

ARNALDO SCHIZZI CAMBIAGHI  
ROGERIO B. F. LEÃO

# ONCOFERTILIDADE

NA PRÁTICA MÉDICA

e-book

A preservação da fertilidade  
em pacientes com câncer

Direto  
ao assunto

# ONCOFERTILIDADE NA PRÁTICA MÉDICA

A preservação da fertilidade  
em pacientes com câncer

*“A coisa mais importante na vida é ter um filho.  
Não há nada mais especial que uma criança.”*

Dr. Robert G. Edwards

*Médico inglês recebeu o prêmio Nobel de Medicina em 2010. Revolucionou a medicina ao criar a técnica de fertilização in vitro. O primeiro nascimento do mundo foi de Louise Brown em 1978 na Inglaterra.*



Programa de atendimento médico gratuito do IPGO  
para congelamento de óvulos  
em mulheres com câncer.

[www.osfrutosdavid.com.br](http://www.osfrutosdavid.com.br)

Iniciativa do Centro de Reprodução Humana do IPGO



ARNALDO SCHIZZI CAMBIAGHI  
ROGERIO B. F. LEÃO

# ONCOFERTILIDADE NA PRÁTICA MÉDICA

A preservação da fertilidade  
em pacientes com câncer

**Direto  
ao assunto**

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta edição pode ser utilizada ou reproduzida em qualquer meio ou forma, seja mecânico, fotocópia, gravações, etc., nem sofrer apropriação ou ser estocada em sistema de banco de dados sem a expressa autorização da Editora LaVidapress.

Impresso no Brasil – Printed in Brazil

Ilustrações de capa – Erika Onodera – infografista  
Ilustrações do miolo – Julio Loureiro Leite e Cesar Godoy  
Projeto Gráfico – Cesar Godoy  
Roteiro e projeto final – Arnaldo Schizzi Cambiaghi  
Revisão de texto – Joana Marcondes  
Colaboração: Carmem Franco  
Impressão e acabamento: EGB – Editora Gráfica Bernardi Ltda.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

---

Cambiaghi, Arnaldo Schizzi  
Oncofertilidade na prática médica / Arnaldo Schizzi Cambiaghi. -- 1. ed. --  
São Paulo : Editora LaVidapress, 2014.

Bibliografia.  
ISBN 978-85-98127-22-4

1. Câncer - Pacientes 2. Câncer - Tratamento 3. Fertilidade humana  
4. Oncologia 5. Reprodução humana I. Título.

14-06008

CDD-618.17806  
NLM-WP 570

---

Índices para catálogo sistemático:

1. Oncofertilidade : Preservação da fertilidade  
em pacientes com câncer : Ginecologia :  
Medicina 618.17806

**LaVidapress**  
Assessoria de Comunicação e Editora  
Especializada em Medicina e Saúde

Editora LaVidapress  
R. Abilio Soares, 1.111 sala 07 – Paraíso  
Cep: 04005-004  
São Paulo – SP – Brasil  
editora@lavidapress.com.br  
Tel. (11) 3057-1796/3887-7764

Contato com o autor:  
saude@ipgo.com.br  
www.ipgo.com.br

# AGRADECIMENTOS

*Aos oncologistas, mastologistas, hematologistas, ginecologistas, urologistas e outros especialistas, por exercerem uma especialidade de responsabilidade e, juntos com os pacientes, serem a motivação deste projeto.*

*Às recepcionistas, enfermeiras e todos os funcionários do IPGO, sempre alertas e dedicados aos médicos e pacientes para que nada falte para um bom atendimento.*

*A todos os pacientes, por nos motivar todos os dias a sempre aumentar o conhecimento em prol da saúde do próximo e por isso tornar a nossa vida mais completa.*

*A Deus, que nos deu a alegria, a vontade e o dom de ajudar essas mulheres e esses casais na formação de uma família.*



# AUTORES

## ARNALDO SCHIZZI CAMBIAGHI

- Médico Ginecologista Obstetra;
- Atua nas áreas de Infertilidade conjugal, Reprodução Humana e Cirurgia;
- Endoscópica (Videolaparoscopia e videohisteroscopia);
- Diretor clínico do IPGO (Instituto Paulista de Ginecologia e Obstetrícia);
- Formado pela Faculdade de Ciências Médicas de Santa Casa de São Paulo;
- Residência em Ginecologia e Obstetrícia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;
- Título de Especialista pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (nº 96/97) – RQE nº 42074;
- Certificado de Atuação em Reprodução Assistida pela FEBRASGO ( Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia) –REGISTRO AMB : 182838 - RQE nº 42074-1;
- Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões – Ginecologia;
- Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Laparoscópica;
- Especialização em Videolaparoscopia, Histeroscopia e Laser na Catholic University of Leuven – Bélgica;
- Especialização (Avançada) em Videolaparoscopia a Laser no Institute for Reproductive Medicine – Annandale, Virgínia – USA;
- Pos Graduate Course – Advance Laparoscopic Surgery including Laser Endoscopy – AAGL – Chicago, Illinois, USA;
- Pos Graduate Course – Laparoscopic Hysterectomy, incluindo Retroperitoneal Dissection: Lymphnode dissection, the ureter, Retropubic Urethropexy & Appendectomy – AAGL – Chicago, Illinois, USA;
- Pos Graduate Course – “Surgical Approaches to Endometriosis” – AAGL 23rd Meeting, New York – New York USA;



- Membro da European Society of Human Reproduction and Embriology;
- Membro da The American Association of Gynecologic Laparoscopists;
- Membro da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana;
- Membro Efetivo da Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida;
- Membro da International Society Fertility Preservation Laboratory Training Program and Seminar in the are of auto Suture Surgical Staplers in General Surgery – USC – Norwalk Connecticut – USA;
- Prêmio Internacional – Troféu Best Video PRODUCTION “The Cambiaghi Fastener for Extracorporeal Suturing”- Secound International Gynecologic;
- Endoscopic Film Festival & Instrumentation; Exhibition – San Diego, California – USA.

## ROGERIO B. F. LEÃO

- Graduado pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP);
- Residente em Ginecologia e Obstetrícia, no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/ UNICAMP);
- Responsável Técnico pelo Laboratório de Reprodução Humana do CAISM/Unicamp;
- Especializado em Endoscopia Ginecológica, pelo Hospital Pérola Byington (São Paulo –SP) e em Infertilidade Conjugal, pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (São Paulo –SP);
- Mestre em Ciências Medicas pelo Departamento de Tocoginecologia da FCM / Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP);
- Especialista em Ginecologia e Obstetrícia – (TEGO n°0732 / 2004);
- Certificado de Atuação em Reprodução Assistida pela FEBRASGO ( Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia) –REGISTRO AMB : 182857;
- Medico da equipe do IPGO e Médico Assistente na área de Ginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/ UNICAMP).

# PROFISSIONAIS QUE COLABORARAM PARA ESTA EDIÇÃO

## *Dra. Paula Bortolai Martins Araújo*

- Médica da equipe do IPGO.
- Graduada na Faculdade de Medicina do ABC 2001-2006.
- Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia na Faculdade de Medicina do ABC (2006-2010).
- Título de Especialista pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia em 2010.
- Especialização na área de Reprodução Humana no Instituto Ideia Fértil (2010-2012).
- Especialista em Ginecologia, Obstetrícia e Reprodução Humana.

## *Dra Luciene Kanashiro Tsukuda*

- Médica formada pela Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto;
- Especialista em Ultrassonografia Geral e Doppler em Ginecologia e Obstetrícia;
- Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia;
- Médica do IPGO especialista em ultrassom;

### *Débora de Souza Rosa - Nutricionista*

- Nutricionista do IPGO
- Formada pela Universidade de Mogi das Cruzes (2003), pós-graduada pelo Centro Universitário São Camilo (2006) e Universidade Gama Filho – São Paulo (2010) em Nutrição Clínica e Nutrição Materno Infantil respectivamente.
- Curso de Gastronomia Natural pela Sydney Cooking School em Sydney- Austrália (fev/2014).
- Proprietária da Nutriterapia – Assessoria Nutricional Materno Infantil e Familiar
- Co-autora do livro Fertilidade e Alimentação, em conjunto com Dr. Arnaldo Schizzi Cambiaghi
- Autora do blog Nutriterapias.

### *Patrícia Figueiredo do Nascimento - Embriologista*

- Graduada em Biomedicina pela Universidade Metodista de São Paulo com Habilitação em Reprodução Humana pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).
- Especialização na área de Reprodução Assistida pela Faculdade Nossa Cidade e Projeto Alfa.
- Embriologista do IPGO.

### *Dr. Dalmo de Barros e Silva - Urologista*

- Urologista/Andrologista do IPGO.
- Urologista pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Residente em Cirurgia Geral no Departamento de Cirurgia da Santa Casa de São Paulo.
- Atuação em: Infertilidade Masculina- Disciplina de Urologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, Reprodução Humana no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Santa Casa de São Paulo e participação no Curso de Ultrassonografia em Urologia- Centro de Treinamento em Ultrassonografia de São Paulo (Cetrus).

- Especialista em Urologia pelo CNRM/MEC.
- Urologista do Hospital Santa Isabel.
- Membro da equipe de Urologia da Dix Amico.

### *Dra. Juliana Cuzzi - Geneticista*

- Graduação em Ciências Biológicas Modalidade Médica pela UNESP, Botucatu (2000), mestrado em Genética pela Universidade de São Paulo - USP (2004) e doutorado também em Genética pelo Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.
- Doutorado USP (2008). em parceria com as Universidades de Toronto - Princess Margareth Hospital, Toronto, Canadá (2004 e 2005) e Autônoma de Barcelona, Bellaterra, Espanha (2007 e 2008). Possui experiência na área de Genética Humana e Médica, com ênfase em Citogenética-Molecular aplicada ao Diagnóstico Genético Pré-Implantacional (PGD), tendo como tema de sua tese de doutorado a aplicabilidade da Hibridação Genômica Comparativa (CGH) no PGD.
- Gerente de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico da Genesis Genetics Brasil na qual além de se responsabilizar pela inserção de novas metodologias diagnósticas também presta atendimento aos casais inférteis que buscam o PGD.

### *Eliane Gasparini Rovigatti - Psicóloga*

- Psicóloga do IPGO.
- Doutora e Mestre em Psicologia Clínica – PUCCAMP.
- Psicóloga visitante do Departamento de Psicologia em Saúde Mental aplicada à Reprodução Assistida da Universidade de Yale-EUA.
- Especialista em Assessoria Psicológica em Saúde Reprodutiva – UNICAMP.

*Dra Beatriz Pássaro Bísaro*

- Formada em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas de Santos.
- Residência médica em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital e Maternidade Leonor Mendes de Barros.
- Especialista em Reprodução Humana no Centro de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP.
- Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).
- Médica do Corpo Clínico do IPGO.

# REFLEXÕES DO IPGO

*Preservar a fertilidade é fundamental.  
Ser médico de reprodução humana é um privilégio.*

O sentimento de procriação é milenar. A humanidade quer se perpetuar e o instinto de reprodução é inato. Os seres humanos que não conseguem gerar filhos acabam, muitas vezes, tornando-se infelizes, inconformados e frustrados.

A procriação deve ser um direito de todos e é reconhecida na Declaração Universal dos Direitos do Homem (*Resolução da III Sessão Ordinária da Assembleia Geral das Nações Unidas, aprovada em Paris em 10 de Dezembro de 1978*). Nesta Declaração, destaca-se que, além da igualdade e da dignidade, o ser humano tem direito de fundar uma família (*Declaração Universal dos Direitos do Homem, artigos III, VII e XVI,1*)

Preservar a fertilidade é fundamental; cuidar dela e cultivá-la, também. Devemos estar atentos com atitudes simples como evitar os maus hábitos, ter uma dieta saudável e evitar doenças sexualmente transmissíveis, além de estar atento ao histórico familiar de menopausa precoce ou doenças cromossômicas. Assim se preserva a fertilidade: preocupando-se com ela.

Só quem convive com estas mulheres ou casais percebe a importância e a magia de uma gravidez que se inicia com a frase que nós, médicos da reprodução, dizemos: -“Parabéns, você está grávida”. E isto vale também para as enfermeiras, recepcionistas da clínica e todos aqueles que estão envolvidos no tratamento. Quando começam a realizar os primeiros exames de ultrassom, escutar batimento cardíaco do bebê, sentir os primeiros movimentos fetais e todos outros sinais sintomas relacionados a gestação, é só felicidade.

A gestação é uma fase alegre, um momento mágico da vida de uma pessoa. Mesmo com enjoos, ganho de peso e possíveis dores, a expectativa do que está por vir supera qualquer uma destas sensações.

### *Mas não é sempre assim...*

Apesar de me sentir realizado por presenciar tantos momentos de felicidade e resultados positivos no tratamento de cada paciente, infelizmente também há casos de insucesso na primeira tentativa, gerando ao contrário da realização, um sentimento de angústia e frustração. Sentimentos esses que também estão presentes em situações mais delicadas como a de mulheres em idade reprodutiva que nos procuram devido ao diagnóstico prévio de câncer e estão preocupadas em preservar sua fertilidade, uma vez que o tratamento para a cura da doença pode comprometer sua capacidade de reprodução.

