v7.n12.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

# LINFOMA DE HODGKIN E ONCOFERTILIDADE: GONADOTOXICIDADE DOS TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

## *HODGKIN LYMPHOMA AND ONCOFERTILITY: GONADOTOXICITY OF TREATMENTS AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES*

## *LINFOMA DE HODGKIN Y ONCOFERTILIDAD: GONADOTOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS*

Rafaelly Pinho da Silva[1], Maria Amanda de Miranda Barata[2], Gabriela de Nazaré Borges do Nascimento[2], Kelly Emi Hirai[3]

https://doi.org/10.47820/recima21.v7i12.9844

PUBLICADO: 12/2026

**RESUMO**

Objetivo: Analisar os tratamentos convencionais e inovadores do linfoma de Hodgkin, seus efeitos sobre a fertilidade, as estratégias de preservação e o acompanhamento reprodutivo. Métodos: Revisão de literatura descritiva, com abordagem qualitativa, realizada nas bases PubMed e SciELO e em documentos do Ministério da Saúde e da *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), abrangendo publicações de 2000 a 2026. Foram analisados 85 artigos, dos quais 36 foram selecionados. Utilizaram-se os descritores Hodgkin Disease, Fertility Preservation, Infertility, Cryopreservation e Semen Preservation, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*. Resultados: Os impactos sobre a fertilidade variam conforme o tratamento, sendo mais expressivos com BEACOPP do que com ABVD. O BrECADD apresentou maior recuperação gonadal que o eBEACOPP. Nas mulheres, destacam-se danos à reserva ovariana e risco de falência ovariana prematura; nos homens, alterações na espermatogênese, incluindo oligospermia e azoospermia. A criopreservação de sêmen, oócitos, embriões e tecido ovariano representa alternativa para preservar a fertilidade. Conclusão: Os resultados evidenciam a necessidade de aconselhamento reprodutivo desde o diagnóstico, oferta individualizada de técnicas de preservação e acompanhamento após o tratamento. Essas medidas podem ampliar as possibilidades reprodutivas e favorecer a qualidade de vida dos pacientes.

**PALAVRAS-CHAVE: Linfoma de Hodgkin. Oncofertilidade. Gonadotoxicidade.**

***ABSTRACT***

*Objective: To analyze conventional and innovative treatments for Hodgkin lymphoma, their effects on fertility, fertility preservation strategies, and reproductive follow-up. Methods: A descriptive literature review with a qualitative approach was conducted using the PubMed and SciELO databases, as well as documents from the Brazilian Ministry of Health and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM), covering publications from 2000 to 2026. A total of 85 articles were analyzed, of which 36 were selected.*

[1] Graduanda em Biomedicina pela Universidade da Amazônia (UNAMA). Bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), vinculada à Seção de Patologia Clínica Experimental do Instituto Evandro Chagas (IEC/SEVSA/MS), Ananindeua, Pará, Brasil.

[2] Graduanda de Biomedicina na Universidade da Amazônia (UNAMA)

[3] Analista de Sistemas pela Faculdade Ideal (2009) e biomédica pela Universidade Federal do Pará (2011). Mestre (2014) e doutora (2018) em Biologia Parasitária na Amazônia pela Universidade do Estado do Pará, em parceria com o Instituto Evandro Chagas. Especialista em Gestão Hospitalar e Auditoria de Serviços de Saúde pelo INEX/ESTRATEGO (2020) e em Gestão Educacional e Docência do Ensino Básico e Superior pelo Instituto Carreira/ESTRATEGO (2021). Atualmente, atua como docente nos cursos de graduação em Biomedicina da Universidade da Amazônia (UNAMA), desde 2019, e Medicina da Faculdade Metropolitana da Amazônia (FMEC), desde 2022.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

*The descriptors Hodgkin Disease, Fertility Preservation, Infertility, Cryopreservation, and Semen Preservation were used in combination with the Boolean operators AND and OR. Results: The impact on fertility varies according to the treatment and is more pronounced with BEACOPP than with ABVD. BrECADD demonstrated greater gonadal recovery than eBEACOPP. In women, the main concerns include damage to ovarian reserve and the risk of premature ovarian insufficiency. In men, alterations in spermatogenesis may occur, including oligospermia and azoospermia. Cryopreservation of semen, oocytes, embryos, and ovarian tissue represents an alternative for fertility preservation. Conclusion: The findings highlight the need for reproductive counseling from the time of diagnosis, individualized access to fertility preservation techniques, and post-treatment follow-up. These measures may expand reproductive possibilities and contribute to improving patients' quality of life.*

***KEYWORDS: Hodgkin Lymphoma. Oncofertility. Gonadotoxicity.***

***RESUMEN***
*Objetivo: Analizar los tratamientos convencionales e innovadores del linfoma de Hodgkin, sus efectos sobre la fertilidad, las estrategias de preservación y el seguimiento reproductivo. Métodos: Revisión bibliográfica descriptiva, con enfoque cualitativo, realizada en las bases de datos PubMed y SciELO, así como en documentos del Ministerio de Salud de Brasil y de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM), que abarcó publicaciones de 2000 a 2026. Se analizaron 85 artículos, de los cuales se seleccionaron 36. Se utilizaron los descriptores Hodgkin Disease, Fertility Preservation, Infertility, Cryopreservation y Semen Preservation, combinados mediante los operadores booleanos AND y OR. Resultados: Los efectos sobre la fertilidad varían según el tratamiento y son más pronunciados con BEACOPP que con ABVD. BrECADD presentó una mayor recuperación gonadal que eBEACOPP. En las mujeres, destacan los daños en la reserva ovárica y el riesgo de insuficiencia ovárica prematura; en los hombres, las alteraciones de la espermatogénesis, incluidas la oligospermia y la azoospermia. La criopreservación de semen, ovocitos, embriones y tejido ovárico representa una alternativa para preservar la fertilidad. Conclusión: Los resultados evidencian la necesidad de asesoramiento reproductivo desde el diagnóstico, la oferta individualizada de técnicas de preservación y el seguimiento después del tratamiento. Estas medidas pueden ampliar las posibilidades reproductivas y favorecer la calidad de vida de los pacientes.*

***PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin. Oncofertilidad. Gonadotoxicidad.***

## 1. INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia maligna do sistema linfático caracterizada por células neoplásicas de Reed-Sternberg. Segundo Shanbhag e Ambinder (2017), a doença tem origem, na maioria dos casos, em linfócitos B, e apresenta um ambiente inflamatório composto por linfócitos, eosinófilos, neutrófilos, histiócitos e células plasmáticas, atingindo principalmente os linfonodos. Não se sabe a origem exata do LH, no entanto, acredita-se que esteja relacionada ao vírus de Epstein-Barr (EBV), um herpesvírus que pode atingir os linfócitos B e é o causador da mononucleose infecciosa. Os autores citam que a chance de desenvolver LH sendo positivo para o vírus de Epstein-Barr é relativamente maior, porém, deixam claro que o vírus não é o único fator determinante.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Momotow *et al.* (2021) associam a ocorrência do LH com fatores genéticos, como o risco maior entre gêmeos idênticos quando um deles desenvolve a doença; pessoas infectadas por HIV também apresentam um risco aumentado de desenvolver o LH, por conta do microambiente inflamatório da doença. Momotow *et al.* (2021) apontam variações em genes relacionados à regulação do sistema imunológico que podem estar associadas ao LH, além de fatores ambientais e socioeconômicos; alguns hábitos em determinados ambientes e a influência de infecções virais podem ampliar o risco de desenvolver a doença.

O linfoma de Hodgkin apresenta maior ocorrência em jovens e adultos, principalmente em idade reprodutiva, entre 15 e 30 anos, segundo Silveira *et al.* (2023). Em um estudo brasileiro de pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS), Martins *et al.* (2020) identificaram, entre os anos de 2008 e 2017, 19.285 casos de LH, sendo 10.461 em homens e 8.824 em mulheres. Considerando que a doença atinge pacientes em idade fértil, os avanços terapêuticos contribuem para resultados melhores e uma maior sobrevida em pacientes.

O tratamento do LH abrange diversas abordagens terapêuticas como as quimioterapias e radioterapias. Eichenauer *et al.* (2026) relataram que, entre os principais regimes de tratamento estão o ABVD, usado em pacientes em estágio inicial da doença, e o BEACOPP, usado em pacientes em estágio avançado. Já Borchmann *et al.* (2024) apresentam o regime BrECADD como uma possibilidade de diminuir a toxicidade dos outros tratamentos.

