, a IO ocorre em quase 100% daquelas com idade superior a 30 anos, em cerca de 50% entre os 20 e 30 anos, e em apenas 13% das doentes com idades inferiores a 20 anos. Doses cumulativas mais elevadas provocam IO com maior frequência.¹²⁻²⁰

Não é claro, à luz da literatura, se a duração de amenorreia após ciclofosfamida é preditiva da recuperação da menstruação ou fertilidade, ou ainda se as doentes que voltam a menstruar têm risco aumentado de menopausa precoce.²¹

Neste contexto, analisámos retrospectivamente a nossa série de doentes pré-menopáusicas com lúpus eritematoso sistémico submetidas a tratamento endovenoso com ciclofosfamida no sentido de avaliar a ocorrência de insuficiência ovárica, identificar factores de risco para esta complicação e apreciar a ocorrência e viabilidade de gravidez durante e após o tratamento.

Material e Métodos

O estudo integrou todas as mulheres pré-menopáusicas com o diagnóstico de LES, segundo os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR), submetidas a terapêutica endovenosa com ciclofosfamida, no Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Excluímos as portadoras de amenorreia secundária a outras causas. Os processos foram revistos e actualizados por entrevista, recolhendo informações relativas à data do início do tratamento; dados demográficos; hábitos tabágicos e alcoólicos; índice de massa corporal; história ginecológica e obstétrica; caracterização da doença (duração, critérios ACR, SLEDAI prévio ao tratamento); perfil de auto-anticorpos; idade no início da ciclofosfamida e motivo da sua utilização; número de pulsos, dose e tempo total do tratamento; terapêutica concomitante; efeitos secundários, particularmente a amenorreia.

Definimos insuficiência ovárica pela ausência de menstruação por um período igual ou superior

a 4 meses, confirmada por doseamentos hormonais (FSH, LH e Estradiol).

Foi usado o teste não paramétrico de qualidade de ajuste, Kolmogorov-Smirnov, comprovando a distribuição normal das variáveis, para uma probabilidade de 95%.

O teste T-Student para amostras independentes foi usado para comparar dados paramétricos entre o grupo que desenvolveu IO e o que não apresentou esta complicação.

Resultados

Foram identificadas 19 mulheres seguindo os critérios acima expostos. A média de idades ao início do tratamento era de $28,4 \pm 7,6$ anos e a duração média da doença de $55,4 \pm 55,6$ meses. O valor médio do SLEDAI prévio ao tratamento era de $14,7 \pm 5,7$.

A glomerulonefrite lúpica, de diversas classes, foi a indicação para a terapêutica em 89,5% das doentes. As restantes duas doentes foram submetidas a este tratamento por envolvimento do sistema nervoso central (vasculite e nevríte óptica, respectivamente).

Todas as doentes foram submetidas a tratamento endovenoso com ciclofosfamida seguindo protocolo do *National Institute of Health* (NIH): 6 pulsos mensais na dose de $0,5-1 \text{ g/m}^2$, seguidos de 6 trimestrais, interrompidos apenas no caso de surgirem complicações graves ou ausência de resposta clínica.²⁰ Pulsos endovenosos de metilprednisolona (1g/dia , 3 dias) foram administrados a 57,9% das doentes, imediatamente antes do primeiro pulso de ciclofosfamida. Todas elas estavam medicadas com corticosteróides orais diários, em doses de 5 a 20 mg de prednisolona. Todas as doentes tinham sido instruídas a realizar contracepção eficaz e 15,8% fizeram-no com contraceptivos orais (CO). Duas doentes foram medicadas com análogos LHRH para protecção ovárica.

As doentes receberam em média $9,3 \pm 3,4$ pulsos endovenosos de ciclofosfamida ao longo de $16,5 \pm 8,3$ meses, com uma dose cumulativa média de $6.973 \pm 2.611 \text{ mg}$.