A expressão de preocupação e ansiedade no rosto destas pacientes e seus familiares é comovente. Procuo entender o tratamento indicado pelo oncologista e explico as possibilidades de preservação da fertilidade. Não é uma tarefa fácil, pois apesar de querer dar esperança da procriação, a mente dessas pacientes já está conturbada devido ao peso de sua doença oncológica, e a mudança que sua vida terá a partir deste diagnóstico. Esses pacientes lidam com uma doença com risco de vida, passam pelo choque, a angústia do diagnóstico e ainda enfrentam a possibilidade da infertilidade permanente, que muitas vezes pesa mais que o próprio risco de vida, o que pode ser observado pela frase comum a muitas pacientes e publicada em uma importante e respeitada revista médica : *“I didn’t cry when I found out I had cancer, I cried when I found out it could affect my fertility”*, traduzida para o português: **“Eu não chorei quando descobri que tinha câncer, eu chorei quando descobri que o tratamento desta doença poderia afetar minha fertilidade.”** (*American Cancer Society. CA Cancer J Clinic 2006;56(5):251-3*)

E foi assim que nasceu este livro. **“Oncofertilidade na prática médica – guia de preservação da fertilidade para pacientes com câncer – Direto ao assunto”**, inspirado nessas mulheres e homens., crianças, adolescentes e adultos que mesmo numa fase difícil de suas vidas , ainda possam manter a esperança e desejo de reproduzirem.

Arnaldo Schizzi Cambiaghi

# SUMÁRIO

Agradecimentos .....	5
Autores .....	7
Profissionais que colaboraram para esta edição .....	9
Reflexões do IPGO .....	13
1. Preservação da fertilidade em pacientes com câncer .....	17
2. Oncofertilidade .....	23
3. Os efeitos dos tratamentos oncológicos na fertilidade do homem .	31
4. Os efeitos dos tratamentos oncológicos na fertilidade da mulher...	45
5. O impacto psicológico da possibilidade da perda da fertilidade em indivíduos com câncer .....	63
6. Avaliação da fertilidade antes e depois do tratamento oncológico ....	71
7. Cirurgias conservadoras para preservar a fertilidade.....	81
8. Opções de preservação da fertilidade no homem .....	89
9. Opções de preservação da fertilidade na mulher .....	103
10. Criopreservação de oócitos e embriões .....	119
11. Criopreservação de tecido ovariano .....	149
12. Estratégias para escolher a melhor técnica de preservação da fertilidade .....	161
13. Alternativas quando não foi possível a preservação da fertilidade .....	177
14. Perspectivas futuras de preservação da fertilidade.....	191
15. Gravidez após o câncer.....	201
Referências bibliográficas.....	211
Índice remissivo .....	241
Outros livros publicados pelo IPGO.....	251
Quem somos.....	255





## PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER

O diagnóstico de câncer é considerado um dos mais sofridos na vida de uma pessoa. Entretanto, se por um lado essa realidade causa pânico ao se pensar no futuro que vem pela frente, a posterior notícia de que os tratamentos para este mal estão cada vez mais eficazes pode trazer algum conforto. Uma das mais importantes considerações ao se determinar qual será o tipo de tratamento a que o paciente será submetido, principalmente para as crianças antes da puberdade, os adolescentes e homens e mulheres jovens que não têm filhos e ainda os desejam ter, é: qual será o prejuízo da fertilidade após a recuperação?

Com o aumento da detecção precoce da doença, estima-se que, em um futuro próximo, pelo menos um em cada 250 adultos será sobrevivente de tratamentos de câncer, pois a radioterapia e a quimioterapia, em conjunto com cirurgias, podem curar até 90%. Muitas pacientes mulheres se encontram em idade fértil e desejam prole, o que torna a responsabilidade do médico oncologista ainda maior, pois não estar atento a esse detalhe tão importante, numa época em que existem várias opções para preservar a fertilidade, poderá reservar um futuro muito frustrante para elas. O tratamento do câncer é historicamente focado na erradicação da doença, e muitas vezes não leva em conta a fertilidade da paciente.

O tratamento oncológico pode afetar temporariamente ou ter um efeito devastador na fertilidade, seja pela remoção dos órgãos reprodutivos ou por ação de drogas citotóxicas e radioterapia sobre a função ovariana, levando à falência ovariana, menopausa precoce ou a outros problemas relacionados à reprodução. Para os homens, os tratamentos podem levar a danos semelhantes nos testículos, interferindo na produ-

ção de espermatozoides e secreção de testosterona. O grau e a persistência desse dano dependem da dose, do local primário de irradiação e da idade do paciente. Em geral, as gônadas são relativamente resistentes aos efeitos da quimioterapia antes do início da puberdade em ambos os sexos, mas após esse período são muito sensíveis, tanto à quimioterapia como à radioterapia, e mais ainda à medida que envelhecem. Mulheres mais jovens, com menos de 25 anos, podem suportar melhor esses efeitos, porque seus ovários têm uma maior reserva ovariana que as mulheres mais velhas. Entretanto, mesmo se sua função ovariana permanecer aparentemente intacta após o tratamento (ciclos normais), a fertilidade pode ter diminuído e elas têm um risco de menopausa precoce. Os testículos também são muito sensíveis após a puberdade, havendo prejuízo da produção de espermatozoides após os tratamentos oncológicos. Apesar de poder ocorrer, a diminuição da produção hormonal e função sexual não costuma ser afetada nos homens.

Quanto à radioterapia, além de possível lesão às gônadas, quando for diretamente no útero, também pode causar danos ao tecido endometrial, musculatura lisa e vascularização sanguínea uterina, aumentando o risco de infertilidade, abortos espontâneos e restrições de crescimento em gestações futuras. O diagnóstico do câncer ocorre em pacientes cada vez mais jovens e em estados mais precoces. Essas pacientes lidam com uma doença com risco de vida, passam pelo choque, a angústia do diagnóstico e ainda enfrentam a possibilidade da infertilidade permanente, que muitas vezes pesa mais que o próprio risco de vida.

Assim, é importante que tanto os médicos que cuidam dessas pacientes como elas próprias conheçam os danos ao sistema reprodutor que podem ser causados pelos tratamentos oncológicos, assim como as opções atuais, potenciais e futuras para a preservação da fertilidade.

Os tratamentos oncológicos normalmente envolvem quimioterapia e radioterapia, que podem impactar ou até destruir a capacidade reprodutiva dos pacientes. Entre os quimioterápicos mais gonadotóxicos estão os agentes alquilantes, principalmente a procarbazina e ciclofosfamida (Quadro 1-1). Além do tipo de quimioterapia, a dose também interfere no risco de infertilidade.

**QUADRO 1-1. GONADOTOXICIDADE DOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS**

ALTO RISCO	MÉDIO RISCO	BAIXO RISCO
<b>Alquilantes</b>	<b>Alquilantes</b>	<b>Alquilantes</b>
<b>Mostardas Nitrogenadas:</b> Ciclofosfamida Clormetina (Mecloretamina) Ifosfamida Melfalano Clorambucil	<b>Complexos de Platina:</b> Carboplatina Cisplatina	Dacarbazina
		<b>Antibióticos Antitumorais</b>
	Carmustina	Actinomicina D
	Lomustina	Bleomicina
Procarbazina	<b>Antibióticos Antitumorais</b>	<b>Antimitóticos</b>
Bussulfano	<b>Antraciclinas:</b> Doxorrubicina (Adriamicina®)	Alcaloides da vinca: Vimblastina Vincristina
	<b>Antimitóticos</b>	
	Citarabina	<b>Antimetabólitos</b>
		Metotrexato
		5-Fluorouracil
		Mercaptopurina

*Wallace WH et al. Lancet Oncol. 2005 Apr;6(4):209-18.*

A radioterapia também tem risco de infertilidade proporcional à dose de radiação. Importante também qual área será irradiada. Se as gônadas não estão no campo irradiado, o risco é muito menor, mas ainda não é nulo pela radiação dispersa de áreas adjacentes. No Quadro 1-2, listamos os tumores mais frequentes na infância e adolescência, com o potencial risco de gonatotoxicidade de seu tratamento, de um modo geral.

A estratégia escolhida para cuidar da fertilidade será influenciada por vários fatores, como:

- tipo, localização e estágio do câncer;
- tipo, dose e número de ciclos de quimioterapia;
- quantidade de radioterapia aplicada;
- idade;
- reserva ovariana das pacientes;
- estado civil (ou se possui parceiro);
- aceitação de espermatozoides ou óvulos doados;

- aceitação de congelar embriões;
- possibilidade de pagar por esses serviços.

### QUADRO 1-2. RISCO DE INFERTILIDADE APÓS TRATAMENTO DE TUMORES COMUNS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

ALTO RISCO (> 80%)	MÉDIO RISCO	BAIXO RISCO (< 20%)
Irradiação de corpo inteiro	Tumor cerebral com radioterapia crânio-espinhal ou irradiação craniana > 24 Gy	Tumor cerebral tratado só com cirurgia ou irradiação craniana < 24 Gy
Irradiação pélvica ou testicular	Neuroblastoma	Tumor de células germinativas com preservação da gônada e sem radioterapia
Quimioterapia para Transplante de medula óssea	Linfoma Não-Hodgkin	Leucemia Linfóide Aguda
Linfoma de Hodgkin (esquemas com alquilantes)	Linfoma de Hodgkin (esquemas alternativos)	Leucemia Mieloide Aguda
Sarcoma de partes moles: estágio IV	Sarcoma de partes moles: estágios II-III	Sarcoma de partes moles: estágio I
Sarcoma de Ewing metastático	Sarcoma de Ewing não metastático	Tumor de Wilms
	Osteossarcoma	Retinoblastoma
	Hepatoblastoma	

*\*câncer de tireoide é considerado risco praticamente nulo*

*Wallace WH et al. Lancet Oncol. 2005 Apr;6(4):209-18.*

Os profissionais da saúde, principalmente os oncologistas, mastologistas, hematologistas, ginecologistas e urologistas, devem orientar seus pacientes que serão submetidos a tratamentos oncológicos sobre a eventual interferência na perda da fertilidade e da importância da sua preservação. Entretanto, nem todas as clínicas oncológicas se preocupam com isso. Pesquisas recentes têm sugerido que mais de 50% dos doentes oncológicos adultos em idade fértil não receberam uma orientação adequada sobre as suas opções de preservação da fertilidade antes de tratamentos contra o câncer, e menos de 35% das mulheres lembram de ter discutido os riscos de infertilidade antes do tratamento do câncer. Publicações demonstram ainda que alguns oncologistas não informam nem indicam seus pacientes a especialistas para que saibam mais sobre estas técnicas, e que poucos sabem sobre o impacto emocional da infertilidade nos indivíduos. Na preservação da fertilidade do homem, con-

sidera-se que o congelamento de sêmen é um fator emocional positivo no tratamento das neoplasias, mesmo que no futuro não seja utilizado. Entretanto, algumas clínicas de oncologia se preocupam muito com os efeitos colaterais imediatos dos agentes alquilantes, mas se esquecem das possibilidades e técnicas de preservação da fertilidade.

Assim, o objetivo deste livro é ajudar os profissionais que lidam com estes pacientes a identificar aqueles que podem ser beneficiados pelas técnicas de preservação da fertilidade. Os pacientes devem ser orientados sobre os benefícios de cada uma delas, e também os riscos, e entender qual a que melhor se adapta a cada situação. Os oncologistas devem ter um conhecimento mínimo das técnicas de preservação da fertilidade e contato com centro especializado para maiores informações. Na mulher, por exemplo, a criopreservação do tecido ovariano pode ser uma alternativa adequada para aquelas que não podem adiar o tratamento oncológico ou nos casos em que não podem ser submetidas à estimulação dos ovários. Ao discutir alternativas, tais como a criopreservação ovariana e as limitações dos resultados, não se deve dar falsas esperanças sobre o futuro sucesso do método. Os pacientes devem estar cientes das opções já estabelecidas e das ainda experimentais, para que possam escolher o método que melhor se adapte às suas necessidades médicas e de valores pessoais.



## ONCOFERTILIDADE

### O QUE É ONCOFERTILIDADE?

Oncofertilidade é uma nova área médica que une uma equipe multidisciplinar com as especialidades de oncologia e reprodução humana, urologia, cirurgia videolaparoscópica, psicologia e genética, com o propósito de maximizar o potencial reprodutivo futuro de pacientes que vão se tratar do câncer e aqueles que já se curaram desse mal. Baseado na eficácia dos métodos de preservação da fertilidade, criou-se um movimento mundial para que os recursos dessa preservação estejam disponíveis para os pacientes com câncer: a **ONCOFERTILIDADE**. Como as técnicas de preservação da fertilidade evoluem rapidamente, é fundamental avaliar as diretrizes atuais, a fim de oferecer opções mais adequadas especificamente a cada caso, sua relação risco-benefício, além de considerar os valores morais do paciente.