Os impactos desses tratamentos se tornam preocupantes quando se fala em pacientes em idade reprodutiva. Roth-Hochreutener *et al.* (2026) apontam diversos danos à função reprodutiva de homens e mulheres, devido aos agentes alquilantes presentes nos medicamentos. De maneira semelhante, Moura e Monteiro (2020) observaram que a gonadotoxicidade dos agentes antineoplásicos a longo prazo pode causar danos permanentes e até esterilidade; esses danos variam conforme a idade, o sexo e o tempo de exposição dos pacientes.

Diante desses efeitos, a preservação da fertilidade se torna essencial. Minoia *et al.* (2023) e Ramirez e Pavone (2024) indicam o transplante de tecido ovariano e apresentam estratégias como a criopreservação de oócitos e embriões em mulheres; Harel et al. (2011) e Minoia *et al.* (2023) aconselham estratégias de recuperação espermática em situações específicas e criopreservação de sêmen em pacientes homens.

Os avanços nos tratamentos para o linfoma de Hodgkin reduziram a mortalidade, alcançando assim uma maior sobrevida, porém, apesar desses avanços, alguns tratamentos antineoplásicos podem comprometer a função reprodutiva. Nesse contexto, torna-se relevante investigar os impactos desses tratamentos na fertilidade de pacientes homens e mulheres, considerando as consequências após o tratamento.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Assim, o presente estudo tem como objetivo caracterizar os principais tratamentos utilizados no linfoma de Hodgkin, considerando seus possíveis efeitos sobre a fertilidade, bem como os impactos gonadotóxicos dos tratamentos convencionais e analisar os tratamentos inovadores como forma de diminuir os danos à fertilidade, abordando estratégias de preservação e o acompanhamento reprodutivo necessário, para uma melhor qualidade de vida para pacientes pós-tratamentos antineoplásicos.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa, que não configura estudo epidemiológico, pois analisa publicações científicas já existentes, sem coleta de dados em populações.

A busca foi realizada nas bases PubMed e SciELO e em documentos do Ministério da Saúde e *da American Society for Reproductive Medicine (ASRM)*, abrangendo publicações de 2000 a 2026, em português e inglês. Foram utilizados descritores controlados e termos livres, combinados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*, conforme detalhado na Figura 1.

Foram incluídos artigos e revisões sobre o linfoma de Hodgkin e os temas da pesquisa, bem como estudos sobre câncer em geral, desde que o linfoma de Hodgkin estivesse incluído entre as neoplasias abordadas ou que as informações fossem aplicáveis a esses pacientes. Foram excluídos estudos sem relação com o linfoma de Hodgkin clássico ou com os objetivos sobre outros subtipos de linfoma sem abordagem terapêutica, prognóstica, de toxicidade ou de função reprodutiva; com informações insuficientes ou semelhantes às de publicações mais recentes; e sem texto completo disponível. A seleção foi feita pela leitura de títulos, resumos e textos completos; dos 85 artigos e documentos lidos, 36 foram selecionados, incluindo documentos oficiais do Ministério da Saúde e da *ASRM* utilizados como fontes complementares, e organizados por temas para análise qualitativa e descritiva, por comparação e síntese. O processo de seleção está representado na Figura 1.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

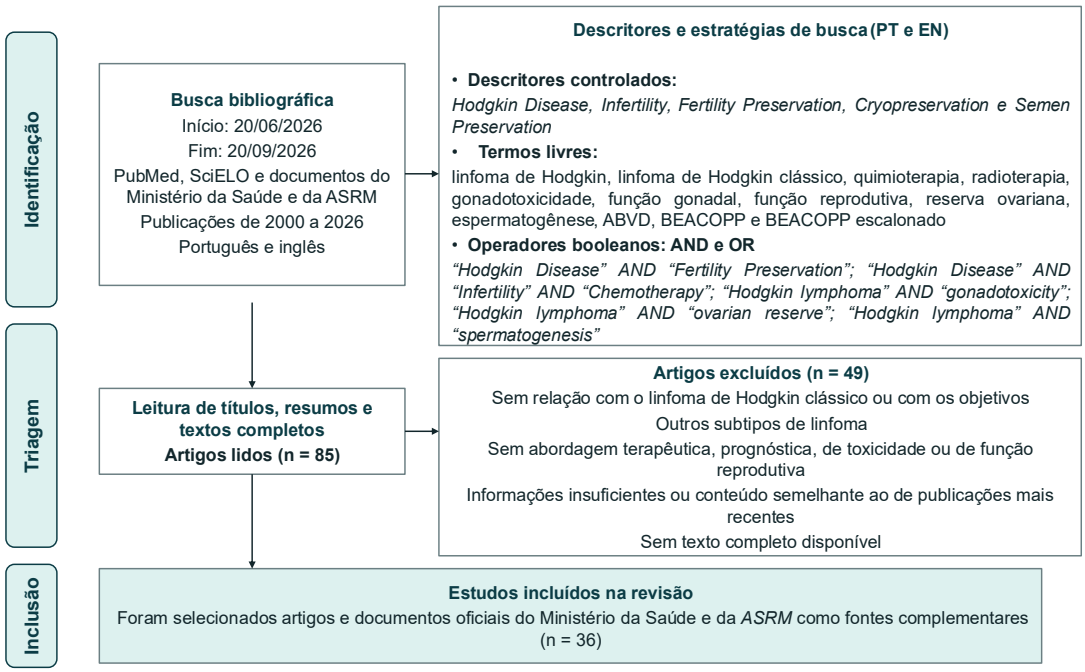



**Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.**
**Fonte: Elaborado pelos autores.**

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento do linfoma de Hodgkin (LH) busca alcançar bons resultados no combate à doença e reduzir os danos causados pela terapia. Nesse contexto, para definir a conduta terapêutica mais adequada, é importante que haja uma avaliação inicial da extensão da doença, dos fatores prognósticos e das condições clínicas do paciente, incluindo seu estado funcional, auxiliando na identificação do grupo de risco. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Linfoma de Hodgkin no Adulto, do Ministério da Saúde, também orienta que antes do início do tratamento sejam avaliados os possíveis efeitos na função gonadal, além de fornecer aconselhamento sobre as opções de preservação da fertilidade, considerando o esquema previsto e os planos reprodutivos do paciente (Brasil, 2026).

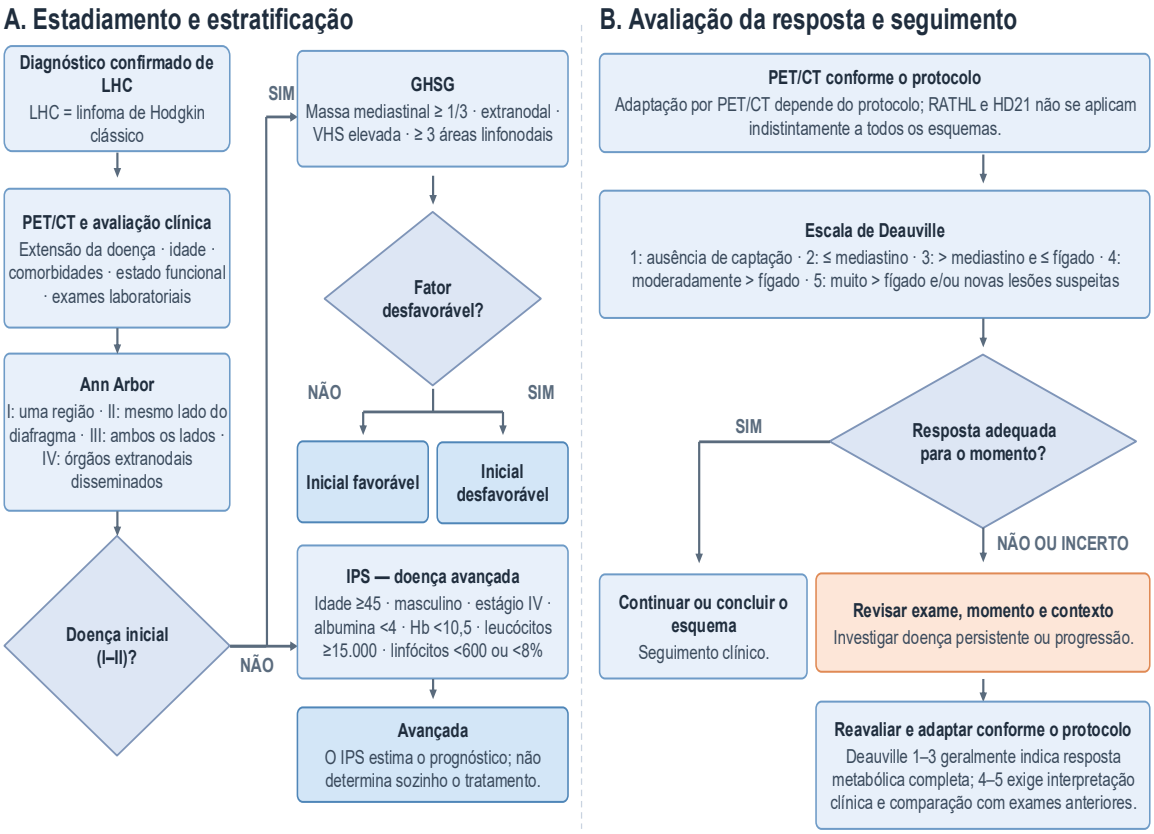
Após a confirmação do diagnóstico, uma das primeiras etapas para o planejamento terapêutico é a identificação da extensão anatômica da doença no organismo do paciente. Para isso, utiliza-se o método de classificação do sistema de estadiamento de *Ann Arbor*, que organiza o LH em quatro estágios, de I a IV, conforme o comprometimento das regiões linfonodais e de órgãos fora do sistema linfático, como na Figura 2A. As recomendações dos critérios de Lugano, descritas por Cheson *et al.* (2014), incorporaram o uso do exame de tomografia por emissão de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