Três doentes (15,8%) desenvolveram insuficiência ovárica. Destas, nenhuma voltou a menstruar durante o período de seguimento. Três mulheres referiram irregularidades menstruais com períodos de amenorreia inferior a 4 meses e as restantes negaram alterações menstruais (Figura 1 e Qua-

dro I).

As doentes que sofreram IO apresentavam uma média de idades mais elevada aquando do início do citotóxico comparativamente com o outro grupo ($41,3 \pm 3,5$ anos *versus* $26 \pm 5,5$ anos; $P=0,0016$). Assim, observámos IO em 60% das mulheres com mais de 35 anos e em nenhuma das mais jovens. A média de idades ao início do lúpus foi também mais elevada nas mulheres que sofreram IO ($36,3 \pm 5,8$ anos *versus* $22,4 \pm 5,8$ anos; $P=0,03$). A dose cumulativa de ciclofosfamida nestas doentes não foi significativamente superior à verificada naquelas que não sofreram IO ($7.917 \pm 2.788 \text{ mg}$ *versus* $6.796 \pm 2.634 \text{ mg}$; $P=0,28$).

Não encontramos diferenças significativas entre o grupo de doentes que desenvolveu IO e as restantes, no que diz respeito à actividade e à duração do LES ($P=0,3$ e $0,4$, respectivamente). As diferenças entre os valores de índice de massa corporal, carga tabágica e consumo de álcool também não apresentaram significado estatístico ($P>0,5$).

Das onze mulheres que tentaram engravidar antes de iniciar o tratamento com ciclofosfamida, todas, com excepção de uma, tiveram êxito em pelo menos uma gravidez. Quatro referiram abortos espontâneos no 1º trimestre, sendo três portadoras de anticorpos anti-fosfolípidos.

No Quadro II são apresentadas as características principais das três doentes que desenvolveram IO, verificando-se que a amenorreia surgiu nessas mulheres, após o 1º, o 4º e o 5º pulso, respectivamente.

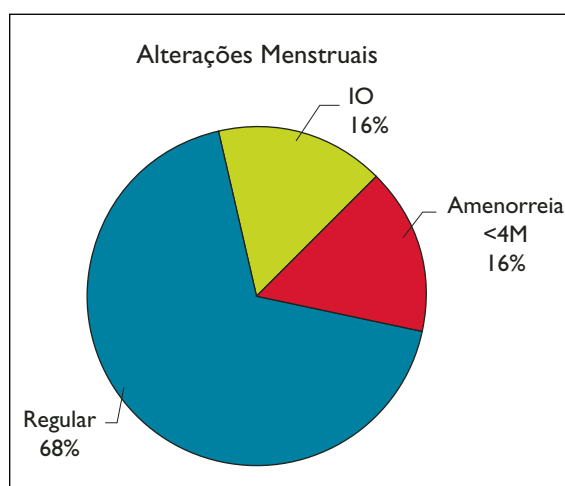


Figura 1. Percentagem de doentes com alterações menstruais.

IO: Insuficiência Ovárica

Quadro I. Caracterização das doentes, de acordo com o estado menstrual após tratamento com Ciclofosfamida.

	Total doentes N= 19	IO N= 3	S/ IO N= 16
IMC	23 ± 3,3	24,2 ± 5,2	22,8 ± 3,1
Tabaco (UMA)	0,7 ± 1,9	1,3 ± 2,3	0,6 ± 1,9
Álcool (g/dia)	3,2 ± 10	6,7 ± 11,5	2,5 ± 10
Idade início LES (A)	24,6 ± 7,8	36,3 ± 5,8	22,4 ± 5,8
Duração doença (M)	55,4 ± 55,6	60 ± 36	54,5 ± 59,5
Idade início Ciclof. (A)	28,4 ± 7,6	41,3 ± 3,5	26 ± 5,5
SLEDAI	14,7 ± 5,7	13,7 ± 3,2	15 ± 6,1
ANA (%)	19 (100)	3 (100)	16 (100)
Ac anti dsDNA	19 (100)	3 (100)	16 (100)
Ac anti RNP	6 (31,6)	1 (33,3)	5 (31,3)
Ac anti Ro/SSA	7 (36,9)	1 (33,3)	6 (37,5)
Ac anti La/SSB	1 (5,3)	1 (33,3)	0
Contraceptivo Oral (%)	3 (15,8)	0	3 (18,6)
Análogos LHRH (%)	2 (10,5)	0	2 (12,5)
Indicação Ciclof: (%)			
Glomerulonefrite	17 (89,5)	3 (100)	14 (87,5)
Envolvimento SNC	2 (10,5)	0	2 (12,5)
Nº Pulsos	9,3 ± 3,4	9 ± 3,6	9,3 ± 3,5
Tempo Total (M)	16,5 ± 8,3	15,7 ± 9,7	16,7 ± 8,4
Dose Cumulativa (mg)	6.973 ± 2.611	7.917 ± 2.788	6.796 ± 2.634