Felizmente, existem múltiplas opções de tratamentos para maximizar o potencial de fertilidade futura. Uma consulta com o médico especialista em reprodução humana deve ser agendada logo após o diagnóstico do câncer, antes de submeter-se à quimioterapia ou radioterapia, uma vez que, tendo iniciado o tratamento citotóxico, limita-se muito as técnicas possíveis de preservação da fertilidade. Congelar oócitos e sêmen, por exemplo, já não seria possível, pois estes gametas estarão afetados pelo efeito do tratamento (Capítulo 12). O ideal é que o paciente seja encaminhado antes mesmo da cirurgia, para uma melhor programação, uma vez que algumas técnicas, como criopreservação de oócitos, necessitam um tempo de estímulo aos ovários, antes que os oócitos sejam coletados. Se é possível fazer mais de um ciclo de coleta, a paciente terá mais oócitos criopreservados e, com isso, mais chance de gravidez futura.



Estes procedimentos são realizados pelo especialista em reprodução humana para, posteriormente, após a cura da doença, obter-se a gravidez. Não existe um tempo limite para o material permanecer congelado, portanto, pode-se aguardar até todo o tratamento oncológico ser realizado. É muito importante o diálogo entre o oncologista e o médico de reprodução humana, para avaliar o melhor momento a se tentar a gravidez.

## O PAPEL DO ONCOLOGISTA

O oncologista tem papel fundamental na preservação da fertilidade de pacientes com câncer, uma vez que a maioria dos pacientes não tem conhecimento dos danos que os tratamentos oncológicos podem causar a sua fertilidade ou das alternativas de preservá-la. Assim, sempre que o diagnóstico do câncer é feito e o tratamento é planejado, os riscos à fertilidade devem ser expostos ao paciente e este deve ser questionado sobre o interesse em uma gravidez futura. É dever ético do oncologista dar esse tipo de orientação; e é muito importante sempre documentar o que foi discutido, para não ser acusado, no futuro, de não ter alertado o paciente sobre a possibilidade de infertilidade ou das opções de preservar a fertilidade.

Caso o paciente deseje, deve ser encaminhado para preservação da fertilidade. No homem, pode-se procurar um banco de sêmen e deve ser avaliado por um urologista (ou centro de reprodução), para orientar quantas amostras deve colher, qual a chance de sucesso no futuro e, se necessário, sugerir métodos alternativos de coleta.

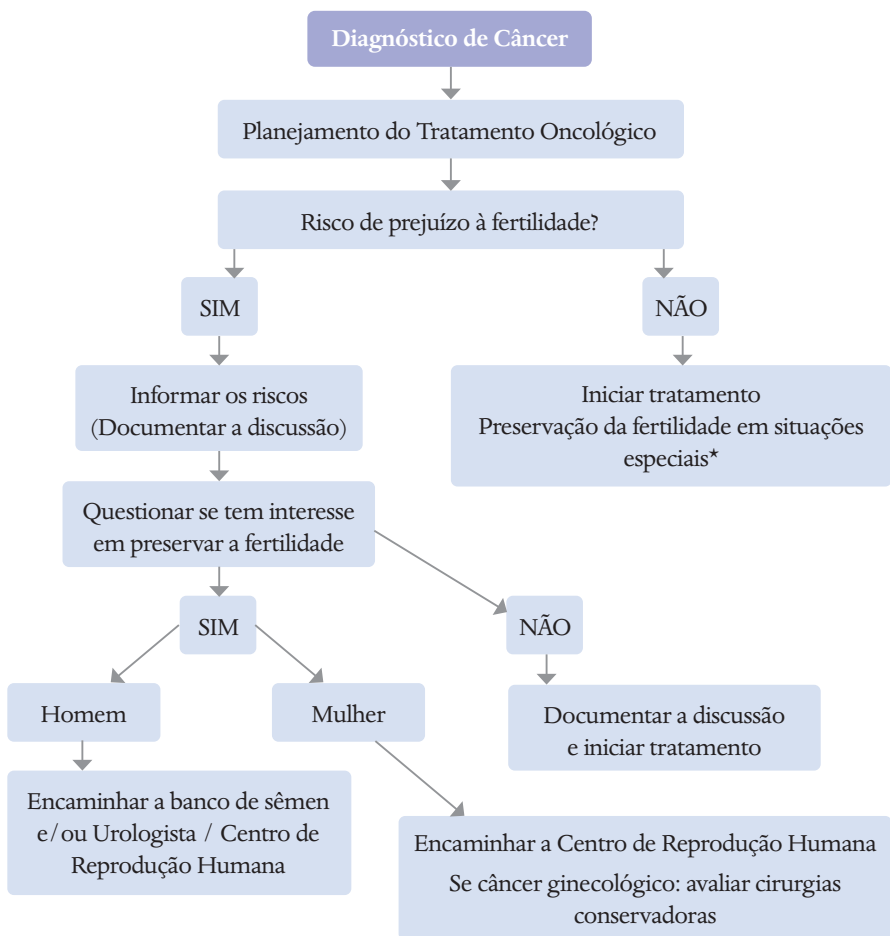
No caso da mulher, o oncologista deve encaminhar a um centro de reprodução humana para técnicas de criopreservação de oócitos ou tecido ovariano. Nos tumores ginecológicos, deve-se, ainda, priorizar cirurgias conservadoras que preservem a fertilidade, quando possível.

É muito importante que o oncologista dê o maior número de informações ao especialista em reprodução, como contraindicações a procedimentos cirúrgicos, tempo que pode aguardar para iniciar a quimioterapia, restrições a tratamentos hormonais (em tumores hormônio-dependentes) e risco de gonadotoxicidade com o tratamento.

No caso do paciente não desejar a preservação da fertilidade, isso deve ser bem documentado e o tratamento oncológico pode ser iniciado de imediato. No caso de tratamentos sem potencial gonadotóxicos, o desejo futuro

de gravidez também deve ser questionado, uma vez que o tratamento oncológico pode demorar e deve-se aguardar um tempo até que se possa tentar a gravidez. Em mulheres com idade avançada, por exemplo, esse tempo de espera pode ser crucial para acabar com suas chances de gravidez e, portanto, pode-se pensar em utilizar técnicas de preservação da fertilidade ainda que o tratamento não seja de risco (Quadro 2-1).

QUADRO 2.1. CONDUTA DO ONCOLOGISTA FRENTE À PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE



\*pacientes que desejam filho, já tem idade avançada e o tratamento oncológico vai atrasar o tempo para poder engravidar, comprometendo a chance de gravidez

## O PAPEL DO ESPECIALISTA EM REPRODUÇÃO HUMANA

O especialista em reprodução, ao receber o paciente oncológico, deve estar atento a algumas peculiaridades deste grupo de pacientes. Existem basicamente dois tipos de pacientes oncológicos que buscam a clínica de reprodução: os que acabaram de receber o diagnóstico de câncer e desejam técnicas de preservação da fertilidade; e os que sobreviveram ao câncer e querem tentar um filho. Os últimos podem ter preservado a fertilidade e querem usar seu material congelado ou não o fizeram, tiveram a fertilidade afetada pelo tratamento e agora estão com dificuldades de engravidar.

As necessidades destes pacientes são distintas daqueles pacientes que procuram tratamento por infertilidade por outras razões, que devem ser levadas em conta durante o tratamento:

### *Os pacientes estão enfrentando uma situação de risco de vida*

O diagnóstico de câncer traz grande choque e stress emocional (Capítulo 5). Lidar com este diagnóstico e a possibilidade de perda da fertilidade é muito traumático e exige muita sensibilidade do profissional. O paciente terá que tomar decisões rápidas em um momento de tensão que, às vezes, dificulta de ver as coisas com clareza. Muitos estão tão preocupados em se curar que não conseguem pensar a longo prazo, outros estão revoltados ou deprimidos. Suporte psicológico pode ser necessário.

### *A janela de oportunidade é pequena*

Após o diagnóstico de câncer, há um pequeno período em que o paciente pode ser submetido às técnicas de preservação da fertilidade. O tempo é fator muito importante. Muitos têm um hiato de duas a seis semanas entre a cirurgia e a quimioterapia adjuvante, e esse tempo tem que ser aproveitado ao máximo. Alguns têm menos tempo e não têm condições de ser submetidos aos procedimentos padrão, como criopreservação de oócitos. Todas as técnicas possíveis devem ser expostas e a

decisão do paciente não pode demorar. Alguns tratamentos têm que ter adaptações para esta situação de urgência, como iniciar um ciclo de estimulação ovariana para coleta de oócitos em qualquer fase do ciclo, ao invés do protocolo padrão (no início do ciclo menstrual). Essencial o diálogo entre oncologista e a clínica de reprodução, para que se possa decidir o que é possível no tempo disponível.

### *O paciente deve saber as chances reais de gravidez futura com as possíveis técnicas*

As técnicas de preservação devem ser muito explicadas ao paciente, inclusive deixando claro as possibilidades de sucesso no futuro. O paciente não pode criar ilusões de que se for submetido a técnicas de preservação da fertilidade, terá a garantia de uma gestação futura, mesmo aquelas já bem estabelecidas na prática médica. Técnicas experimentais podem também ser oferecidas, mesmo que no momento atual ainda não se tenha possibilidade de uso (como criopreservação de tecido testicular), mas o paciente (ou os familiares) devem estar bem cientes das limitações do método.

### *Consentimento informado é muito importante*

O paciente deve receber todas as informações, optar por uma técnica de preservação da fertilidade e sempre assinar um consentimento informado, onde fica claro que entendeu as implicações dos procedimentos, chances de sucesso e, se ainda experimental, que este não é um procedimento padrão. No caso de crianças, os pais devem assinar estes termos. Além disso, qualquer paciente que criopreserve gametas, deve deixar documentado o possível uso futuro por outras pessoas, no caso de morte. Nos pacientes com câncer, onde existe uma real possibilidade de morte, isto deve ser muito bem pensado e assinado.

### *As condições médicas do paciente devem ser levadas em conta*

O especialista em reprodução deve estar atento a possíveis restrições médicas que o paciente pode apresentar. Por exemplo, tumores hormônio-dependentes. Neste caso, ao optar-se por criopreservação de oócitos, que envolve estimulação ovariana, deve adequar-se a esquemas que não elevem muito os hormônios. Por outro lado, ao optar por procedimentos cirúrgicos, deve-se avaliar se o paciente têm condições clínicas para ser submetido. Para tudo isso, novamente é importante o diálogo com o oncologista. O mesmo vale quando, após o tratamento, a paciente deseja engravidar. É essencial que o oncologista informe se a paciente está liberada para tentar uma gravidez e as possibilidades de suspensão ou troca de medicamentos, caso não possa manter os que faz uso, durante a gravidez.

### *Deve-se minimizar as chances de complicações com o tratamento*

Os pacientes oncológicos podem já estar muito debilitados e expô-los a um risco elevado pode ser muito grave. Assim, ao preservar a fertilidade, deve-se estar muito atento em executar os procedimentos da forma mais segura possível. Além do risco das complicações se agravarem nestes pacientes, intercorrências, como por exemplo, a síndrome de hiperestimulação ovariana (Capítulo 10), podem atrasar o tratamento oncológico, o que pode ser de enorme prejuízo ao paciente.

### *Há um número limitado de tentativas*

Muitas vezes, a paciente tem a chance de ser submetida somente uma vez a procedimentos como coleta de oócitos. Caso o tratamento seja aquém do esperado, pode acabar com as chances da paciente. Assim, antes de iniciar um tratamento, deve-se avaliar muito bem a paciente e programar o protocolo mais adequado, com menor risco de cancelamento e máxima chance de sucesso.

No caso de pacientes que procuram a clínica de reprodução após o tratamento oncológico ter causado falência testicular ou ovariana, mas

que congelaram seus gametas, é muito importante levar em conta que aquele estoque guardado é a única possibilidade do paciente ter filhos com seu material genético. Isso deve pesar na hora de escolher o melhor método. Por exemplo, alguns homens que congelaram sêmen vêm à clínica desejando utilizá-lo para inseminação intrauterina, procedimento mais simples e mais barato que a fertilização *in vitro*. Entretanto, deve-se levar em conta que se o número de amostras for muito pequeno, vale mais a pena usá-las em um procedimento com maior chance de dar certo. O mesmo raciocínio vale para a mulher, que nem sempre terá uma segunda chance, caso não dê certo a primeira tentativa. Devemos, portanto, tentar maximizar a chance de dar certo, avaliando muito bem a paciente anteriormente e associando ao tratamento tudo o que for possível para aumentar a chance de sucesso.

## CONTATO DIRETO COM ONCOLOGISTA É ESSENCIAL

Por todas estas razões apontadas, o especialista em reprodução deve ter contato direto com o oncologista, para que ambos, juntamente com a paciente, decidam as melhores estratégias de preservação antes do tratamento, e planejem juntos o melhor momento de engravidar.



## OS EFEITOS DOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS NA FERTILIDADE DO HOMEM

O câncer no homem por si só pode estar relacionado com baixa quantidade de espermatozoides, como já foi demonstrado em pacientes com linfoma de Hodgkin e tumor testicular. Entretanto, o maior risco que o câncer causa à fertilidade se deve ao seu tratamento. Radioterapia e quimioterapia podem alterar a quantidade e a qualidade do sêmen, além de causar danos ao DNA do espermatozoide, levando a graus variáveis de infertilidade. Algumas vezes, este dano pode ser tão grave, que provoca uma falência testicular completa.