pósitrons associada à tomografia computadorizada (PET/CT) à avaliação inicial, o que auxilia na identificação dos locais atingidos e na determinação da extensão da doença.

Entretanto, conhecer o estágio não é suficiente para definir, isoladamente, o tratamento mais adequado, pois pacientes com a mesma extensão anatômica podem apresentar diferentes fatores de risco e condições clínicas. Por isso, o estadiamento é complementado pela avaliação prognóstica, que permite individualizar a escolha do esquema terapêutico (Eichenauer *et al.*, 2026).

**Figura 2.** (A) Fluxograma de estadiamento e estratificação prognóstica; (B) avaliação da resposta ao tratamento e seguimento.




Nota: FDG = fluorodesoxiglicose; GHSG = German Hodgkin Study Group (Grupo Alemão de Estudos do Linfoma de Hodgkin); Hb = hemoglobina; IPS = International Prognostic Score (Escore Prognóstico Internacional); PET/CT = tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada; VHS = velocidade de hemossedimentação.
Fonte: Elaborado pelos autores com base em Brasil (2026), Cheson *et al.* (2014) e Eichenauer *et al.* (2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Na doença inicial ou localizada, os critérios do German Hodgkin Study Group (GHSG), apresentados por Eichenauer *et al.* (2026), possibilitam classificar os pacientes em grupos favoráveis ou desfavoráveis, que compreendem, em geral, os estágios I e II da classificação de *Ann Arbor*, assim, nos pacientes com doença inicial favorável, as opções descritas nas diretrizes do Ministério da Saúde incluem combinações de quimioterapia com o esquema ABVD, composto por doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina, seguido por sessões de radioterapia, e a classificação do GHSG também inclui pacientes no estágio IIB com fatores agravantes, como na Figura 2A (Brasil, 2026).

Essa abordagem é geralmente utilizada por sua eficácia no controle do linfoma nesse grupo e pela possibilidade de ajustar a quantidade de ciclos do tratamento de acordo com o risco prognóstico (Brasil, 2026). A escolha do número de ciclos de quimioterapia e da associação com a radioterapia depende de como o paciente é classificado clinicamente e das recomendações terapêuticas vigentes. Segundo a diretriz da *European Hematology Association* (EHA), a orientação para escolha deve considerar o grupo prognóstico e as características da doença, assim buscando uma abordagem mais condizente e com menor risco de recaída.

Já nos casos de doença inicial desfavorável, apesar de o linfoma permanecer localizado, a presença de fatores prognósticos desfavoráveis pode aumentar o risco de recaída e influenciar na escolha e na intensidade da terapia. Em pacientes na faixa etária de até 60 anos, por exemplo, as diretrizes da EHA recomendam um esquema mais intensificado, de dois ciclos, composto por bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona (eBEACOPP), seguidos de dois ciclos de ABVD. A indicação de radioterapia depende, entre outros aspectos, do resultado da PET/CT positiva, realizada ao final da quimioterapia (Eichenauer *et al.*, 2026).

Já nos estágios avançados, o *International Prognostic Score* (IPS) reúne os parâmetros clínicos e laboratoriais que auxiliam na avaliação do prognóstico. A doença avançada corresponde aos estágios III e IV da classificação de *Ann Arbor*, grupo que pode necessitar de estratégias terapêuticas mais intensivas (Eichenauer *et al.*, 2026). O ABVD foi uma das principais opções de tratamento para o LH avançado, mas posteriormente, para que houvesse melhorias no controle da doença em determinados grupos, estudos avaliaram esquemas mais intensificados (Figura 3), como o BEACOPP, composto por bleomicina, etoposídeo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona, e sua versão escalonada, o eBEACOPP.

Com isso, a PET/CT permite avaliar a resposta ao tratamento, por meio do critério de interpretação que segue uma escala de cinco pontos, o escore de *Deauville* sintetizado na Figura 2B, no qual se classifica a captação metabólica das lesões presentes em cinco categorias. Nesse

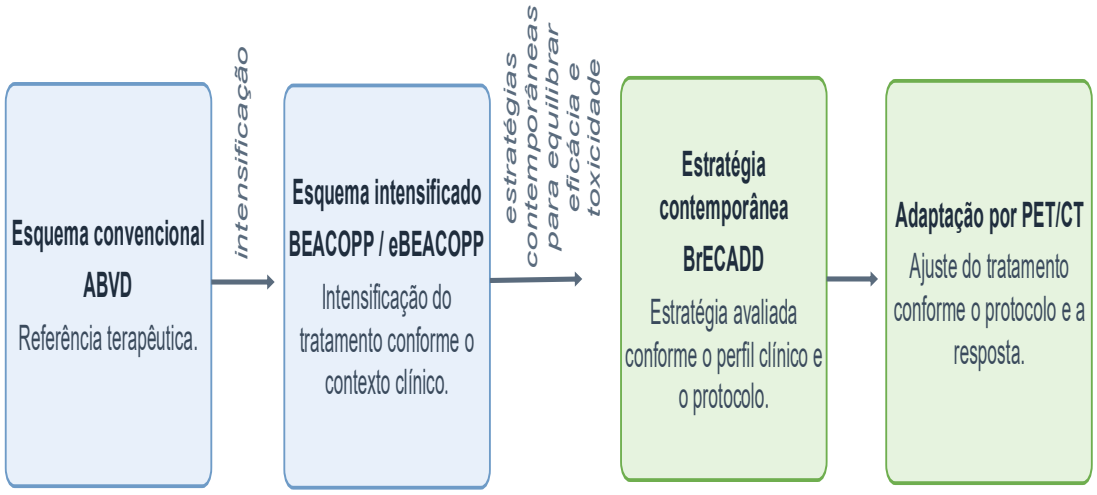
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sentido, os escores de 1 a 3 são considerados compatíveis com resposta metabólica completa, ou seja, a captação foi considerada suficientemente baixa indicando boa resposta metabólica a partir do tratamento, quanto à interpretação dos resultados da avaliação da resposta, conforme os critérios de Lugano (Cheson et al., 2014).

Em alguns protocolos descritos por Eichenauer *et al.* (2026), onde a PET/CT é realizada após os dois primeiros ciclos de quimioterapia, o exame é denominado PET interina ou PET2. No estudo *Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma* (RATHL), conduzido por Johnson et al. (2016), avaliou-se a possibilidade da retirada da bleomicina dos ciclos seguintes em pacientes com PET2 negativa conforme a captação metabólica do paciente sem atividade após o tratamento inicial com ABVD. O estudo evidencia como a avaliação da resposta pode auxiliar na adaptação das terapias e minimizar a exposição a determinados agentes, sem comprometer o controle da doença (Tabela 1).

Na busca por estratégias que conciliem o controle da doença e a redução das toxicidades provenientes dos quimioterápicos, sobretudo nos pacientes que necessitam de tratamento intensivo, as mudanças na abordagem do LH incluíram modificações na composição dos esquemas quimioterápicos e a introdução de medicamentos mais direcionados, como na Figura 3 (Eichenauer et al., 2026).