LES: Lúpus Eritematoso Sistémico; IO: Insuficiência Ovárica; Ciclof: Ciclofosfamida; Ac: Anticorpo; SNC: Sistema Nervoso Central; A: Anos; M: Meses; IMC: índice de massa corporal; UMA: unidades maço ano.

Durante o período de tratamento uma doente engravidou, tendo sido realizado aborto terapêutico à 6 semanas. Duas tiveram filhos saudáveis, 3 e 5 anos, respectivamente, após o término da terapêutica com ciclofosfamida.

Relativamente a outros efeitos secundários associados a este imunossupressor: 57,9% das doentes apresentaram queda de cabelo e 47% referiram intolerância gastrointestinal. Constatámos leucopenia em 10,5% das doentes. Ocorreram duas infecções oportunistas, uma por vírus *Herpes zoster* com envolvimento de dois dermatomas e outra por *Cândida albicans* com envolvimento oral e esofágico, ambas com necessidade de tratamento hospitalar. 26,3% das pacientes relataram outros efeitos adversos, nomeadamente, cefaleias, astenia, mal-estar geral, artralgias e febre (Figura 2).

Discussão

Estudos controlados demonstraram ser rara a

ocorrência de IO, em mulheres pré-menopáusicas com LES não tratadas com ciclofosfamida, o que sugere que essa situação seja condicionada fortemente pelo efeito gonadotóxico deste agente alquilante e não pela actividade da doença ou utilização de outros fármacos, nomeadamente corticosteróides.¹⁴⁻¹⁶

A frequência da insuficiência ovárica induzida pela ciclofosfamida endovenosa encontrada nas nossas doentes (15,8%) é inferior à observada em outros estudos^{3,12,14, 15,28,37} (Quadro III). Esta situação poderá justificar-se pelo tamanho da nossa amostra, uma vez que o esquema terapêutico usado foi sobreponível ao desses estudos, assim como a média de idade das doentes.

Outros investigadores usando regimes de administração semelhantes e com amostras mais numerosas demonstraram que a idade e a dose cumulativa do fármaco são factores de risco independentes para o desenvolvimento de insuficiência ovárica.¹²⁻¹⁷ No

nosso estudo, a idade mais elevada associou-se de forma estatisticamente significativa ao aparecimento de insuficiência ovárica.

Os nossos resultados não são concordantes com os de outros estudos^{12-17,28} que mostram uma associação entre a dose cumulativa e a ocorrência de IO. Com efeito, para além da diferença entre a dose cumulativa nos dois grupos não ter apresentado significado estatístico, na nossa série os três casos de IO ocorreram precocemente (ao fim de 1, 4 e 5 meses de tratamento, respectivamente), ou seja, nessas doentes com idade mais elevada, doses cumulativas baixas (1.500, 3.800 e 5.000 mg, respectivamente) à data da instalação da amenorrea, foram suficientes para induzir IO (Quadro II).