O risco de dano ao testículo vai depender de alguns fatores:

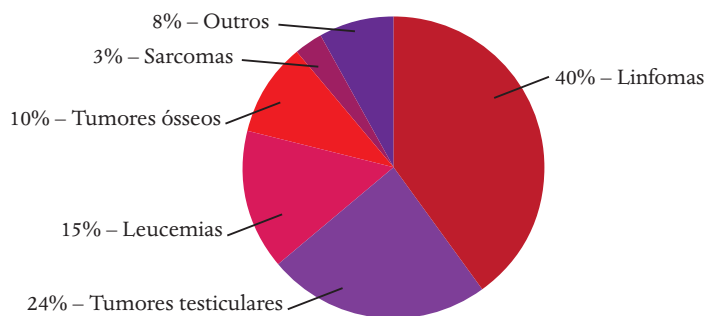
- tipo e dose da droga (Quadro 3-2 e Capítulo1);
- local e dose da radioterapia (Quadro 3-3 e Quadro 3-4);
- *status* puberal na época do tratamento (se já teve puberdade, o risco é maior);
- a fertilidade pré-tratamento. Se já apresentava alteração seminal prévia, há risco maior de azoospermia (ausência de espermatozoides no ejaculado);

Além da quimio e radioterapia, o tratamento cirúrgico também pode causar infertilidade se levar à extração dos órgãos reprodutivos ou levar a lesões nervosas que dificultam a ejaculação/ereção (ex: câncer de próstata).

Entre os cânceres mais comuns em pacientes que procuraram preservar sua fertilidade estão: câncer testicular, linfomas e leucemias, que estão entre os mais frequentes em crianças e adultos jovens (Quadro 3-1).



### QUADRO 3-1. TUMORES MAIS FREQUENTES ENTRE ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS QUE CRIOPRESERVARAM SÊMEN ANTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO



*\*Daudin M. Fertil Steril. 2015 Feb;103(2):478-86.e1.*

## FUNÇÃO TESTICULAR

A espermatogênese é o processo no qual ocorre a formação dos espermatozoides. Inicia-se na puberdade e, diferente da mulher, que já nasce com todo seu estoque de oócitos, que não se renova, o homem mantém a produção de espermatozoides por toda a vida. A espermatogênese tem duração de cerca de 64-74 dias; portanto, o espermatozoide ejaculado num determinado momento iniciou sua formação 2-3 meses antes. Desse modo, lesão das espermatogônias só se refletirá no espermiograma após esse período. A espermatogênese ocorre nos túbulos seminíferos dos testículos e divide-se em quatro fases: Multiplicação, Crescimento, Maturação e Diferenciação ou Espermiogênese (Figura 3-1).

**Período germinativo (Multiplicação):** as células primordiais dos testículos (espermatogônias) diploides, localizadas na periferia dos tubos seminíferos, multiplicam-se por mitoses sucessivas, aumentando de número e garantindo a sua contínua substituição. Esse processo se inicia na vida intrauterina, intensifica-se na puberdade e se mantém por toda a vida.

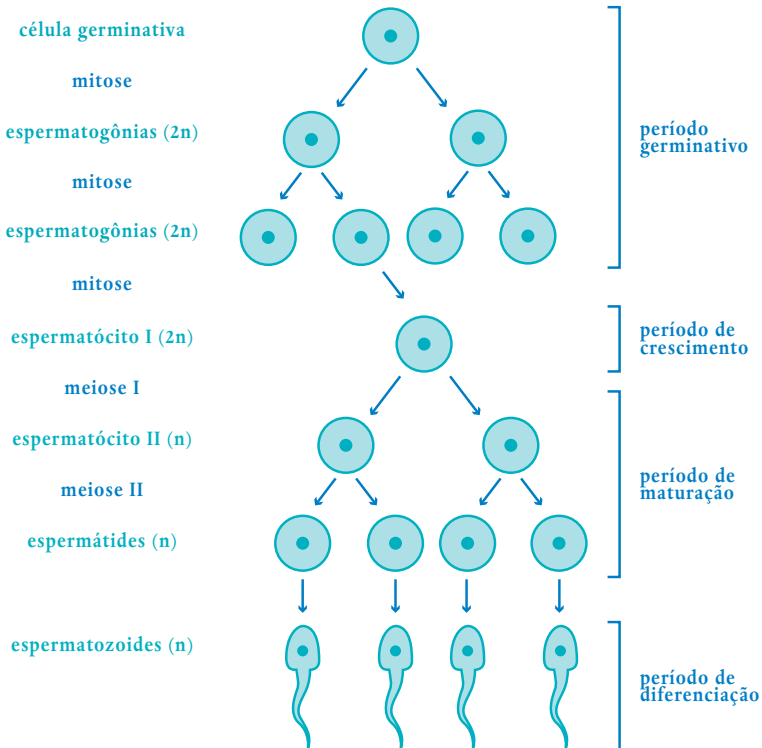
**Crescimento:** algumas espermatogônias sofrem o processo de crescimento, pelo qual aumentam ligeiramente de volume, dando origem aos espermatócitos primários (ou espermatócitos I), também diploides.

**Maturação:** corresponde ao período de ocorrência da meiose. Depois da primeira divisão meiótica, cada espermatócito I origina dois esperma-

tócitos secundários (ou espermatócitos II). Como resultam da primeira divisão da meiose, já são haploides, mas com os cromossomos duplicados. Com a ocorrência da segunda divisão meiótica, os dois espermatócitos de segunda ordem originam quatro células haploides (espermátides).

**Espermiogênese (ou Diferenciação):** é o processo em que as espermátides se transformam em espermatozoides, perdendo quase todo o citoplasma e formando, na extremidade anterior, o acrossoma (que contém enzimas com a função de perfurar a membrana do oócito) e, na extremidade posterior, o flagelo.

FIGURA 3-1. ESPERMATOGÊNESE



O testículo apresenta além das células germinativas, células somáticas (Sertoli, Leydig e peritubular mioide). A formação dos espermatozoides é estimulada pelos hormônios gonadotrópicos LH e FSH, secretados pela hipófise, sob estímulo do GnRH do hipotálamo. O FSH estimula

a espermatogênese. O LH estimula as células de Leydig a secretarem testosterona. As células de Sertoli são responsáveis pela maturação das células germinativas e as células peritubulares mioides medeiam o efeito da testosterona na espermatogênese. Quando a testosterona está em excesso, como nos tumores produtores de androgênios, ocorre bloqueio do hipotálamo, inibindo a secreção de LH e FSH pela hipófise e consequentemente, a espermatogênese. Esse é um dos motivos de pacientes com tumores produtores de androgênios terem alterações seminiais.

Os danos ao testículo podem ocorrer por quimioterapia e radioterapia. O tratamento citotóxico age em células em divisão; logo, a espermatogênese é muito afetada por ele. O exato mecanismo do dano é incerto, mas parece estar relacionado à depleção do *pool* de células germinativas em proliferação. Apesar do testículo imaturo não completar a espermatogênese, não produzindo espermatozoides maduros, o tratamento citotóxico em meninos pré-púberes pode afetar a fertilidade futura (em menor grau que pós-adolescência). Acredita-se que existe atividade celular no testículo antes da puberdade e essa atividade pode ser essencial à saúde e função testicular futura. Células somáticas testiculares também podem sofrer lesão, mas isso não é frequente.

## DISFUNÇÃO TESTICULAR PRÉ-TRATAMENTO

Alterações nas células germinativas testiculares podem estar presentes em pacientes com câncer mesmo antes de qualquer tratamento ser iniciado, principalmente em homens com câncer de testículo e linfoma de Hodgkin, neoplasias frequentes em idade reprodutiva.

### *Linfoma de Hodgkin*

Vários autores já demonstraram que cerca de 40% dos homens com linfoma de Hodgkin apresentam diminuição no número de espermatozoides e cerca de 70% apresentam alguma alteração (incluindo diminuição de número ou alteração na qualidade). A patogênese dessa disfunção espermática não é totalmente compreendida. Acredita-se que pode ser imuno-mediada, mas não há evidência consistente disso.

## *Câncer de Testículo*

Mais de 50% dos pacientes com câncer testicular apresentam oligospermia (diminuição do número de espermatozoides no ejaculado). Muitas razões foram sugeridas, como alterações locais pelo tumor que levam ao aumento de temperatura escrotal (lesivo às células germinativas), alteração no fluxo sanguíneo local e quebra da barreira hemato-testicular. Além disso, anticorpos antiespermatozoides estão aumentados nesses pacientes, podendo contribuir para esta alteração espermática. Outra razão está no fato de muitas vezes estes tumores serem hormonalmente ativos, bloqueando o eixo hipotálamo-hipofisário e com isso levando a alterações na espermatogênese. Deve-se levar ainda em conta que um dos fatores de risco para o câncer testicular é o criptorquidismo prévio, o que também está associado à perda da função testicular. Mesmo o testículo contralateral também parece ser afetado. Biópsias em pacientes com tumores testiculares demonstram em até 60% das vezes fibrose de túbulos seminíferos do testículo contralateral. Por tudo isso, pacientes com alteração do espermograma devem passar por uma avaliação urológica, para descartar alguma patologia maligna.

## *Outros tumores*

Tumores pulmonares podem produzir o hormônio ACTH, que leva ao aumento de andrógenos circulante e hipogonadismo secundário. Hipogonadismo pode estar presente também em tumores de sistema nervoso central.

## **O EFEITO DA QUIMIOTERAPIA NO TESTÍCULO**

O epitélio germinativo é muito sensível aos efeitos da quimioterapia, independente do *status* puberal. Assim, após o tratamento, os pacientes podem se tornar oligospérmicos ou azoospérmicos. A produção de testosterona não é geralmente afetada, logo as características sexuais secundárias têm desenvolvimento normal e são mantidas. Se doses elevadas, as células de Leydig podem ser afetadas, levando ao

hipogonadismo bioquímico, ou até clínico. Concentrações baixas de testosterona estão associadas à osteoporose, à fraqueza, à síndrome metabólica, à doença cardiovascular e à disfunção erétil, devendo-se repor testosterona.

Muitas drogas, principalmente agentes alquilantes como ciclofosfamida, procarbazona, clorambucil e mecloretamina demonstraram ser gonadotóxicos (Capítulo 1). Entre as neoplasias cujos efeitos dos tratamentos na fertilidade masculina foram mais estudados estão os tumores hematológicos e testicular, visto que são as neoplasias mais frequentes em crianças e homens jovens.

### *Linfoma de Hodgkin*

Tratamento do linfoma de Hodgkin envolve uso de procarbazona, junto com outros alquilantes como clorambucil, ciclofosfamida e mecloretamina. Enquanto essas drogas combinadas têm conseguido excelentes taxas de sobrevida, a maioria dos homens desenvolvem azoospermia permanente e hipogonadismo. Muitos estudos demonstram azoospermia e aumento de FSH em mais de 90% dos homens que receberam o esquema MVPP (mecloretamina, vimblastina, procarbazona, prednisona). Para tentar diminuir a gonadotoxicidade, um outro esquema foi adotado com dose menor de procarbazona e de alquilantes: ChlVPP/EVA (clorambucil, vimblastina, prednisona, procarbazona / etoposide, vincristina, Adriamicina®), entretanto não houve diferença na gonadotoxicidade. Um estudo com meninos tratados na infância com ChlVPP para linfoma de Hodgkin demonstrou que 89% apresentaram lesão grave do epitélio seminífero até 10 anos após o tratamento, com azoospermia e aumento de FSH. Outro esquema utilizado, MOPP, semelhante ao MVPP mas trocando vimblastina por vincristina (Oncovin®) também demonstrou azoospermia em mais de 90%.

Assim, o tratamento do linfoma de Hodgkin foi modificado na tentativa de reduzir a gonadotoxicidade, mantendo a longa sobrevida. Tratamento com ABVD (Adriamicina®, bleomicina, vimblastina, dacarbazona), sem procarbazona ou ciclofosfamida, apresenta menos gonadotoxicidade e os pacientes não evoluem para azoospermia permanente.

Um estudo demonstrou que com esse esquema, 45% não tiveram alteração seminal, 20% somente oligospermia e, após 18 meses do término do tratamento, todos apresentaram espermatogênese.

Outro esquema também utilizado é COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona), que também tem alta toxicidade, com azoospermia reportada em mais de 90% dos casos e aumento de gonadotrofinas, mesmo após 10 anos do tratamento, mostrando lesão permanente do epitélio germinativo (Quadro 3-2).

### *Linfoma não-Hodgkin (LNH)*

Os esquemas quimioterápicos para LNH são geralmente menos gonadotóxicos, uma vez que em geral não usam procarbazina. Com o esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) foi demonstrado azoospermia em 100% durante tratamento mas após 5 anos do término, 67% voltaram a ser normospérmicos e 5% oligospérmicos. Outros esquemas como VAPEC-B (vincristina, doxorubicina, prednisolona, etoposide, ciclofosfamida, bleomicina), VACOP-B (vimblastina, doxorubicina, prednisolona, vincristina, ciclofosfamida, bleomicina), MACOP-B (como o anterior, mas com mecloretamina no lugar da vimblastina), VEPP (vincristina, etoposide, epirrubina, prednisona), todos sem procarbazina, também demonstraram recuperação da fertilidade após tratamento na maioria dos homens (Quadro 3.2).