**Figura 3.** Evolução dos esquemas terapêuticos convencionais e das estratégias contemporâneas.




Fonte: Elaborado pelos autores com base em Diehl *et al.* (2003), Borchmann *et al.* (2024), Herrera *et al.* (2024), Santarsieri *et al.* (2025), Ferdinandus *et al.* (2025) e Eichenauer *et al.* (2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Uma das modificações estudadas foi a substituição da procarbazina por dacarbazina no eBEACOPP devido a possíveis toxicidades gonadais associadas a esquemas contendo agente alquilante que provocam danos ao DNA (Harel; Fermé; Poirot, 2011). Foi avaliada essa mudança considerando as diferenças em indicadores de função gonadal, incluindo maior concentração espermática e recuperação menstrual mais precoce no grupo que recebeu dacarbazina (Santarsieri et al., 2025).

**Tabela 1.** Síntese dos resultados dos estudos sobre o tratamento do LH

| Estudo | Comparação e população | Principais resultados |
|---|---|---|
| **HD10 — Sasse et al. (2017)** | 2 ciclos de ABVD + 20 Gy de radioterapia versus 4 ciclos de ABVD + 30 Gy; doença inicial favorável. | Em 10 anos, sobrevida livre de progressão de 87% nos dois grupos e sobrevida global de aproximadamente 94% em ambos. |
| **HD14 — Gillessen et al. (2021)** | 2 ciclos de eBEACOPP + 2 de ABVD versus 4 ciclos de ABVD; doença inicial desfavorável. No protocolo do ensaio, os esquemas foram associados à radioterapia. | Em 10 anos, sobrevida livre de progressão de 91,2% com o esquema intensificado versus 85,6% com ABVD; sobrevida global de 94,1% nos dois grupos. |
| **HD9 — Diehl et al. (2003)** | COPP/ABVD, BEACOPP basal e eBEACOPP; doença avançada. | Em 5 anos, liberdade de falha terapêutica de 69%, 76% e 87%, respectivamente; sobrevida global de 83%, 88% e 91%. |
| **Santarsieri et al. (2025)** | Substituição da procarbazina por dacarbazina no eBEACOPP, em estudo retrospectivo e observacional. | O eBEACOPDac apresentou concentração espermática pós-tratamento mais elevada e retorno menstrual mais precoce que a coorte de comparação com eBEACOPP. A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 93,3% na coorte eBEACOPDac, semelhante à referência histórica utilizada. |
| **HD21 — Borchmann et al. (2024)** | BrECADD versus eBEACOPP; doença avançada. | A morbidade relacionada ao tratamento foi de 42% com BrECADD e 59% com eBEACOPP. A sobrevida livre de progressão em 4 anos foi de 94,3% e 90,9%, respectivamente. |
| **Ferdinandus et al. (2025)** | Análise secundária do HD21; recuperação gonadal e resultados reprodutivos após BrECADD versus eBEACOPP. | A recuperação gonadal em 4 anos foi de 95,3% versus 73,3% nas mulheres e 85,6% versus 39,7% nos homens, favorecendo BrECADD. A incidência de parentalidade em 5 anos foi maior entre os homens tratados com BrECADD; nas mulheres, a diferença não foi significativa. |
| **RATHL — Johnson et al. (2016)** | Pacientes com PET2 negativa após 2 ciclos de ABVD: continuar ABVD versus retirar bleomicina e continuar AVD. | A sobrevida livre de progressão em 3 anos foi de 85,7% com ABVD e 84,4% com AVD. A retirada da bleomicina reduziu a toxicidade pulmonar, mas a análise inicial não demonstrou formalmente a não inferioridade do AVD conforme a margem predefinida. |

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos citados na tabela.

Outra opção terapêutica é o BrECADD, que combina brentuximabe vedotina, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorrubicina, dacarbazina e dexametasona. Uma das suas características é a inclusão do brentuximabe vedotina, um conjugado anticorpo-fármaco direcionado ao CD30, marcador presente nas células características do LHC; sua eficácia como esquema foi avaliada no ensaio clínico HD21, por Borchmann *et al.* (2024), em pacientes com LHC no estágio avançado (Tabela 1).

Além das modificações nos esquemas quimioterápicos, a incorporação de medicamentos direcionados e de imunoterapia ampliou a lista de opções terapêuticas para o LH.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Entre essas estratégias está o N-AVD, que combina nivolumabe com doxorrubicina, vimblastina e dacarbazina, componentes do esquema AVD. O nivolumabe atua no bloqueio do receptor de morte celular programada 1 (PD-1), interferindo em um mecanismo que pode ser utilizado pelo tumor para reduzir a atividade da resposta imune contra a neoplasia. Esse esquema apresenta perspectivas de evolução mais eficiente e adequada na terapêutica deste tipo de câncer (Herrera *et al.*, 2024).

Ao analisar os resultados dos tratamentos do linfoma de Hodgkin, é possível compreender como a intensidade dos esquemas e a incorporação de estratégias mais avançadas podem ser capazes de influenciar no controle da doença. Os resultados devem ser interpretados considerando os fatores apresentados nas Figuras 2A e 2B, além do tempo de acompanhamento de cada estudo.

Os resultados apresentados na Tabela 1 expõem que a intensidade do tratamento precisa ser adequada ao risco apresentado pelo paciente (Figura 2A). Nos casos de doença inicial, os estudos HD10, analisado por Sasse *et al.* (2017), e HD14, por Gillessen *et al.* (2021), evidenciam que a necessidade de intensificação varia conforme o perfil prognóstico, enquanto o HD9, de Diehl *et al.* (2003), demonstrou a contribuição dos esquemas mais intensivos para o controle da doença em estágio avançado. Esses achados indicam que a escolha terapêutica não deve considerar apenas a possibilidade de aumentar a resposta ao tratamento, mas também os efeitos adversos associados e os impactos na qualidade de vida após a cura.

Essa questão ganha importância quando se consideram os possíveis reflexos no sistema reprodutivo. Os resultados da análise de Ferdinandus *et al.* (2025), por sua vez, indicam que os efeitos sobre a função gonadal diferem conforme o esquema utilizado. Nesse contexto, os achados do HD21 contribuem para a discussão sobre estratégias que buscam manter o controle da doença com menor morbidade. Entretanto, a recuperação gonadal observada não permite afirmar que a fertilidade futura esteja preservada, sendo necessária atenção a essa questão.

Os estudos sobre a adaptação do tratamento guiada pela PET/CT, como o de Johnson *et al.* (2016), ampliaram essa discussão ao demonstrar outras possibilidades de escolha terapêutica e ajuste da exposição aos medicamentos. Em conjunto, as referidas evidências mostram a relevância de considerar tanto possíveis consequências reprodutivas quanto outros efeitos que afetem a saúde em geral. Também destacam a importância de discussões sobre preservação da fertilidade antes do início do tratamento conforme as orientações terapêuticas do Ministério da Saúde (Brasil, 2026), focando não apenas na remissão do paciente, mas também na qualidade de vida após o término da terapia.

Em relação aos impactos dos tratamentos convencionais, observa-se que a radioterapia e quimioterapia podem comprometer a função reprodutiva e causar infertilidade. Roth-

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Hochreutener et al. (2026) explicam que os riscos de infertilidade dependem do regime de tratamento, da idade e do sexo dos pacientes, pois é diferente em homens e mulheres. Destacam também que os agentes alquilantes, especialmente a procarbazina e a ciclofosfamida, são intensamente gonadotóxicos. Foram avaliados grupos que passaram por regimes de ABVD e BEACOPP. Segundo Roth-Hochreutener *et al.* (2026), o risco de infertilidade foi menor no grupo que passou por ABVD, com 6% em ambos os sexos. Já nos pacientes que passaram por BEACOPP, o risco de infertilidade foi maior, sendo moderado em mulheres (38%) e alto em homens (81%).

Além dos efeitos causados por diferentes regimes de tratamento, Moura e Monteiro (2020) realizaram uma revisão sobre a gonadotoxicidade dos tratamentos antineoplásicos, para avaliar os efeitos a longo prazo. Explicam que os agentes quimioterápicos afetam, além das células cancerígenas, células saudáveis com alta taxa de proliferação. Citam também que a combinação de radioterapia e quimioterapia compromete a qualidade e a função de células reprodutivas e causam alterações dos hormônios FSH e LH em homens e do hormônio da gonadotrofina coriônica (hCG) em mulheres grávidas.