Ioannidis e colaboradores²² encontraram relação entre a presença de anticorpos anti-Ro e anti-U1RNP, bem como uma maior duração da doença, com o risco de insuficiência ovárica em doentes com idade inferior a 31 anos. De acordo com os seus resultados, a probabilidade de amenorrea persistente aumenta 1,33 vezes por cada ano adi-

cional de duração do lúpus, até ao início do tratamento, e de 11 vezes na presença de anticorpos anti-U1RNP. Concluíram também que 90% das doentes com mais de 32 anos desenvolvem insuficiência ovárica no caso de receberem dose de ciclofosfamida superior ou igual a 12g/m² e que, para doentes com essa idade ou mais velhas, a dose cumulativa deverá ser inferior a 5g/m², para obviar esta complicação.

No nosso estudo não foi possível estabelecer uma correlação entre a IO e auto-anticorpos específicos, quer pelo pequeno número da amostra, quer pelo facto de alguns auto-anticorpos não terem sido pesquisados em todas as mulheres.

A fertilidade em mulheres com LES é considerada normal, sendo o principal problema reprodutivo, a ocorrência de perdas fetais ou abortos.²³ No entanto, poderá existir disfunção ovárica subclínica. Esta será mais proeminente em doentes com maior duração da doença e poderá estar associada à presença de anticorpos específicos.^{24,25}

Na nossa amostra, dez das onze doentes que tentaram engravidar tinham filhos e quatro referiram abortos no 1º trimestre da gravidez. Duas mulheres tiveram filhos saudáveis após o tratamento e uma outra engravidou durante o período de terapêutica com a ciclofosfamida, confirmando a observação de que a gravidez é possível após ciclofosfamida e com prognóstico favorável.^{16,26,27}

Contrariamente ao constatado em alguns estudos prévios,^{12,14,22,28} no nosso estudo não encontramos associação entre a actividade ou a duração do LES e o desenvolvimento de insuficiência ovárica. O tempo médio desde o início da ciclofosfamida até ao desaparecimento da menstruação foi de cerca de 3,5 meses, concordante com a literatura.^{14,15,28}

O citocromo P450 é essencial para activação da ciclofosfamida. Num estudo recente sobre farmacogenética desta enzima em doentes com nefrite lúpica tratados com a ciclofosfamida concluiu-se que doentes homocigóticos para as variantes CYP2B6*5 e CYP2C19*2 terão maior probabilidade de má resposta renal ao tratamento e doentes homocigóticos ou heterocigóticos para a variante CYP2C19*2 terão um risco menor de insuficiência ovárica prematura.²⁹ Estas observações abrem a possibilidade que estudos de genotipagem pos-

Quadro II. Caracterização das doentes com Insuficiência Ovárica.

	Doente 1	Doente 2	Doente 3
Idade início Ciclof. (A)	38	41	45
Δt Ciclof-Amenorria (M)	4	1,5	5
Tempo Tot. Ciclof. (M)	5	24	18
Dose até amenorria (mg)	3.800	1.500	5.000
Dose Total (mg)	4.750	9.000	10.000
FSH / LH / Estradiol (pg/ml)	96/83/<10	46/32/<10	62/51/<10
Amenorria pós Ciclof (M)	6	48	48

Ciclof.: Ciclofosfamida; Δt: Intervalo de tempo; A: Anos; M: Meses

sam ser úteis na identificação de doentes com maior risco para toxicidade ovárica, candidatas preferenciais às medidas protectoras.^{16,26,30}

Os nossos resultados demonstram um risco elevado de insuficiência ovárica em mulheres pré-menopáusicas, com idade superior a 35 anos, sob terapêutica com ciclofosfamida.