### *Leucemias*

O tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) normalmente não envolve agentes alquilantes, apresentando pouco efeito gonadotóxico, a não ser que necessite transplante de medula óssea. Já pacientes com quimioterapia com ciclofosfamida para leucemia linfóide aguda (LLA), em sua maioria não apresentaram disfunção gonadal, com somente 17% apresentando lesão permanente do epitélio germinativo.

### *Transplante de medula óssea*

Tratamento quimioterápico pré-transplante de medula também costuma ser muito agressivo aos testículos. Com uso de ciclofosfamida isolada, foi demonstrado que 62% recuperaram a função testicular 2-3 anos depois (níveis normais de FSH, LH, testosterona e produção espermática) e 26% conseguiram ter filhos. Entre aqueles que usaram ciclofosfamida em associação ao bussulfano, somente 17% recuperaram a função testicular e menos de 5% conseguiu gerar filhos. Outros esquemas como BEAM (carmustina, etoposide, citarabina, melfalano) e CBV (ciclofosfamida, carmustina, etoposide) também demonstraram aumento de FSH em cerca de 90% dos homens (Quadro 3.2).

### *Câncer testicular*

Um ponto muito importante no risco de infertilidade após tratamento quimioterápico é o espermograma pré-tratamento. Os tumores testiculares, considerando que normalmente já há alteração espermática prévia ao tratamento (como anteriormente descrito) somado à orquiectomia unilateral realizada, apresentam grande risco de disfunção espermática pós-tratamento. O tratamento quimioterápico (a base de cisplatina ou carboplatina) pode agravar ainda mais. Um estudo demonstrou que 24% já eram azoospérmico antes da quimio e mais 24% oligospérmico. Cinco anos após o tratamento, dos anteriormente normospérmicos, somente 64% assim permaneceram, com um total de 32% de azoospérmico. No geral, cerca de 50% recuperam a função testicular após 2 anos e 80% em 5 anos (Quadro 3.2). Os principais fatores associados à recuperação da função testicular são: contagem normal de espermatozoides prévio ao tratamento, ter recebido carboplatina no lugar de cisplatina e ter recebido menos de 5 ciclos de quimioterapia. Já radioterapia associada está relacionada com pior prognóstico.

## Outras neoplasias

Pacientes tratados com quimioterapia a base de cisplatina para osteossarcoma e pulmão demonstram resultados semelhantes ao câncer testicular, sendo o limite para causar dano à espermatogênese de 600 mg/m<sup>2</sup>.

QUADRO 3-2 RESUMO DO EFEITO DE DIFERENTES ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS SOBRE A FERTILIDADE MASCULINA

TIPO DE NEOPLASIA E TRATAMENTO	FERTILIDADE PÓS-TRATAMENTO
<b>Linfoma de Hodgkin</b>	
MVPP MOPP ChIVPP/EVA COPP	Azoospermia em > 90%
ABVD	Azoospermia temporária com normalização em 18 meses em 100%
<b>Linfoma Não-Hodgkin</b>	
CHOP	Azoospermia em 30%
VAPEC-B VACOP-B MACOP-B VEEP	Normospermia em > 95%
<b>Transplante de Medula Óssea</b>	
Ciclofosfamida somente	FSH elevado em 40%
Ciclofosfamida e bussulfano	FSH elevado em 80%
CBV Melfalano em alta dose BEAM	FSH elevado em > 95%
<b>Câncer de Testículo</b>	
Cisplatina/Carboplatina	Normospermia em 50% em 2 anos e 80% em 5 anos

\*Howell SJ, Shalet SM. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):12-7.

OBS: os esquemas quimioterápicos estão descritos no final do capítulo.

## OS EFEITOS DA RADIOTERAPIA NO TESTÍCULO

O testículo é um dos tecidos mais radio-sensíveis, sendo que baixas doses podem já causar grande perda da função testicular. O dano pode



ser pela irradiação direta do testículo ou, mais comumente, de irradiação dispersa durante tratamento radioterápico em áreas adjacentes.

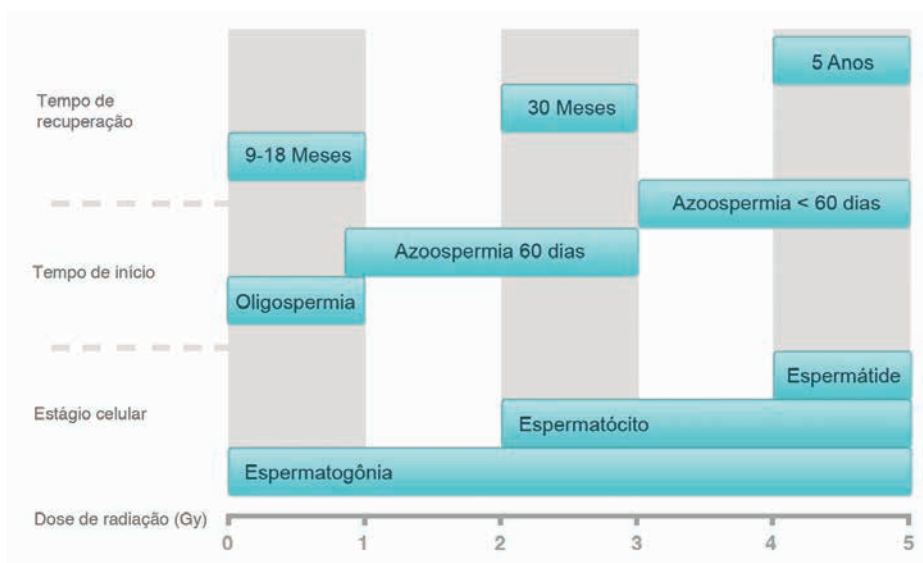
### *Espermatogênese após dose única de radiação*

As células mais imaturas são mais radio-sensíveis, sendo que doses baixas de 0.1 Gy já causam diminuição em número e alteração morfológica nas espermatogônias. Em geral, até 0.8 Gy causam somente oligospermia e acima disso azoospermia. Doses de 2 a 3 Gy causam diminuição importante no número de espermátócitos também. O declínio do número de espermatozoides seguido da lesão de células germinativas imaturas, com doses de até 3 Gy, demora então cerca de 60-70 dias para aparecer. Com doses de 4-6 Gy, o dano se estende às espermátides, com consequente azoospermia mais precoce.

A recuperação vai depender da sobrevivência das células primordiais, chance essa proporcional à dose da radiação. Para uma completa recuperação, a níveis semelhantes aos pré-irradiação, leva-se de 9-18 meses se radiação até 1 Gy; 30 meses, de 2-3 Gy; e 5 anos ou mais, para doses  $\geq 4$  Gy. Se a dose excede 6 Gy, geralmente a azoospermia é permanente (Quadro 3-3).

As células somáticas são mais resistentes que as germinativas; portanto, disfunção permanente das células de Leydig não são observadas com doses até 20 Gy.

QUADRO 3-3. EFEITO NA ESPERMATOGÊNESE APÓS DOSE ÚNIDA DE RADIAÇÃO RECEBIDA NOS TRATAMENTOS CONTRA O CÂNCER EM MENINOS PRÉ-PÚBERES E HOMENS EM IDADE REPRODUTIVA



\*Howell SJ & Sallet SM. *Int J Androl.* 2002 Oct;25(5):269-76.

*Espermatogênese após irradiação dispersa de áreas adjacentes*

Doses sucessivas de radioterapia aumentam sua gonadotoxicidade. Estudos com pacientes com linfoma de Hodgkin que receberam irradiação inguinal de 1,2-3 Gy em 14-26 frações demonstraram que todos se tornaram azoospermicos e nenhum se recuperou mesmo após 40 meses. Neste estudo, há relato de pacientes submetidos a doses de 1,2 Gy que recuperaram a produção, sendo esse valor considerado um limite para dano testicular permanente. Resultados semelhantes foram obtidos em irradiação pélvica por outros tumores.

Doses menores que 1,2 Gy estão associadas à melhora na recuperação da espermatogênese. Doses abaixo de 0,2 Gy não demonstram efeito negativo nos níveis de FSH, com leve alteração do spermograma, em geral reversível. Doses intermediárias de 0,2-0,7 Gy demonstraram alteração de FSH e contagem de espermatozoides, mas com recuperação após 1 a 2 anos (Quadro 3-4).

### QUADRO 3-4. EFEITOS DA RADIAÇÃO FRACIONADA SOBRE ESPERMATOGÊNESE E CÉLULAS DE LEYDIG.

DOSE TESTICULAR (GY)	EFEITO NA ESPERMATOGÊNESE	EFEITO NAS CÉLULAS DE LEYDIG
<0,1	Sem efeito	Sem efeito
0,1 - 0,3	Oligospermia temporária	Sem efeito
0,3 - 0,5	Oligospermia temporária Início: 4-12 meses após a radiação Recuperação: 100% em 48 meses	Sem efeito
0,5 - 1	100% de azoospermia temporária Início: 3-17 meses após a radiação Recuperação: inicia entre 8-26 meses	Sem efeito
1 - 2	100% de azoospermia temporária Início: 2-9 meses após a radiação Recuperação: inicia entre 11-20 meses	Alterações nas células de Leydig sem declínio de testosterona
2 - 3	100% de azoospermia Início: 1-2 meses após a radiação Recuperação: se ocorrer, após anos. Risco de azoospermia permanente	Alterações nas células de Leydig sem declínio de testosterona
12	Azoospermia Permanente	Declínio na testosterona basal, sem necessitar reposição para induzir puberdade
24	Azoospermia Permanente	Declínio na testosterona necessitando reposição para induzir puberdade

\* Schwartz CL. *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Multidisciplinary Approach*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2005.

### *Irradiação de corpo Inteiro (TBI - total body irradiation)*

Casos de transplante de medula associado à irradiação de corpo inteiro estão associados a grande gonadotoxicidade. Um estudo demonstrou que somente 18% recuperou a função testicular, mas somente 1% conseguiu ter filhos. Outro estudo demonstrou 85% de azoospermia permanente, com oligospermia no restante.

### RISCO DE ALTERAÇÃO GENÉTICA NA PROLE?

Além de danos à produção hormonal e à produção de espermatozoides, outra preocupação é se a terapia citotóxica pode levar a alterações genéticas transmissíveis à prole. Já foi observado mais aneuploidia nos espermatozoides mesmo após anos do término da radioterapia, além de maior dano ao

DNA do espermatozoide (que está associado a maior incidência de abortos), entretanto a maioria dos estudos não demonstraram aumento no risco de defeitos congênitos ou baixo peso na prole dos sobreviventes de câncer, talvez pela seleção natural dos espermatozoides normais. Entretanto, um estudo com 8.760 crianças cujos pais tiveram história de tratamento de câncer mostraram um aumento de 17% no risco de anomalias congênitas, quando comparadas a 17.690.795 crianças sem história paterna de tratamento oncológico, independente de terem sido concebidas espontaneamente ou com reprodução assistida (3,7% x 3,2%). Entretanto, este assunto ainda é controverso, uma vez que outros estudos não demonstram este risco (Capítulo 15).

Abaixo, um quadro que representa uma compilação de experiência clínica e pesquisa atual em tratamentos para o câncer que podem impactar na função reprodutiva do homem (Quadro 3-5).

**QUADRO 3-5. RISCO DE AZOOSPERMIA POR QUIMIOTERAPIA E RADIAÇÃO PARA TRATAMENTOS DE CÂNCER NO HOMEM**

GRAU DE RISCO	TRATAMENTO	USO COMUM
<b>Alto Risco</b> Azoospermia prolongada após tratamento	Irradiação de corpo Inteiro	Transplante de medula óssea / células-tronco
	Radiação testicular com dose > 2,5 Gy em homens	Câncer de testículo, LLA, LNH
	Radiação testicular na dose ≥ 6 Gy em meninos	LLA, LNH, Sarcoma, Tumor de células germinativas
	Protocolos contendo procarbazina: COPP, MOPP, MVPP, ChIVPP/EVA, MOPP/ABVD, COOP/ABVD	Linfoma de Hodgkin
	Quimioterapia alquilante para condições de transplante (ciclofosfamida, bussulfano, melfalano)	Transplante de medula óssea / células-tronco
	Qualquer agente alquilante (como procarbazina, ou ciclofosfamida) + Irradiação de corpo Inteiro, radiação pélvica ou radiação testicular	Câncer de testículo, Transplante de medula óssea / células-tronco, LLA, LNH, Linfoma de Hodgkin, Sarcoma, Neuroblastoma
	Ciclofosfamida > 7,5 g/m <sup>2</sup>	Sarcoma, LNH, Neuroblastoma, LLA
	Radiação craniana / cerebral ≥ 40 Gy	Tumor de Sistema Nervoso Central
<b>Risco Intermediário</b> Azoospermia prolongada incomum na dose padrão	2-4 ciclos de BEP	Câncer de testículo
	Cisplatina com dose cumulativa < 400 mg/m <sup>2</sup>	
	Carboplatina com dose cumulativa ≤ 2 g/m <sup>2</sup>	
	Radiação testicular com dose de 1-6 Gy (devido à dispersão da radiação abdominal / pélvica)	Tumor de Wilms, Neuroblastoma

GRAU DE RISCO	TRATAMENTO	USO COMUM
<b>Baixo Risco</b> Azoospermia temporária pós-tratamento	ABVD, OEPA, NOVP, CHOP, COP	Linfoma de Hodgkin, LNH
	Radiação testicular na dose 0,2 a 0,7 Gy	Câncer de testículo
<b>Muito baixo Risco / Sem Risco</b> Sem efeito na produção espermática	Radiação testicular em dose < 0,2 Gy	Múltiplos cânceres
	Interferon	
	Iodo Radioativo	Tireoide
<b>Risco Desconhecido</b>	Irinotecano	Cólon
	Bevacizumabe (Avastin®)	
	Cetuximabe (Erbix®)	Cólon, cabeça e pescoço
	Erlotinibe (Tarceva®)	Tumor Pulmonar de não Pequenas Células, Tumor de pâncreas
	Imatinib (Glivec®)	LMC, Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST)

LMC: Leucemia mieloide crônica / LLA: Leucemia linfóide aguda / LNH: linfoma não-Hodgkin

\* Fertility Hope. *Câncer & Fertility. Fast Facts for Reproductive Professionals*. New York: Fertility Hope; 2008.

## ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS

MVPP: mecloretamina, vimblastina, procarbazona, prednisona

ChlVPP/EVA : clorambucil, vimblastina, prednisona, procarbazona / etoposide, vincristina, doxorubicina (Adriamicina®)

MOPP: mecloretamina, vincristina (Oncovin®), procarbazona, prednisona

COPP: ciclofosfamida, vincristina (Oncovin®), procarbazona, prednisona

ABVD: doxorubicina (Adriamicina®), bleomicina, vimblastina, dacarbazona

CHOP: ciclofosfamida, (hidroxi)doxorubicina, vincristina (Oncovin®), prednisona

VAPEC-B: vincristina, doxorubicina (Adriamicina®), prednisolona, etoposide, ciclofosfamida, bleomicina

VACOP-B: vimblastina, doxorubicina (Adriamicina®), ciclofosfamida, vincristina, prednisolona, bleomicina

MACOP-B: mecloretamina, doxorubicina (Adriamicina®), prednisolona, vincristina, ciclofosfamida, bleomicina

VEEP: vincristina, etoposide, epirrubina, prednisona

BEAM: carmustina, etoposide, citarabina (Aracytin®), melfalano

CBV: ciclofosfamida, carmustina, etoposide

BEP: bleomicina, etoposide, cisplatina

OEPA: vincristina (Oncovin®), etoposide, prednisona, doxorubicina (Adriamicina®)

NOVP: mitoxantrone, vincristina (Oncovin®), vimblastina, prednisona

COP: ciclofosfamida, vincristina (Oncovin®), prednisona

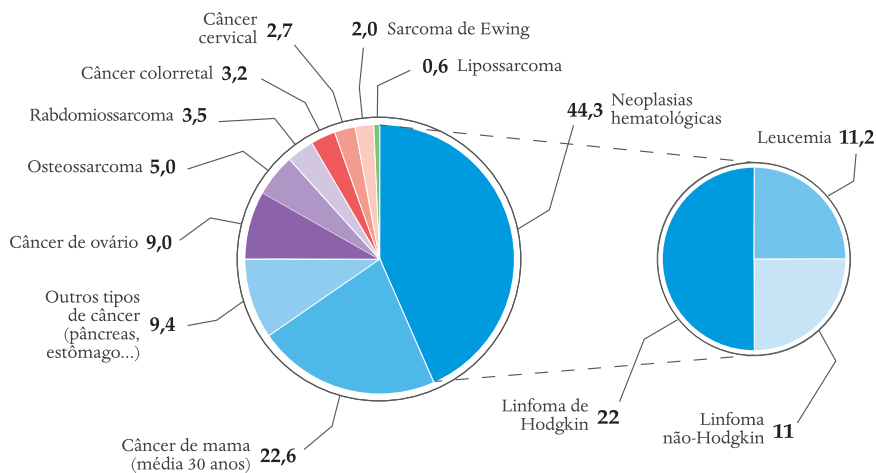
## OS EFEITOS DOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS NA FERTILIDADE DA MULHER

O câncer por si só não parece afetar a fertilidade da mulher, mas o seu tratamento pode representar grande risco de infertilidade, menopausa precoce e complicações obstétricas em gestações futuras. Tanto a quimioterapia como a radioterapia podem destruir grande parte da população oocitária. Considerando que a mulher tem um número já pré-determinado de oócitos, que não se renovam, destruição de parte desse *pool* pode levar a um esgotamento precoce dos oócitos, com a consequente menopausa precoce. Muitas voltam a menstruar normalmente após o tratamento e acham que a fertilidade não foi afetada, o que nem sempre é verdade. Elas podem ter dificuldade de engravidar, além de uma menopausa precoce no futuro. O risco de infertilidade vai depender do tipo e dose da droga, local e dose de radioterapia, *status* puberal na época do tratamento, idade da mulher e sua fertilidade pré-tratamento. Além do dano ovariano pela quimio e radioterapia, a fertilidade feminina pode ser afetada também por cirurgias que removam ovários, útero e trompas.

Além de prejudicar a fertilidade, os tratamentos oncológicos podem ainda aumentar o risco de complicações obstétricas. É o caso da radioterapia pélvica, que pode lesar o útero, aumentando incidência de abortos e partos prematuros. Cirurgias de colo uterino também estão associadas a este risco.

Entre os cânceres mais comuns de pacientes que procuraram preservar sua fertilidade, estão o câncer de mama, tumores hematológicos e tumores ovarianos (Quadro 4-1).

### QUADRO 4-1. OS TUMORES MAIS FREQUENTES NAS MULHERES QUE PROCURAM A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE



*Dolmans MM, Van Lagendonck A. Cryopreservation and transplantation of isolated follicles. In: Donnez J, Kim SS. eds. Principles and practice of fertility preservation, 2011.pp. 305-9.*

## FUNÇÃO OVARIANA AO LONGO DA VIDA

### Vida intrauterina e infância

A gametogênese da mulher é muito diferente da masculina. Enquanto a produção espermática se inicia na puberdade e se mantém contínua ao longo da vida, a mulher já nasce com um número pré-determinado de oócitos. A partir da 16ª semana de desenvolvimento embrionário, as células germinativas primordiais dão origem às oogônias (células diploides). As oogônias sofrem intensas mitoses até aproximadamente a 20ª semana de vida intrauterina, quando então atingem seu número máximo de 6 a 7 milhões. Estas então cessam a mitose e aumentam de tamanho, formando o oócito primário. Durante esse processo, um grande número de oogônias são perdidas, reduzindo sua população. A partir da 24ª semana de gestação, as oogônias se diferenciam em oócito primário, iniciando a divisão meiótica, que fica suspensa na fase de prófase I. Os oócitos primários são envoltos por uma camada de células planas (chamadas pré-granulosa, pois darão origem às células da granulosa) formando os folículos primordiais. Durante todo esse processo, a maior

parte desta população oocitária é perdida: muitas oogônias se perdem durante as mitoses; oogônias que não conseguem iniciar a meiose ou ser encapsulada pelas células pré-granulosas degeneram; e muitos oócitos regridem durante a meiose. Além disso, muitas células germinativas da área cortical migram para a superfície ovariana e são eliminadas na cavidade peritoneal. Com isso, durante a segunda metade da gestação, ocorre uma redução maciça da população oocitária, que se reduz para cerca de 2 milhões ao nascimento. Durante a infância e adolescência, continua esse processo. Assim, quando chega à puberdade, somente 400.000 oócitos conseguiram formar folículos primordiais, ou seja, um oócito primário parado em prófase I envolto por uma camada de células planas (pré-granulosa). A meiose ficará então parada e só se reativará durante a ovulação (pós-puberdade).

### *Pós-puberdade*

A partir da puberdade, vários folículos são continuamente recrutados, e os que não chegam à ovulação entram em atresia. O número de folículos recrutados por ciclo varia durante a vida, tendo pico em torno dos 15 anos, quando então são recrutados quase 1.000 folículos por ciclo. Considerando que geralmente um folículo único chega a ovular, quase 1.000 são perdidos a cada mês. Esse processo de recrutamento é contínuo e se mantém mesmo em períodos de anovulação ou na gravidez.

A função do folículo consiste em proporcionar um ambiente ideal para a manutenção da viabilidade, bem como o crescimento e a maturação do oócito. O desenvolvimento folicular inicial de primordial até antral (quando tem entre 2 a 10 mm) demora um período de tempo de vários ciclos menstruais (cerca de 150 dias). Nesse processo, as células que circundam proliferam e formam duas camadas (granulosa e teca). Os mecanismos que coordenam este processo não são bem conhecidos, mas independe das gonadotrofinas. Folículos antrais tornam-se sensíveis ao FSH e formam um *pool* de folículos que podem ser estimulados a crescer.

O FSH, produzido pela hipófise anterior, é o grande responsável pelo crescimento folicular. Ele estimula a proliferação e o crescimento das células da granulosa, induz nelas a atividade da enzima aromatase (responsável por produzir estradiol), aumenta seus



receptores de FSH, tornando o folículo cada vez mais sensível a este hormônio, e estimula a expressão de receptores de LH na granulosa (inicialmente ausentes).

Com o crescimento folicular e esteroidogênese, aumenta o nível de estradiol circulante e de inibina, levando a um *feedback* negativo no hipotálamo, com a consequente queda do FSH. Essa queda no meio da fase folicular leva à atresia dos folículos menores, incapazes de crescer sem adequado nível de FSH. Por outro lado, o maior folículo (que atingiu mais de 10 mm) continua seu crescimento, pois desenvolveu mais receptores de FSH, podendo manter seu desenvolvimento mesmo com níveis baixos deste hormônio. Nesta fase, a granulosa já adquiriu receptores de LH. Sob ação do LH, a granulosa passa a produzir progesterona também.

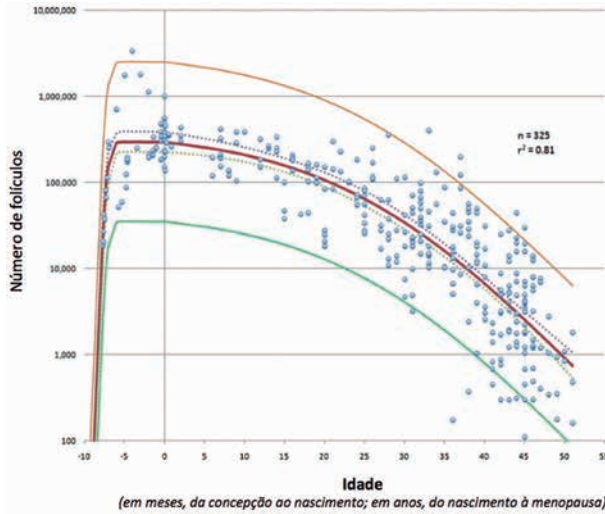
O aumento dos níveis circulantes de estradiol estimula o hipotálamo a desencadear o pico de LH. O pico de LH leva à retomada da meiose pelo oócito e à produção de prostaglandinas essenciais para ruptura folicular, que ocorre em geral 36 horas depois. Ao completar a meiose I, formará um oócito secundário e um corpúsculo polar, que degenera. O oócito secundário inicia, então, a segunda meiose. Para ser fertilizado, o oócito deverá estar em metáfase II. Quando fertilizado, completa-se a meiose, formando o óvulo e outro corpúsculo polar (que degenera).

Em humanos, geralmente só um folículo chega à ovulação. Ocasionalmente, dois folículos atingem juntos os 10 mm e continuam a crescer até o fim, levando à possibilidade de gestação gemelar dizigótica.

### *Envelhecimento Ovariano*

Ao longo dos anos, portanto, vai havendo uma queda progressiva na população oocitária, que não se renova. Wallace e Kelsey (2010), propuseram um modelo matemático que reproduz a redução do número de folículos primordiais ao longo dos anos, mostrando uma redução progressiva com o avanço da idade da mulher, que se acentua após os 35 anos, até chegar ao completo esgotamento na menopausa, em geral ao redor de 51 anos (Quadro 4-2).

## QUADRO 4-2. QUEDA DO NÚMERO DE FOLÍCULOS OVARIANOS AO LONGO DA VIDA



\* Wallace WH, Kelsey TW. *PLoS One*. 2010 Jan 27;5(1):e8772.

Paralelamente com a redução da quantidade oocitária, há uma queda na sua qualidade. Considerando que estão presentes desde o nascimento, com o passar dos anos, há um envelhecimento os oócitos, com queda em sua qualidade, diminuindo a chance de serem fertilizados e aumentando os riscos de abortamentos e alterações cromossômicas na prole, por estarem mais sujeitos a erros na meiose. Após os 40 anos, mais de 30% das gestações evoluirão com aborto espontâneo, enquanto em uma mulher em torno dos 30, esse risco é de cerca de 15%. As chances de que a criança apresente algum problema cromossômico também apresentam uma elevação importante. Enquanto aos 30 anos, esse risco é de quase 1/1000, aos 40 anos é em torno de 1/100 e aos 45 anos sobe para 1/30.