No sexo feminino, os tratamentos antineoplásicos podem causar danos na reserva ovariana e nos folículos primordiais. Szymanska et al. (2020) afirmam que agentes como a ciclofosfamida, que é um agente alquilante e a cisplatina, que é um fármaco à base de platina que tem ação alquilante, causam apoptose em células cancerígenas devido aos seus danos ao DNA. No entanto, elas não são específicas para células tumorais, atingindo também os oócitos do folículo primordial. Szymanska et al. (2020) relatam que estudos experimentais em camundongos mostram que tanto a ciclofosfamida quanto a cisplatina causam danos diretos aos folículos primordiais, além de que os folículos primordiais sobreviventes apresentaram uma morfologia anormal.

De acordo com Szymanska *et al.* (2020), doses altas de ciclofosfamida causam destruição excessiva de folículos primordiais. Já a doxorrubicina é um antibiótico antraciclínico, que pode causar disfunção mitocondrial, danos celulares e morte por apoptose. Destacam que a doxorrubicina é possivelmente o agente que mais causa danos a células em repouso. Além desse possível comprometimento da reserva ovariana, a quimioterapia para os diferentes tipos de câncer pode causar danos microvasculares no ovário humano e interferir na função do estroma ovariano. Tanto os fármacos alquilantes quanto os não alquilantes causaram danos ao estroma. O que indica que pode haver danos na função endócrina ovariana mesmo com quimioterápicos que não afetam a reserva ovariana.

Somado ao comprometimento da estrutura e funcionamento dos ovários, a quimioterapia também pode afetar a reserva de oócitos. As mulheres, desde o nascimento, possuem um

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

número fixo de oócitos que diminuem com o passar dos anos; esses oócitos são sensíveis a vários fatores. Talaie *et al.* (2025) ressaltam que dentre os fatores estão os tratamentos quimioterápicos que afetam as células reprodutivas saudáveis, esse impacto depende da reserva ovariana da mulher antes do início do tratamento. Desse modo, o fato de os folículos não se regenerarem os torna alvos da quimioterapia, pois é de extrema importância que os oócitos estejam saudáveis para o potencial reprodutivo feminino.

Talaie et al. (2025) apontam que os agentes quimioterápicos alquilantes, como a ciclofosfamida, a ifosfamida e o bussulfano, podem afetar as células ovarianas, principalmente folículos pré-antrais e antrais. Entre as possíveis consequências está a falência ovariana prematura (FOP), caracterizada pelo mau funcionamento dos ovários antes dos 40 anos. Outra possível condição causada pelos tratamentos antineoplásicos é a diminuição da reserva ovariana (DRO), condição que diminui a quantidade de oócitos aptos e dificulta o êxito da fertilização *in vitro* (FIV). Mulheres com condições como endometriose ou síndrome dos ovários policísticos são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos e a uma possível infertilidade.

Skaznik-Wikiel *et al.* (2015) evidenciam que a exposição à radioterapia pélvica resultou em alterações no volume uterino, na elasticidade e na vascularização, podendo afetar uma gestação futura; os autores também destacam que a exposição à radioterapia causa complicações na gravidez como parto prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia ou natimorto. Como evidenciado por Roth-Hochreutener *et al.* (2026), alguns marcadores como os níveis de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante abaixo do normal, distúrbios no ciclo menstrual, insuficiência ovariana prematura e baixos níveis de reserva ovariana podem indicar comprometimento da função gonadal feminina, pois auxiliam na avaliação reprodutiva, embora não determinem por si só a infertilidade.

Diante do exposto, pode-se observar que os tratamentos antineoplásicos convencionais podem comprometer a função reprodutiva em pacientes do sexo feminino; os estudos citados relatam danos diretos à estrutura ovariana, a falência ovariana prematura e a apoptose de células germinativas. Esses achados revelam que os danos não se limitam apenas à perda de oócitos, mas alteram estruturalmente os ovários, reforçando que a toxicidade gonadal feminina pode ter consequências temporárias ou permanentes, tornando importante considerar os efeitos sobre a fertilidade e o direcionamento da paciente para um acompanhamento adequado com estratégias de preservação da fertilidade.

No contexto do sexo masculino, os impactos dos tratamentos antineoplásicos também são um motivo de preocupação, pois os testículos são órgãos altamente sensíveis a efeitos tóxicos de quimioterapia e radioterapia, principalmente os agentes alquilantes, por conta da rápida divisão do epitélio germinativo. Segundo Skaznik-Wikiel *et al.* (2015), as células

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

germinativas e somáticas dos testículos podem ser comprometidas; os autores não sabem ao certo todos os processos envolvidos nesse dano testicular, porém acreditam estar associado à morte de células germinativas em diferenciação e a danos a células-tronco espermatogoniais.

Em uma revisão, Amin *et al.* (2021) avaliaram os impactos dos regimes ABVD e BEACOPP em pacientes do sexo masculino. Após 6 meses, dos pacientes que passaram pelo regime ABVD, 38% apresentaram oligospermia e 40% apresentaram azoospermia, já com o regime BEACOPP 89% dos pacientes apresentaram azoospermia e 11% apresentaram outras alterações seminais. Esses valores evidenciam alterações nos parâmetros seminais, indicando comprometimento da espermatogênese, porém, essas alterações por si só, não podem comprovar uma infertilidade definitiva. Além disso, pacientes tratados no estágio inicial da doença têm uma maior chance de gerar filhos de forma natural do que pacientes em estágios avançados.

A análise de Amin *et al.* (2021) também apresenta alterações hormonais após o tratamento com BEACOPP, como a redução da inibina B e alterações no FSH, indicando comprometimento da função gonadal. Com os pacientes tratados com ABVD, os níveis de FSH entre 6 e 12 meses após o tratamento estavam elevados, os níveis de hormônio luteinizante e testosterona, por sua vez, não resultaram em alterações relevantes.

Em relação à morfologia dos espermatozoides, Amin *et al.* (2021) descrevem que houve uma diminuição na motilidade de espermatozoides em pacientes expostos à combinação do regime ABVD com radioterapia com preservação inguinal, além de modificações na morfologia espermática e redução no número de espermatozoides normais. Em uma pesquisa sobre os impactos da quimioterapia, Talaie *et al.* (2025) detalham que o processo de espermatogênese é o mais afetado com os efeitos dos tratamentos antineoplásicos, isso acontece devido às células germinativas geradas no processo se multiplicarem rapidamente, tornando-as alvos das substâncias tóxicas.

Conforme destacado por Talaie *et al.* (2025), existe uma diferença dos danos na fertilidade em curto e longo prazo. A curto prazo, os efeitos são temporários e consistem na diminuição da contagem e qualidade dos espermatozoides, já a longo prazo, os danos podem ser permanentes, principalmente em pacientes que recebem altas doses dos agentes tóxicos ou com mais de 40 anos, pois enfrentam uma recuperação mais lenta dos espermatozoides devido ao fato de esses tratamentos danificarem o DNA espermático. Sieniawski *et al.* (2008), em um estudo parecido, apresentam que a recuperação depende do regime quimioterápico utilizado e do tempo após o tratamento, o que mostra a gravidade dos esquemas intensificados quando aplicados a longo prazo, os danos deixam de ser agudos e impõem obstáculos severos aos pacientes.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Sieniawski *et al.* (2008) realizaram um estudo sobre os impactos do BEACOPP em pacientes homens. Segundo os autores, após o tratamento de 38 pacientes, 34 apresentaram azoospermia e 4 apresentaram outras dispermias; nenhum apresentou normozoospermia, o que demonstra comprometimento nos parâmetros seminais. No entanto, alguns pacientes apresentaram qualidade inferior do sêmen antes de iniciar o tratamento, indicando uma provável relação do LH com a função gonadal; não se sabe ao certo o motivo dessa alteração, porém, os autores acreditam estar relacionado a distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise, responsável por regular hormônios da função testicular, e a citocinas relacionadas ao linfoma, que são moléculas produzidas em resposta do organismo e podem interferir na espermatogênese.

Diante dos dados apresentados, nota-se que a quimioterapia gonadotóxica afeta a fertilidade masculina, todavia, a permanência dos danos depende do regime aplicado, da frequência e da intensidade dos tratamentos, bem como características individuais de cada paciente. Tratamentos como o BEACOPP apresentaram maior gonadotoxicidade que o ABVD, podendo causar alterações persistentes na espermatogênese. A comparação entre esses regimes revela como os esquemas colocam em risco a espermatogênese e o eixo hormonal, em homens e mulheres, conforme sintetizado, por regime e sexo, no Quadro 1. Por esses motivos, é de extrema importância a evolução dos tratamentos oncológicos para alcançar um equilíbrio entre a eficácia e a preservação da fertilidade para uma qualidade de sobrevida maior.