Caso a manutenção da fertilidade seja imperiosa nestas mulheres, todas as hipóteses devem ser ponderadas, considerando a actividade do LES, as patologias associadas, a presença de anticorpos antifosfolípidos e a história obstétrica/ginecológica. As hipóteses passarão por estratégias de protecção ovárica, pela redução da dose e/ou tempo de

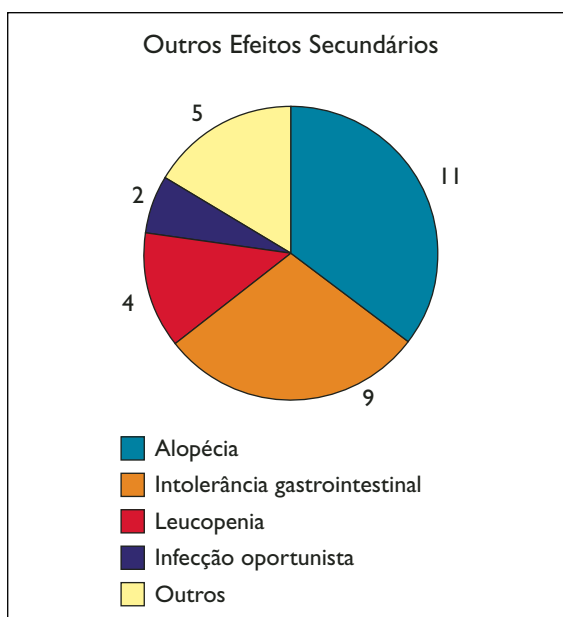


Figura 2. Nº de doentes com outros efeitos secundários ao tratamento com Ciclofosfamida (N=19).

Quadro III. Taxa de insuficiência ovárica em doentes com LES após tratamento com Ciclofosfamida.

Autores e referência	Nº doentes	Idade	Dose de ciclofosfamida	Insuficiência ovárica (%)
Boumpas ³	13	28	14 pulsos de 0,5-1g/m ²	5 (38)
Boumpas ¹²	13	29	7 pulsos de 0,5-1g/m ²	2 (15)
	14		15 pulsos de 0,5-1g/m ²	5 (35,7)
McDermont & Powell ¹⁵	35	28	11 pulsos de 1g	19 (54)
Mok ¹⁴	54	27	1-2 mg/Kg, oral, 9 meses	16 (30)
	16		12 pulsos de 0,5-1g/m ²	2 (16)
Huong ²⁸	56	28	12 pulsos de 0,9g	13 (23,2)
Illie ³⁷	23	28	14 pulsos 1g/m ²	12 (54)

tratamento com ciclofosfamida ou ainda pelo uso de terapêuticas alternativas (Imunoglobulina ev, micofenolato de mofetil, etc).³¹⁻³³ Wetzels, revendo a literatura sobre toxicidade gonadal induzida pela ciclofosfamida no tratamento da nefrite lúpica,³⁴ conclui que regimes prolongados (NIH) não são superiores no controlo da doença em relação a regimes mais curtos (Eurolypus), sendo estes menos gonadotóxicos.

Estudos experimentais e clínicos sugerem que análogos LHRH são eficazes na prevenção da IO.^{16,21,26,27,30,35} Blumenfeld e colaboradores²⁷ verificaram, em estudo prospectivo e controlado, que a associação de análogos LHRH ao tratamento com ciclofosfamida em doentes com LES, preserva a função ovárica das mulheres em idade reprodutiva. Os resultados seguem o verificado em mulheres tratadas por linfoma e leucemia, nas quais os análogos LHRH reduzem a ocorrência IO de mais de 50%, para cerca de 4%.^{16,30,36} Este efeito parece mediado por mecanismos complexos que incluem a supressão da libertação central de gonadotropinas e diminuição dos seus efeitos a nível gonádico. Daqui resulta um estado de quiescência folicular que confere maior resistência à toxicidade local da ciclofosfamida.³⁵ Outros autores sugerem que o efeito protector se deve, essencialmente, ao meio hipoestrogénico gerado por estas drogas que conduz a diminuição temporária da perfusão ovárica e consequente redução da exposição dos folículos ováricos ao agente alquilante.²⁷ Este meio *per se*, poderá também diminuir o risco de agudizações do LES.³⁷ Os análogos LHRH induzem amenorreia, que surge 3 a 8 semanas após o início da administração e cede 6 a 10 semanas após o seu fim.²¹ 75% das doentes expostas a este fármaco apresentam sintomas vasomotores.²¹ Outro efeito

secundário importante desta medicação é a diminuição da densidade mineral óssea (DMO) por défice de estrogéneos.²¹ Alguns estudos realizados sobre esta matéria concluíram que a perda de massa óssea (variável de 2 a 11,8%), é parcialmente recuperável, desde que a duração do tratamento não exceda os 6 meses.^{16,21,38}