## EFEITOS DA QUIMIOTERAPIA NA FUNÇÃO OVARIANA

Os ovários, como dito, tem um número de folículos que não se renova e então, quando há uma perda maciça, este dano tende a ser irreversível. Hoje em dia, na maioria dos cânceres, a quimioterapia com múltiplos

agentes é a base do tratamento e muitos deles tem ação gonadotóxica. Como os quimioterápicos agem em células em divisão, os folículos em crescimento são alvo da maioria destes agentes, que levam à apoptose das células da granulosa em divisão e à atresia destes folículos. Com a atresia dos folículos em crescimento, é esperado que os ciclos cessem durante a quimioterapia, necessitando um tempo para que voltem a ter ciclos novamente. Entretanto, esse processo é reversível.

O futuro reprodutivo é determinado pelo *pool* de folículos primordiais, que são menos sensíveis, uma vez que não estão em divisão, mas que também podem ser destruídos pela quimioterapia, principalmente por agentes alquilantes, como ciclofosfamida e procarbazina. O mecanismo exato da lesão destes folículos que estão dormentes não é totalmente conhecido. Estudos demonstraram que a quimioterapia induz danos às células da pré-granulosa (que envolvem os folículos primordiais e darão origem às células da granulosa), levando à atresia folicular. Além disso, podem estar envolvidas lesão dos vasos sanguíneos e fibrose do córtex ovariano pela quimioterapia, como foi demonstrado com uso de diferentes quimioterápicos.

Outro possível mecanismo envolvido é o fato de que como as células da granulosa dos folículos em crescimento são o maior alvo destes agentes, estes são destruídos maciçamente. Consequentemente, há uma queda de fatores inibitórios normalmente produzidos pela granulosa, ocorrendo um maior recrutamento dos folículos primordiais, que ao entrarem em crescimento estão sujeitos a ação delétria dos quimioterápicos. Os alquilantes têm ainda o efeito de ativar a via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que também induz o maior recrutamento folicular, com a consequente destruição da reserva ovariana.

Muitos quimioterápicos podem levar à perda marcante dos folículos, induzindo em casos mais severos, à menopausa precoce. Essa perda vai depender basicamente de 3 fatores:

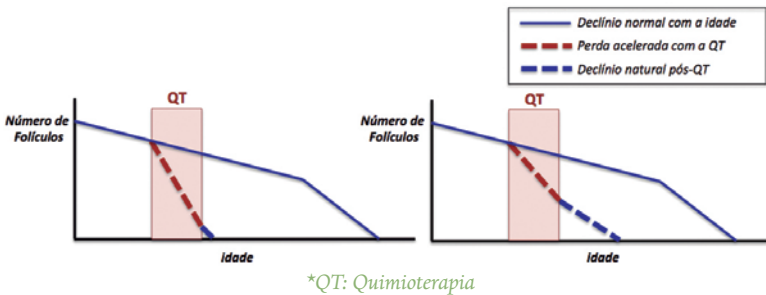
Tipo e dose de quimioterapia: quanto maior gonadotoxicidade do agente, maior destruição folicular ocorrerá e, portanto, mais precocemente eles irão se esgotar (Quadro 4-3). Os agentes mais associados ao dano folicular são os agentes alquilantes como ciclofosfamida, procarbazina, clorambucil, melfalano e bussulfano. Cisplatina e Adriamicina® apresentam risco moderado, enquanto metotrexato, 5-fluorouracil, vincristina, bleomicina e actinomicina D, têm risco baixo de falência ovariana (Capítulo 1). Este dano é dose dependente. Entretanto, no caso

da ciclofosfamida (um dos agentes mais lesivos aos ovários), já pode ser vista grande perda folicular mesmo com doses baixas (20 mg/kg).

*Status* puberal na época do tratamento: se a menina já teve a puberdade, o risco é maior, uma vez que apresenta folículos em crescimento (mais sujeitos à ação deletéria dos quimioterápicos).

Reserva ovariana pré-tratamento: mulheres mais velhas e/ou com reserva ovariana diminuída estão mais sujeitas à falência ovariana. Em idades avançadas, com menor número de folículos, mesmo doses menores de medicação podem levar à falência ovariana precoce (Quadro 4-3). Além disso, essas mulheres já teriam naturalmente uma menor chance de engravidar por diminuição não só da quantidade, como da qualidade oocitária, estando mais sujeitas à perda da fertilidade com a quimioterapia.

#### QUADRO 4-3. ENCURTAMENTO DA VIDA FÉRTIL DA MULHER PELA QUIMIOTERAPIA



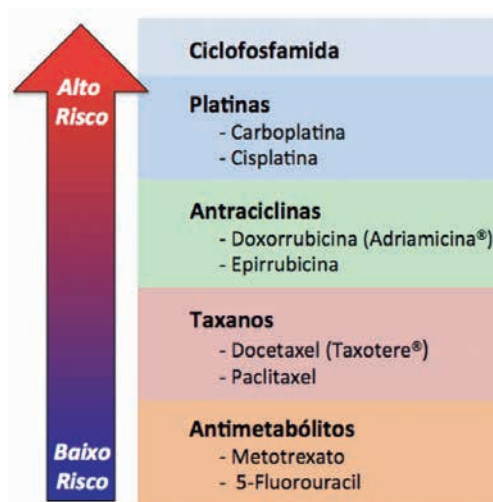
Durante a quimioterapia, é muito frequente ocorrer irregularidade menstrual e até amenorreia, que às vezes se mantém por um longo período, pela destruição dos folículos em crescimento. Cessada a quimioterapia, muitas mulheres voltam ao padrão menstrual pré-químio, principalmente se jovens e com boa reserva ovariana. Se a paciente entra em amenorreia permanente após a químio, há alta chance de falência ovariana precoce e chance muito baixa de gestação com óvulos próprios pela provável destruição dos folículos primordiais. Entretanto, mesmo as pacientes que voltam a menstruar normalmente, têm risco aumentado de desenvolver, no futuro, menopausa precoce. Além disso, mesmo que apresentem ciclos menstruais, muitas têm a fertilidade comprometida. Apesar da média de idade da menopausa na população geral ser em torno de 51 anos, cerca de

10 anos antes, já cai muito a chance de engravidar. Dessa forma, pacientes que receberam quimioterapia com agentes gonadotóxicos, mesmo que menstruem normalmente, podem ter queda na sua fertilidade, sendo muito frequente que necessitem técnicas de reprodução assistida, muitas vezes sem sucesso. Além disso, se postergarem muito a gravidez, pode-se perder a janela de oportunidade, uma vez que em geral ficam com a reserva ovariana diminuída e, portanto, uma vida fértil encurtada.

### *Câncer de mama*

O câncer de mama é tumor maligno mais comum entre as mulheres, respondendo por 22% dos casos novos de câncer a cada ano. Estatísticas indicam aumento de sua incidência em todo mundo. A média de idade do diagnóstico é em torno de 60 anos, ocorrendo em mulheres abaixo dos 45 anos em cerca de 10%. É um dos tumores mais frequentes em mulheres que buscam preservação da fertilidade. Diferentes quimioterápicos utilizados tem graus variáveis de gonadotoxicidade (Quadro 4-4).

QUADRO 4-4. QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS NO CÂNCER DE MAMA DE ACORDO COM O RISCO DE AMENORREIA PERMANENTE



Os principais determinantes de falência ovariana nos tratamentos quimioterápicos para câncer de mama são a idade e o número de ciclos com alquilantes que a paciente recebeu. A ciclofosfamida é um dos agentes mais antigos e mais efetivos no câncer de mama, estando presente na maioria dos esquemas. Em geral, cada ciclo de ciclofosfamida está associado a um aumento na idade ovariana de 1,5 a 3 anos, dependendo da dose. Uma mulher que recebeu o equivalente a 2.4–3.0 g/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida por 12–16 semanas tem um envelhecimento ovariano de cerca de 10 anos. Se tinha 30 anos quando iniciou a quimioterapia, no final, sua idade reprodutiva seria equivalente a uma mulher de 40 anos. Sendo assim, mesmo que menstrue normalmente, é muito provável que necessite técnicas de reprodução assistida.

Um dos esquemas quimioterápicos muito usados são 4 ciclos de AC (Adriamicina<sup>®</sup>, ciclofosfamida). Com esse esquema, a taxa de amenorreia permanente é em torno de 33% dos casos. Outros esquemas comumente usados são:

- 6 ciclos de CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil)
- 6 ciclos de FEC (5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida)
- 6 ciclos de CAF (ciclofosfamida, Adriamicina<sup>®</sup>, 5-fluorouracil)
- 6 ciclos de TAC (Taxotere<sup>®</sup>, Adriamicina<sup>®</sup>, ciclofosfamida)
- 4 ciclos de AC seguido por 4 ciclos de Taxotere<sup>®</sup>

Com esses esquemas, as taxas de falência ovariana quase dobram, ficando entre 50-70%.

De um modo geral, de 18-61% das mulheres tratadas com quimioterapia para câncer de mama antes dos 40 anos não voltarão a menstruar, proporcional à dose total de ciclofosfamida. Mulheres acima de 40 anos terão amenorreia permanente em 61-97% dos casos (Quadro 4-5).

Em relação a esquemas com platina sozinha ou com taxanos, não há dados para câncer de mama, mas parece ter uma menor toxicidade gonadal que os esquemas com ciclofosfamida.

QUADRO 4-5. RISCO DE AMENORREIA PERMANENTE  
PARA ALGUNS ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS  
PARA CÂNCER DE MAMA, DE ACORDO COM A IDADE

ESQUEMA	< 30 ANOS	30-39 ANOS	≥ 40 ANOS
CMF, FEC, CAF x 6 ciclos	Baixo (< 20%)	Intermediário (30-70%)	Alto (>80%)
AC x 4 ciclos	Baixo (< 20%)	Baixo (< 20%)	Intermediário (30-70%)
Metotrexato/ 5-Fluorouracil	Muito Baixo (risco desprezível)		
Taxanos, Platina e Trastuzumabe	Não tem risco bem estabelecido para câncer de mama		

Adaptado de Lee SJ, et al. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917–31.

OBS: Os esquemas quimioterápicos estão descritos no final do capítulo

### Tumores hematológicos

**Leucemias:** os protocolos atuais para leucemia mieloide aguda (LMA) não incluem geralmente agentes alquilantes e o risco de amenorreia permanente é baixo, exceto quando necessário transplante de medula óssea. De acordo com a Sociedade Americana de Oncologia Clínica, o risco de falência ovariana após tratamento para LMA (antraciclina/citarabina) ou para leucemia linfóide aguda (LLA), é menor que 25%.

**Linfoma de Hodgkin:** os dois regimes mais usados são ABVD (Adriamicina<sup>®</sup>, bleomicina, vimblastina, dacarbazina) e BEACOPP (bleomicina, etoposide, Adriamicina<sup>®</sup>, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona), que apresentam interferência à fertilidade bem distintas. O primeiro, sem ciclofosfamida ou procarbazina, é seguro em pacientes jovens, que após uso tem taxas de nascidos vivos semelhantes à população geral. Em contrapartida, com BEACOPP-escalonado, 20% entraram em amenorreia permanente de um modo geral, mas aumenta este risco para 67% para quem recebeu mais de oito doses. Com essa dose, pacientes acima dos 30 anos, tiveram amenorreia em 95% dos casos, enquanto as abaixo de 30 anos, 51%. Outros esquemas como MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona) e ChlVPP (clorambucil, vimblastina, procarbazina, prednisona) estão associados à disfunção ovariana em 19-63% dos casos (Quadro 4-6).

QUADRO 4-6. EFEITO DOS ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS  
PARA LINFOMA DE HODGKIN NA FUNÇÃO OVARIANA

ESQUEMA QUIMIOTERÁPICO	AMENORREIA	FSH NORMAL	AMH	GRAVIDEZ
ABVD	3,9%	82%	Normal	55%
Não-ABVD	4 x COPP/ABVD: 37,5% 8 x BEACOPP: 22,6% 8 x BEACOPP-esc: 51,4%	30%	Diminuído	27%
Estudo	Behringer <i>et al.</i> 2005	van der Kaaij <i>et al.</i> 2007	Decanter <i>et al.</i> 2010	Kiserud <i>et al.</i> 2007

AMH: hormônio antimulleriano, esc: escalonado

Os esquemas quimioterápicos estão descritos no fim do capítulo

**Linfoma não-Hodgkin (LNH):** apesar de tratados em geral com agentes alquilantes, sobreviventes de LNH apresentam risco relativamente baixo de disfunção ovariana permanente (< 20%). O esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) está associado com risco de amenorreia permanente de 5% e taxa de gravidez de 50%. Já o esquema hyper-CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, citarabina, metotrexato) está associado a 14% de falência ovariana e taxa de gravidez de 43%.

**Leucemia Mieloide crônica (LMC):** Imatinib (Glivec®) e outros inibidores da tirosina-quinase são hoje muito usados para LMC e estudos em animais não demonstraram associação com infertilidade. Alguns estudos têm sugerido um efeito protetor aos ovários contra outras quimioterapias.

**Transplante de medula óssea:** pacientes submetidas a transplante de medula apresentam em sua maioria efeitos adversos na saúde reprodutiva, com falência ovariana em 72 a 100%, dependendo da idade e protocolo utilizado. Se associado à irradiação de corpo inteiro, somente cerca de 10-14% apresentam função ovariana após, com taxa de gravidez descrita de 3%. Se quimioterapia sozinha, bussulfano é mais deletério que ciclofosfamida e melfalano, com 100% de falência ovariana.