**Quadro 1.** Regimes terapêuticos e impactos relacionados à fertilidade

| **Regimes terapêuticos e impactos relacionados a fertilidade** | | | |
|---|---|---|---|
| **Regime** | **Fármacos utilizados** | **Impactos em mulheres** | **Impactos em homens** |
| ABVD | Doxorrubicina, bleomicina, vinblastinae dacarbazina | Possível redução a reserva ovariana, com recuperação variável conforme a idade | Redução da contagem espermática e alterações na espermatogênese, frequentemente reversíveis |
| BEACOPP | Bleomicina, etoposideo, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona | Maior risco de insuficiência ovariana prematura e comprometimento da reserva ovariana | Alto risco de oligospermia, com possibilidade de danos persistentes |
| BrECADD | Brentuximabe vedotina, etoposídeo, ciclofosfamida, doxorrubicina, dacarbazina e dexametasona | Maior recuperação da função gonadal em comparação ao eBEACOPP | Maior recuperação da função gonadal em comparação ao eBEACOPP |

Fonte: Elaborado pelos autores, com base em Viviani *et al.* (2021), Machet *et al.* (2023), Sieniawski *et al.* (2008), Ferdinandus *et al.* (2025), Roth-Hochreutener *et al.* (2026), Amin *et al.* (2021).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Diante dos danos gonadotóxicos descritos nos homens e nas mulheres que comprometem a reserva ovariana e a espermatogênese, o cuidado reprodutivo precisa começar já no diagnóstico, por meio do aconselhamento em oncofertilidade e do acompanhamento da função gonadal.

Segundo Minoia *et al.* (2023), o aconselhamento deve ocorrer o mais precocemente possível, idealmente no diagnóstico para que o paciente conheça os possíveis impactos do tratamento sobre a fertilidade e tenha tempo para realizar estratégias de preservação. Além disso, recomendam um fluxo de encaminhamento entre os centros hematológicos e de reprodução, para que o aconselhamento ocorra em até 24 a 48 horas, permitindo discutir a preservação sem comprometer o início do tratamento. Entretanto, Su *et al.* (2025) destacam que muitos pacientes ainda não recebem informações adequadas ou encaminhamento oportuno para especialistas em fertilidade, evidenciando uma lacuna no cuidado reprodutivo.

Minoia *et al.* (2023) recomendam que o aconselhamento seja oferecido independentemente do risco associado ao esquema quimioterápico. Nas mulheres, a avaliação pré-tratamento pode incluir ultrassonografia pélvica e dosagens hormonais, como o hormônio anti-mülleriano (AMH), indicador da reserva ovariana; o hormônio folículo-estimulante (FSH), que estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos; e o hormônio luteinizante (LH), que participa do processo de ovulação. Quando há possibilidade de criopreservação de oócitos, o AMH e a contagem de folículos antrais auxiliam na avaliação da reserva ovariana e orientam a análise das possibilidades de preservação. Nos homens, a função reprodutiva pode ser avaliada por meio da análise seminal e de parâmetros hormonais, como o FSH, que participa da regulação da produção de espermatozoides; o hormônio luteinizante (LH), que estimula a produção de testosterona; e a inibina B, relacionada à atividade das células responsáveis pela produção de espermatozoides. Essas avaliações são especialmente importantes durante o acompanhamento após o tratamento, permitindo identificar possíveis alterações reprodutivas ao longo do seguimento.

Minoia *et al.* (2023) também destacam que o aconselhamento com especialista em medicina reprodutiva não deve ser restrito aos pacientes que realizarão alguma técnica de preservação. Ele pode ser oferecido àqueles que desejam compreender as implicações da doença e do tratamento sobre seu potencial reprodutivo, mesmo quando a preservação não é possível ou não há interesse atual em ter filhos.

Durante a sobrevivência, Su *et al.* (2025) enfatizam a continuidade do aconselhamento, com novas discussões e encaminhamentos após o tratamento, especialmente diante de mudanças no plano terapêutico ou quando uma gestação estiver sendo considerada. A diretriz da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) ressalta a importância de uma equipe

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

multidisciplinar com acesso rápido a profissionais especializados em fertilidade e comunicação regular entre os integrantes, favorecendo a continuidade do cuidado reprodutivo ao longo da sobrevivência. Assim, o aconselhamento e o acompanhamento abrangem o período anterior e o posterior ao tratamento, e é a partir deles que se discutem as estratégias de preservação, apresentadas a seguir, primeiro para os homens e depois para as mulheres.

A preservação da fertilidade masculina é uma das estratégias que devem ser consideradas antes do início do tratamento oncológico, uma vez que os tratamentos gonadotóxicos podem comprometer a espermatogênese. Com o aumento da sobrevida dos pacientes com linfoma de Hodgkin, também cresce a atenção às possíveis consequências tardias do tratamento, incluindo os impactos sobre a capacidade reprodutiva. Nesse contexto, Li *et al.* (2024) destacam a importância de considerar a preservação da fertilidade antes do tratamento, especialmente para homens em idade reprodutiva que desejam manter a possibilidade de paternidade futura. Entre as opções disponíveis, a criopreservação de sêmen constitui um método estabelecido de preservação da fertilidade masculina, recomendado também por Minoia *et al.* (2023) antes de terapias potencialmente gonadotóxicas.

Após a coleta e análise da amostra, Li *et al.* (2024) descrevem a utilização de crioprotetores, com a finalidade de minimizar os danos celulares decorrentes do congelamento, enquanto as amostras são posteriormente armazenadas em nitrogênio líquido para sua conservação. Nos casos em que a obtenção do ejaculado não é possível ou quando há azoospermia, Harel *et al.* (2011) apontam que métodos de recuperação espermática, incluindo a obtenção de espermatozoides diretamente do tecido testicular, podem ser considerados em situações específicas.

Li *et al.* (2024) relatam que a criopreservação de sêmen deve ser realizada sempre que possível, antes do início do tratamento oncológico. Entretanto, a capacidade reprodutiva pode já estar comprometida no momento do diagnóstico. Em estudo com pacientes com linfoma de Hodgkin incluídos nos ensaios clínicos dos grupos *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* e *Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte* (EORTC-GELA), van der Kaaij *et al.* (2009) identificaram alterações na qualidade seminal antes do início do tratamento.

No estudo de van der Kaaij *et al.* (2009), 474 homens com linfoma de Hodgkin em estágio inicial foram avaliados antes do tratamento, 41% apresentavam análise seminal normal, enquanto 49% apresentavam alterações de grau intermediário, 7% alterações importantes e 3% eram azoospérmicos. A presença de alterações na qualidade seminal já no diagnóstico indica que a qualidade do sêmen pode estar comprometida antes do início do tratamento, reforçando a importância de considerar a preservação do sêmen previamente à exposição às terapias

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

oncológicas. Esse achado converge com o relato de Sieniawski *et al.* (2008), apresentado anteriormente, de pacientes com qualidade seminal inferior antes do início do tratamento.

Na revisão sistemática e metanálise de Li *et al.* (2024), foram analisados 32.234 pacientes encaminhados para análise seminal, provenientes de 69 estudos e com diferentes tipos de câncer, dos quais 23.178 realizaram a criopreservação de pelo menos uma amostra. Os autores observaram uma taxa agrupada de falha da criopreservação de aproximadamente 10%, enquanto a utilização posterior do sêmen armazenado ocorreu em cerca de 9% dos casos. Entre os ciclos de reprodução assistida, foram observadas taxas agrupadas de aproximadamente 28% para gravidez, 20% para parto e 13% para abortamento. Embora a utilização posterior tenha ocorrido em uma parcela menor dos pacientes, os resultados mostram que o material criopreservado pode ser utilizado para fins reprodutivos.

O sêmen criopreservado foi utilizado posteriormente em diferentes técnicas de reprodução assistida, incluindo inseminação intrauterina (IIU), fertilização in vitro (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Na metanálise de Li *et al.* (2024), a ICSI apresentou taxas agrupadas de aproximadamente 34% para gravidez e 23% para parto. Para a FIV, foram observadas taxas de 24% para gravidez e 18% para parto, enquanto a IIU apresentou taxas de 9% e 5%, respectivamente. Na população analisada por Li *et al.* (2024), a ICSI apresentou maiores taxas agrupadas de gravidez e parto em comparação com FIV e IIU. Como esses resultados não são específicos para o linfoma de Hodgkin, sua interpretação deve ser cautelosa para essa população.