As duas doentes que receberam análogos LHRH no nosso estudo não desenvolveram insuficiência ovárica. Contudo, este desfecho favorável pode estar relacionado com a idade destas doentes (21 e 22 anos), precisamente a razão por que foram eleitas para terapêutica preventiva. Em raparigas com idade inferior a 16 anos os análogos LHRH não são aconselhados pelo facto de se desconhecer o seu efeito no crescimento ósseo, devendo nessa altura ponderar-se a utilização de CO conjugados de baixa dosagem.^{16,21}

A utilização de contraceptivos orais com o objectivo de prevenir a IO em doentes com LES, não é consensual, pelo risco de agravamento da doença. Em 1995, Sanchez-Guerrero e colaboradores demonstraram a existência de risco ligeiramente aumentado para desenvolver LES quer em mulheres pós-menopáusicas que recebem terapêutica hormonal de substituição³⁹ quer em mulheres utilizadoras de CO.⁴⁰ Em 1997, Petri e Robinson⁴¹ concluíram que os CO deverão ser evitados em mulheres com LES e doença renal activa, pelo risco aumentado de «flare». Em estudos mais recentes, ambos os autores concluem que os CO não aumentam o risco de «flare» em doentes com LES inactivo ou estabilizado.^{42,43} Embora a utilização de CO nas doentes com LES seja uma hipótese real que passará sempre pela avaliação cuidadosa dos riscos (agudização da doença e ocorrência de acidentes trombóticos em doentes portadores de an-

ticorpos anti-fosfolípidos) contra os benefícios (contraceção, preservação da DMO e possivelmente da função ovárica), a sua utilização no LES com actividade e envolvimento de órgão-*major*; requerendo a utilização de ciclofosfamida, está limitada.

Outras vias de tratamento sugeridas para a preservação da fertilidade em mulheres expostas a gonadotóxicos durante a idade reprodutiva, incluem a criopreservação de óvulos, tecido ovárico ou mesmo embriões.¹⁶ Estas propostas são controversas, quer pelas questões técnicas e éticas que suscitam, quer pelo facto da estimulação ovárica pela hMG/hCG, prévia à colheita de óvulos, causar elevação do estradiol que poderá agravar a situação clínica do LES.¹⁶ Foram publicados recentemente os primeiros resultados, com sucesso, da utilização destas vias alternativas em doentes com patologias oncológicas.^{44,45}

São necessários mais estudos sobre a IO induzida pela ciclofosfamida em doentes com LES e, principalmente, estudos sobre estratégias que a possam evitar.

O Grupo Alemão de Estudos para o Linfoma de Hodgkin tem em curso um ensaio randomizado em fase II utilizando CO e análogos LHRH como terapêutica profilática da insuficiência ovárica, em mulheres jovens submetidas a quimioterapia por essa doença. Aguardamos com entusiasmo estes resultados que poderão definir um tratamento adjuvante *standard* que diminua a taxa de infertilidade nessas e nas nossas doentes com LES.⁴⁶

Correspondência para:

Inês Cunha
Praceta Mota Pinto
Hospitais da Universidade de Coimbra
Coimbra
Portugal
Telef: 239 400 439
E-mail: mariainescunha@gmail.com