Harel *et al.* (2011) destacaram o tipo e a dose da quimioterapia, especialmente a presença de agentes alquilantes, como fatores importantes para o risco de infertilidade. Após o esquema ABVD, a taxa de infertilidade varia de 0% a 8%, enquanto esquemas com agentes alquilantes, como o BEACOPP, e as terapias de resgate estão associados a um risco maior. Observa-se que essa taxa baixa de infertilidade após o ABVD contrasta com a oligospermia e a azoospermia relatadas por Amin *et al.* (2021) aos 6 meses nesse regime, mas é compatível com a recuperação parcial da espermatogênese descrita pelos mesmos autores, o que sugere que os efeitos do ABVD tendem a ser, em parte, transitórios. Harel *et al.* (2011) recomendaram a criopreservação de forma rotineira antes do tratamento de primeira linha com BEACOPP e das terapias de resgate para doença refratária ou recidivada. Nos casos de doença localizada tratados com ABVD, a criopreservação foi considerada opcional, devido ao menor risco de infertilidade e à possibilidade de recuperação da espermatogênese.

Blackhall *et al.* (2002) avaliaram 122 homens tratados para linfoma de Hodgkin entre 1978 e 1990, dos quais 115 tiveram sêmen criopreservado. Após acompanhamento mediano de 10 anos, 33 homens haviam utilizado o sêmen armazenado, correspondendo a uma taxa atuarial

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

estimada de utilização de 27%. Entre eles, nove parceiras engravidaram, resultando em 11 nascidos vivos e uma interrupção da gestação por malformação fetal. Esses resultados mostram que o sêmen criopreservado pôde ser utilizado para reprodução mesmo após longo período de acompanhamento, com ocorrência de gestações e nascidos vivos.

No estudo de coorte do grupo EORTC-GELA, conduzido por van der Kaaij *et al.* (2014), entre os sobreviventes de linfoma de Hodgkin que desejavam ter filhos, a realização da criopreservação de sêmen esteve associada, após ajuste para possíveis fatores que poderiam influenciar essa relação, a aproximadamente duas vezes mais chances de paternidade após o tratamento (OR ajustado = 2,03; IC95%: 1,11–3,73; p = 0,02). Esse resultado indica uma associação entre a criopreservação de sêmen e a paternidade após o tratamento, mas não estabelece uma relação causal, por se tratar de um estudo observacional.

Em conjunto, os estudos de Li *et al.* (2024), Harel *et al.* (2011), Blackhall *et al.* (2002) e van der Kaaij *et al.* (2014) convergem quanto à indicação da criopreservação conforme o tratamento. Esses achados apontam a criopreservação de sêmen como uma estratégia de preservação com possibilidade de utilização reprodutiva posterior, especialmente diante de tratamentos associados a maior risco de comprometimento da fertilidade. Dessa forma, na população masculina a criopreservação de sêmen se destaca como estratégia estabelecida, com indicação ligada ao risco do esquema.

Na população feminina, os danos à reserva ovariana e o risco de falência ovariana prematura tornam igualmente necessária a preservação da fertilidade, e a escolha da estratégia depende das características da paciente e do tempo disponível antes do início do tratamento. Entre as principais estratégias de preservação da fertilidade feminina estão a criopreservação de oócitos, embriões e tecido ovariano, além da transposição ovariana. A criopreservação de oócitos pode ser realizada quando há aproximadamente 10 a 14 dias para estimulação ovariana e coleta, enquanto a de tecido ovariano é descrita principalmente quando esse período não está disponível.

Ozcan *et al.* (2022) descrevem que a criopreservação de oócitos preserva o material reprodutivo sem fertilização, enquanto a de embriões exige fertilização prévia com espermatozoides de parceiro ou doador. O processo envolve estimulação ovariana controlada, geralmente por cerca de 11 dias, que pode ser iniciada em diferentes momentos do ciclo menstrual por meio do protocolo random start. Após a estimulação, os oócitos são coletados e podem ser vitrificados.

Na criopreservação de embriões, os oócitos são fertilizados e cultivados até o estágio adequado antes do congelamento. Já a criopreservação de tecido ovariano envolve a retirada cirúrgica de fragmentos do córtex ovariano, região com grande quantidade de folículos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

primordiais, seguida da criopreservação. Segundo Ramirez e Pavone (2024), após o descongelamento o tecido pode ser reimplantado, geralmente em posição ortotópica. Essa estratégia pode ser considerada quando a estimulação ovariana não é viável.

O reimplante do tecido ovariano pode possibilitar a recuperação da atividade ovariana e das funções reprodutiva e endócrina. Minoia *et al.* (2023) descrevem essa estratégia para pacientes que necessitam iniciar o tratamento imediatamente ou que não podem realizar estimulação ovariana. Após o reimplante, também pode ocorrer concepção espontânea. Ramirez e Pavone (2024) apresentam um estudo de Dolmans et al., com 285 mulheres, no qual aproximadamente 40% engravidaram e 30% tiveram nascimento vivo após tentativa de concepção espontânea. Esses resultados indicam que a criopreservação de tecido ovariano pode estar associada à recuperação da função ovariana e à possibilidade de gestação após o tratamento. Para pacientes com indicação de radioterapia pélvica e risco de exposição dos ovários, Minoia *et al.* (2023) descrevem a transposição ovariana. O procedimento consiste no reposicionamento cirúrgico dos ovários para uma região fora ou mais distante do campo de radiação.

Em estudo específico com mulheres com linfoma de Hodgkin, Policiano *et al.* (2020) avaliaram 105 pacientes submetidas à preservação da fertilidade antes do tratamento com ABVD. Após 33 meses, observaram redução do hormônio anti-Mülleriano maior que a esperada para a idade, sem diferenças significativas na reserva ovariana entre a criopreservação de oócitos e a de córtex ovariano. Durante o acompanhamento, 14,3% (15/105) necessitaram de transplante de células-tronco hematopoiéticas devido à doença refratária ou recaída, apresentando níveis finais de hormônio anti-Mülleriano menores. Esses achados indicam que mesmo após a preservação, foram observadas alterações na reserva ovariana durante o acompanhamento, especialmente entre as pacientes que necessitaram de transplante.

Os resultados reprodutivos após o tratamento também foram avaliados em mulheres com linfoma de Hodgkin. Machet *et al.* (2023), em estudo multicêntrico com 67 mulheres, observaram que 53,7% iniciaram pelo menos uma gravidez após o tratamento, enquanto 54,5% das mulheres saudáveis do grupo controle também iniciaram uma gravidez. Entre as pacientes que desejavam ter filhos, 81% tiveram pelo menos uma gravidez, com 58 gestações e 48 nascimentos entre as pacientes com linfoma de Hodgkin.

Os resultados relacionados à preservação da fertilidade também foram avaliados por Colmorn *et al.* (2026), que estudaram 59 mulheres com linfoma de Hodgkin. Entre as 38 que desejavam engravidar, 30 tiveram pelo menos um nascimento vivo. Foram registradas 72 gestações, das quais 83% ocorreram por concepção natural. Entre as 33 pacientes submetidas à criopreservação de tecido ovariano, 21 tiveram gravidez e nascimento vivo sem necessidade

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

de transplante, enquanto nove foram posteriormente submetidas ao transplante, das quais quatro tiveram nascimento vivo. Os achados mostram que a maioria das gestações ocorreu naturalmente e que parte das mulheres conseguiu ter filhos sem recorrer ao transplante do tecido ovariano.

Dessa forma, os estudos indicam que a preservação da fertilidade feminina dispõe de diferentes estratégias, cuja escolha depende do tempo disponível e das condições clínicas da paciente. O Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (ASRM, 2026) descreve estratégias emergentes, entre elas a maturação in vitro de oócitos provenientes do tecido ovariano, que ainda apresenta limitações quanto às evidências disponíveis para sua aplicação clínica. Em conjunto, os resultados do acompanhamento reprodutivo e das estratégias de preservação da fertilidade masculina e feminina reforçam a importância de um cuidado reprodutivo contínuo no linfoma de Hodgkin, desde o diagnóstico até o seguimento após o tratamento.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, por meio da análise dos estudos e das recomendações de diretrizes para o linfoma de Hodgkin, que os tratamentos utilizados podem ser considerados possíveis agressores no que se refere aos impactos na fertilidade masculina e feminina, dependendo dos medicamentos utilizados e das características individuais dos pacientes. Por isso, os agentes alquilantes destacam-se por apresentarem maior potencial gonadotóxico, enquanto as estratégias de preservação da fertilidade e o acompanhamento da função gonadal são importantes para reduzir os impactos reprodutivos citados ao longo da discussão e, assim, avaliar melhores possibilidades de recuperação após o tratamento. Dessa forma, destaca-se a relevância da oncofertilidade no cuidado aos pacientes diagnosticados com linfoma de Hodgkin, sendo necessário considerar novos estudos que apresentem perspectivas sobre a redução dos efeitos reprodutivos a longo prazo dos tratamentos convencionais e a atualização dos tratamentos inovadores.

## REFERÊNCIAS

AMIN, M. S. A. *et al. Effects of ABVD and BEACOPP regimens on fertility in young males with Hodgkin lymphoma. Clinical and Translational Oncology*, v. 23, n. 6, p. 1067-1077, 2021. DOI: 10.1007/s12094-020-02483-8.

BLACKHALL, F. H. *et al. Semen cryopreservation, utilisation and reproductive outcome in men treated for Hodgkin's disease. British Journal of Cancer*, v. 87, n. 4, p. 381-384, 2002.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

BORCHMANN, P. *et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. The Lancet*, v. 404, n. 10450, p. 341-352, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: linfoma de Hodgkin. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2026.

CHESON, B. D. *et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. Journal of Clinical Oncology*, v. 32, n. 27, p. 3059–3067, 2014.

COLMORN, L. B. *et al. Reproductive outcomes in women with Hodgkin's lymphoma in a Danish fertility preservation cohort. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, v. 105, n. 8, p. 1587-1596, 2026.

DIEHL, V. *et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. The New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 24, p. 2386-2395, 2003.

EICHENAUER, D. A. *et al. Hodgkin lymphoma: EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. HemaSphere,* v. 10, n. 6, e70422, 2026.

FERDINANDUS, J. *et al. Fertility in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma treated with BrECADD versus eBEACOPP: a secondary analysis of the multicentre, randomised, parallel, open-label, phase 3 HD21 trial. The Lancet Oncology*, v. 26, n. 8, p. 1081-1090, 2025.

GILLESSEN, S. *et al. Intensified treatment of patients with early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomized phase 3 study of the German Hodgkin Study Group (GHSG HD14). The Lancet Haematology,* v. 8, n. 4, p. e278-e288, 2021.

HAREL, S.; FERMÉ, C.; POIROT, C. *Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. Haematologica,* v. 96, n. 11, p. 1692-1699, 2011.

HERRERA, A. F. *et al. Nivolumab+AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma. The New England Journal of Medicine,* v. 391, n. 15, p. 1379-1389, 2024.

JOHNSON, P. *et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. The New England Journal of Medicine,* v. 374, n. 25, p. 2419-2429, 2016.

LI, Q. *et al. Fertility preservation in adult male patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Open*, v. 2024, n. 1, hoae006, 2024.

MACHET, A. *et al. Hodgkin lymphoma and female fertility: a multicenter study in women treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. Blood Advances,* v. 7, n. 15, p. 3978-3983, 2023.

MARTINS, D. P. *et al.* Visão geral do diagnóstico de linfoma em pacientes do sistema público de saúde brasileiro: análise de dados abertos para planejamento de saúde. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 40-48, 2020.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

MINOIA, C. *et al. Fertility preservation and monitoring in adult patients diagnosed with lymphoma: consensus-based practical recommendations by the Fondazione Italiana Linfomi & Società Italiana della Riproduzione Umana. Frontiers in Oncology*, v. 13, art. 1252433, 2023.

MOMOTOW, Jesko; BORCHMANN, Sven; EICHENAUER, Dennis A.; ENGERT, Andreas; SASSE, Stephanie. *Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. Journal of Clinical Medicine,* v. 10, n. 5, art. 1125, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10051125.

MOURA, Gabriel Acácio de; MONTEIRO, Paula Bruno. Cytotoxic Activity of Antineoplastic Agents on Fertility: A Systematic Review. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 42, n. 11, p. 759–768, 2020. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0040-1713911.

OZCAN, M. C.; SNEGOVSKIKH, V.; ADAMSON, G. D. Oocyte and embryo cryopreservation before gonadotoxic treatments: principles of safe ovarian stimulation, a systematic review. Women's Health, v. 18, p. 1-13, 2022.

POLICIANO, C. *et al.* Impact of ABVD chemotherapy on ovarian reserve after fertility preservation in reproductive-aged women with Hodgkin lymphoma. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, v. 37, n. 7, p. 1755-1761, 2020.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Fertility preservation in patients with medical indications: a committee opinion. Fertility and Sterility, v. 125, n. 2, p. 247-259, 2026.

RAMIREZ, T.; PAVONE, M. Exploring the frontiers of ovarian tissue cryopreservation: a review. Journal of Clinical Medicine, v. 13, n. 15, art. 4513, 2024.

ROTH-HOCHREUTENER, *Mareike et al. Hodgkin Lymphoma—The Effect of Chemotherapy on Gonadal Function and Fertility Is Strongly Related to Treatment Regimen, Age and Sex: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers, Basel*, v. 18, n. 3, p. 425, jan. 2026. DOI: 10.3390/cancers18030425. Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6694/18/3/425. Acesso em: 14 nov. 2026.

SANTARSIERI, A. *et al.* The *genomic and clinical consequences of replacing procarbazine with dacarbazine in escalated BEACOPP for Hodgkin lymphoma: a retrospective, observational study. The Lancet Oncology*, v. 26, n. 1, p. 98-109, 2025.

SASSE, S. *et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. Journal of Clinical Oncology,* v. 35, n. 18, p. 1999-2007, 2017.

SHANBHAG, Satish; AMBINDER, Richard. *Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. CA: A Cancer Journal for Clinicians*, [S. l.], v. 68, n. 2, p. 116–132, dez. 2017. DOI: 10.3322/caac.21438. Disponível em: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21438. Acesso em: 14 nov. 2026.

SIENIAWSKI, Michal *et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Blood,* [S. l.], v. 111, n. 1, p. 71–76, jan. 2008. DOI: 10.1182/blood-2007-02-073544. Disponível em: https://ashpublications.org/blood/article/111/1/71/26132. Acesso em: 14 nov. 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

SILVEIRA, Talita Maira Bueno da *et al. Hodgkin lymphoma in Brazil: trends in incidence and mortality over 4 decades. European Journal of Cancer Prevention,* v. 32, n. 4, p. 322-327, 1 jul. 2023. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000778.

SKAZNIK-WIKIEL, Malgorzata E. *et al. Fertility Preservation Options for Men and Women With Cancer. Reviews in Urology,* [S. l.], v. 17, n. 4, p. 211–219, 2015. PMCID: PMC4735667. PMID: 26839518. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4735667/. Acesso em: 14 nov. 2026.

SU, H. I. *et al. Fertility preservation in people with cancer: ASCO guideline update. Journal of Clinical Oncology,* v. 43, n. 12, p. 1488-1515, 2025.

SZYMAŃSKA, Katarzyna J.; TAN, Xiujuan; OKTAY, Kutluk. *Unraveling the mechanisms of chemotherapy-induced damage to human primordial follicle reserve: road to developing therapeutics for fertility preservation and reversing ovarian aging. Molecular Human Reproduction, Oxford*, v. 26, n. 8, p. 553–566, ago. 2020. DOI: 10.1093/molehr/gaaa043. Disponível em: https://academic.oup.com/molehr/article/26/8/553/5855545. Acesso em: 14 nov. 2026.

TALAIE, Amirreza; ALAEE, Sanaz; SABETIAN, Soudabeh; ZAL, Fatemeh; TAMADON, Amin. *Chemotherapy-induced infertility: mechanisms, risk factors, and fertility preservation strategies in cancer patients. JBRA Assisted Reproduction,* v. 30, n. 3, p. 609-627, 2025. DOI: https://doi.org/10.5935/1518-0557.20260014.

VAN DER KAAIJ, M. A. E. *et al. Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study. Human Reproduction,* v. 29, n. 3, p. 525-533, 2014.

VAN DER KAAIJ, M. A. E. *et al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. Haematologica*, v. 94, n. 12, p. 1691-1697, 2009.

VIVIANI, Simonetta *et al. Male and Female Fertility: Prevention and Monitoring Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Adult Survivors. A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. Cancers, Basel,* v. 13, n. 12, p. 2881, jun. 2021. DOI: 10.3390/cancers13122881. Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6694/13/12/2881. Acesso em: 14 nov. 2026.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.