Referências

- Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:53-58.
- Klippel JH. Indications for, and use of, cytotoxic agents in SLE. *Baillière's Clinical Rheumatology. Systemic Lupus Erythematosus* 1998;12:511-528.
- Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM et al. Severe lupus nephritis: controlled trial of pulse methylprednisolone versus two different regimens of pulse cyclophosphamide. *Lancet* 1992;340:741-744.
- Gourley MF, Austin HA, Scott D et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-557.
- Yee C-S, Gordon C, Dostal C et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:525-529.
- Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990;112:674-677.
- Chang KF, Boey ML. Transverse myelopathy in SLE: clinical features and functional outcomes. *Lupus* 1996;5:294-299.
- Eiser AR, Shanyies HM. Treatment of lupus interstitial lung disease with intravenous cyclophosphamide. *Arthritis and Rheumatism* 1994;37:428-431.
- Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1996;39:1475-1482.
- Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegner granulomatosis. *Annals of Internal Medicine* 1996;124:477-484.
- Ramsey-Goldman R, Achiling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North America* 1997;23:149-167.
- Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with Systemic Lupus Erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide. *Annals of Internal Medicine* 1993;119:366-369.
- Belmont HM, Storch M et al. New York Hospital for Joint Diseases experience with intravenous cyclophosphamide treatment: efficacy in steroid unresponsive lupus nephritis. *Lupus* 1995;4:104-108.
- Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41:831-837.
- McDermont EM, Powel RJ. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 1996;55:224-229.
- Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe JM. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Invest* 1999;6:229-239.
- Wang CL, Wang F, Bosco JJ. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1995;4:11-14.
- Langevitz P, Klein L, Pras M, Many A. The effect of cyclophosphamide pulses on fertility in patients with lupus nephritis. *Am L Reprod Immunol* 1992; 28:157-158.

19. Balow JE, Austin HA, Tsokos GS et al. Lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1987 ; 106 : 79-94.
20. Klippel JH. Immune suppression in the treatment of SLE. In: Proceedings of the 2nd International Conference of SLE, Singapore 20-30, November, 1989 pp 200-202.
21. Slater CA, Liang MH, McCune JW et al. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus* 1999;8:3-10.
22. Ioannidis JPA, Katsifis GE, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:2129-2135.
23. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:87-118
24. Pasoto SG, Vianna VS, Mendonca B, Yoshinari N, Bonfa E. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:1087-1093.
25. Luborsky J, Llanes B, Davies S et al. Ovarian autoimmunity: greater frequency of autoantibodies in premature menopause and unexplained infertility than in general population. *Clin Immunol* 1999;90:368-374.
26. McCune WJ, Somers EC, Ognenovski V, Christman G. Use of leuprolide acetate for ovarian protection during cyclophosphamide therapy of women with severe SLE : a case control study (abstract). *Arthritis and Rheumatism* 2001;44 Suppl 9:S387.
27. Blumenfeld Z, Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med* 1997;29:199-206.
28. Huong DLT, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechler B, Piette JC. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002;29:2571-2576.
29. Takada K, Arefayene M, Desta Z et al. Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity and clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2204-2210.
30. Blumenfeld Z, Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med* 1997;29:199-206.
31. Boletis JN, Ioannidis JPA, Boki KA, Moutsopoulos HM. Intravenous immunoglobulin compared with cyclophosphamide for lupus nephritis. *Lancet* 1999; 354:569-570.
32. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2000;343:1156-1162.
33. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005 ;353(21):2219-2228.
34. Wetzels JFM. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity : a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? *Netherlands J Med* 2004 ;62(10):347-352.
35. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995;52:365-372.
36. Blumenfeld Z, Shaphiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotropin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996; 11: 1620-1626.
37. Illei GG, Austin HA et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257.
38. Chris P, Goa KL. Goserelin : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical use in sex hormone related conditions. *Drugs* 1991; 2 : 254-88
39. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995;122:430-433.
40. Sanchez-Gerrero J, Karlson E, Liang M, Hunter D, Speizer F, Colditz G. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):804-808.
41. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(5):797-803.
42. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L et al. A trial of contraceptive methods in women with Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353:2539-2604.
43. Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353:2550-2558.
44. Oktay K, Buyuk E, Veeck L et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;363:837-840.
45. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Livebirth after orthopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;364:1405-1410.
46. Secondary amenorrhea after Hodgkin's Lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy : a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7555-7564.