### Tumores Ovarianos

Em casos de tumores de células germinativas, cirurgias conservadoras são possíveis em muitos casos. Quando necessitam quimio-



rapia após, os esquemas em geral envolvem bleomicina, etoposide e cisplatina. Apesar de poder ocorrer falência ovariana, isso não é frequente. Das pacientes com cirurgias conservadoras que receberam quimioterapia, 80–99% mantém a função reprodutiva. Num grupo de mulheres jovens (média de 25,5 anos) com tumores de células germinativas tratadas com cirurgia conservadora e protocolo VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida), 13% ficaram com ciclos irregulares, 15% oligomenorreicas e somente 8% com amenorreia persistente. Das 16 mulheres do grupo que tentaram engravidar, 11 tiveram sucesso.

## EFEITOS DA RADIOTERAPIA NO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

A radiação ionizante pode afetar a fertilidade de 3 formas diferentes:

- ação sobre eixo-hipotálamo hipofisário
- ação sobre ovário
- ação sobre o útero

**Eixo hipotálamo-hipofisário:** Pode haver deficiência de gonadotrofinas por irradiação craniana acima de 24 Gy no tratamento de tumores cerebrais, levando a atraso puberal ou amenorreia, que devem ser tratados com reposição hormonal. Por outro lado, é frequente ocorrer puberdade precoce se doses menores que 24 Gy. Além disso, com esta dose (18-24 Gy) de irradiação craniana, pode haver um déficit hormonal caracterizado por declínio na secreção do hormônio luteinizante (LH), com déficit do seu pico no meio do ciclo e consequentemente anovulação ou insuficiência lútea. Apesar de poder causar infertilidade, com este tipo de radioterapia, os ovários não são afetados e responderão ao estímulo hormonal se desejarem uma gravidez futura.

**Ovários:** a radiação ionizante é uma causa bem conhecida de lesão ovariana e infertilidade permanente. Os folículos são muito sensíveis aos danos ao DNA causado pela radiação, resultando em significativa redução na sua reserva. O dano se deve não somente por exposição

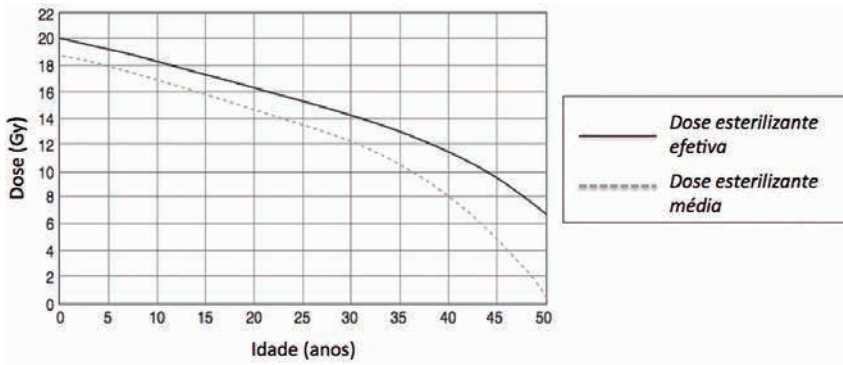
direta à radiação local, como no caso de irradiação da pelve, mas também por radiação dissipada mesmo quando as gônadas não estão no campo de irradiação. Este dano depende do local irradiado, dose de radiação, se única ou fracionada e idade da mulher. Ovários podem ser lesados por irradiação pélvica, crânio-espinhal e na irradiação de corpo inteiro. Um estudo demonstrou que de 182 sobreviventes de câncer na infância que receberam radioterapia abdominal, 68% tiveram falência ovariana se ambos ovários estavam no campo de radiação, baixando para 14% quando ambos ovários estavam próximos do campo de irradiação, enquanto que ninguém teve amenorreia, se pelo menos um ovário estava fora do campo. Entretanto, importante lembrar que, mesmo quando se tira os ovários do campo de radiação (Capítulo 9), ainda pode haver algum dano por radiação dissipada de outras áreas.

Quanto ao esquema de radioterapia, dose única é mais lesivo que o esquema fracionado. Pacientes mais velhas, com menor *pool* de folículos, também estão mais sujeitas à amenorreia permanente pelo mesmo motivo que a quimioterapia.

Em relação à dose, considera-se que acima de 24 Gy, tem 100% de destruição folicular. Wallace et al (2005) criaram um modelo que estima a dose de radiação abdominal fracionada necessária para causar falência ovariana de acordo com a idade. Uma dose total de 20 Gy fracionada, causa falência ovariana em 97,5% das pacientes independente da idade. A dose necessária diminui conforme a idade: 18,4 Gy aos 10 anos, 16,5 Gy aos 20 anos e 14,3 Gy aos 30 anos. Com esse modelo, o oncologista pode expor para a paciente os riscos de falência de acordo com a dose que será empregada e sua idade (Quadro 4-7).

Entretanto, doses bem menores já são suficientes para causar dano folicular. Estudos demonstram que o ponto de corte é 0,3 Gy. Abaixo desta dose, somente 11-13% tiveram falência ovariana, contra 60-63%, com dose acima deste valor. Estima-se que o LD50, ou seja, a dose necessária para destruir 50% dos folículos é menor que 2 Gy.

### QUADRO 4-7- DOSE DE RADIAÇÃO EFETIVA E MÉDIA QUE CAUSA FALÊNCIA OVARIANA DE ACORDO COM A IDADE



\*Dose efetiva é a dose total de radiação abdominal fracionada que causa falência ovariana em 97.5% das pacientes. Dose média é a dose que em média costuma causar essa falência.

\*Wallace et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 1;62(3):738-44.

Em relação à irradiação de corpo inteiro, usada para transplante de medula óssea, há alta taxa de falência ovariana. Doses entre 10 a 15,75 Gy levam à amenorreia permanente em 90% dos casos. Quando associada à quimioterapia com ciclofosfamida, tem taxa de 100% de falência ovariana.

**Útero:** o útero também pode estar sujeito a ser lesado nas irradiações pélvicas, abdominais e de corpo inteiro, também de forma dose-dependente. Doses entre 14-30 Gy levam à disfunção uterina por lesão da vascularização, perda da elasticidade da musculatura (fibrose miometrial), redução do volume uterino e alteração do endométrio. Mesmo doses menores podem atrapalhar o crescimento uterino e sua irrigação. Como consequência, pode haver dificuldade para conceber, além de maior incidência de complicações obstétricas como aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e alterações placentárias, como placenta acreta.

## CIRURGIAS ONCOLÓGICAS X FERTILIDADE

Cirurgias oncológicas que envolvem os órgãos pélvicos podem levar à infertilidade permanente, quando é realizada histerectomia e/ou oo-

forectomia bilateral. Isso inclui a cânceres malignos uterinos, como endométrio ou sarcomas, câncer de colo e ovário. Cirurgias conservadoras têm sido propostas em alguns casos com preservação da fertilidade, sem comprometer a sobrevida (Capítulo 7)

## RISCO DE ANEUPLOIDIA NA PROLE?

Importante ainda ressaltar que, mesmo que não altere a fertilidade, a quimioterapia e a radioterapia podem induzir alterações nos oócitos de folículos em crescimento, aumentando o risco de aneuploidia e, portanto, a gravidez deve ser evitada na vigência do tratamento. Considerando que o processo de recrutamento folicular, como dito anteriormente, dura vários ciclos (em torno de 150 dias), não se deve engravidar até seis meses da última dose de quimioterapia.

A seguir, um quadro que representa uma compilação de experiência clínica e pesquisa atual em tratamentos para o câncer que podem impactar na função reprodutiva da mulher (Quadro 4-8).

QUADRO 4-8. RISCO DE AMENORREIA POR QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA PARA TRATAMENTOS DE CÂNCER

GRAU DE RISCO	TRATAMENTO	USO COMUM
<b>Alto Risco</b> > 80% das mulheres desenvolvem amenorreia após o tratamento	Irradiação de corpo inteiro	Transplante de medula óssea / células-tronco
	Radiação de abdômen total ou pelve $\geq 6$ Gy em mulheres adultas	Múltiplos cânceres
	Radiação de todo abdômen ou pelve $\geq 15$ Gy em meninas pré-púberes $\geq 10$ Gy em meninas pós-púberes	Tumor de Wilms, Neuroblastoma, Sarcoma, Linfoma de Hodgkin
	CMF, FEC, CAF x 6 ciclos em mulheres com mais de 40 anos	Câncer de mama
	Ciclofosfamida 5 g/m <sup>2</sup> em mulheres com mais de 40 anos	Múltiplos cânceres
	Ciclofosfamida 7.5 g/m <sup>2</sup> em meninas com menos de 20 anos	LNH, LLA, Neuroblastoma, Sarcoma
	Quimioterapia alquilante para condições de transplante (ciclofosfamida, bussulfano, melfalano)	Transplante de medula óssea / células-tronco
	Qualquer agente alquilante (ciclofosfamida, ifosfamida, bussulfano) + Irradiação de corpo inteiro ou radiação pélvica	Transplante de medula óssea / células-tronco, Câncer de ovário, Sarcoma, Neuroblastoma, Linfoma de Hodgkin
	Protocolos contendo procarbazina: MOPP, COPP, ChIVPP/EVA, BEACOPP, MOPP/ABVD, COPP/ABVD	Linfoma de Hodgkin
	Radiação cranial / cerebral $\geq 40$ Gy	Tumor cerebral
<b>Risco Intermediário</b> 30-70% das mulheres desenvolvem amenorreia pós-tratamento	CMF, FEC ou CAF x 6 ciclos em mulheres 30-39 anos	Câncer de mama
	AC x 4 ciclos em mulheres com mais de 40 anos	
	Radiação de abdômen total ou pelve 10-15 Gy em meninas pré-púberes	Tumor de Wilms
	Radiação de abdômen total ou pelve 5-10 Gy em meninas pós-púberes	Tumor de Wilms, Neuroblastoma
	Radiação espinhal $\geq 25$ Gy	Tumor espinhal, Tumor cerebral, Neuroblastoma, recaída de LLA ou LNH
<b>Baixo Risco</b> < 20% das mulheres desenvolvem amenorreia após tratamento	AC em mulheres < 40 anos	Câncer de mama
	CMF, FEC ou CAF x 6 ciclos em mulheres < 30 anos	
	ABVD, CHOP, COP	Linfoma de Hodgkin, LNH
	Antraciclina/citarabina	LMA
	Terapias com multiagentes	LLA

GRAU DE RISCO	TRATAMENTO	USO COMUM
<b>Muito Baixo Risco / Sem Risco</b> Efeito insignificante sobre a menstruação	Metotrexato, 5-fluorouracil	Câncer de mama
	Vincristina (em terapias de multiagentes)	Leucemia, Linfoma de Hodgkin, LNH, Neuroblastoma, Rbdomiossarcoma, Tumor de Wilms, Sarcoma de Kaposi
	Iodo radioativo	Câncer de tireoide
<b>Risco Desconhecido</b>	Taxanos usados nos protocolos com AC	Câncer de mama
	Oxaliplatina	Câncer de ovário
	Irinotecano	Câncer de cólon
	Bevacizumabe (Avastin®)	Cólon, Tumor Pulmonar de não Pequenas Células
	Cetuximabe (Erbix®)	Cólon, cabeça e pescoço
	Trastuzumabe (Herceptin®)	Câncer de mama
	Erlotinibe (Tarceva®)	Tumor Pulmonar de não Pequenas Células, Tumor de pâncreas
	Imatinib (Glivec®)	LMC, Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST)

## ESQUEMAS QUIMIOTERÁPICOS

AC: doxorubicina (Adriamicina®), ciclofosfamida

CMF: ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil

FEC: 5-fluorouracil, epirrubicina, ciclofosfamida

CAF: ciclofosfamida, doxorubicina (Adriamicina®), 5-fluorouracil

TAC: docetaxel (Taxotere®), doxorubicina (Adriamicina®), ciclofosfamida

ABVD: doxorubicina (Adriamicina®), bleomicina, vimblastina e dacarbazina

BEACOPP: bleomicina, etoposide, doxorubicina (Adriamicina®), ciclofosfamida, vincristina (Oncovin®), procarbazona, prednisona

MOPP: mecloretamina, vincristina (Oncovin®), procarbazona, prednisona

ChlVPP: clorambucil, vimblastina, procarbazona, prednisona

COPP/ABVD: ciclofosfamida, vincristina (Oncovin®), procarbazona, prednisona / doxorubicina (Adriamicina®), bleomicina, vimblastina, dacarbazina

CHOP: ciclofosfamida, (hidroxi)doxorubicina (Adriamicina®), vincristina (Oncovin®), prednisona

hyper-CVAD: ciclofosfamida, vincristina (Oncovin®), doxorubicina (Adriamicina®), dexametasona, citarabina, metotrexato

VAC: vincristina (Oncovin<sup>®</sup>), actinomicina, ciclofosfamida

COPP: ciclofosfamida, vincristina (Oncovin<sup>®</sup>), procarbazona, prednisona

ChIVPP/EVA: clorambucil, vincristina (Oncovin<sup>®</sup>), procarbazona, prednisona /  
etoposide, vimblastina, doxorubicina (Adriamicina<sup>®</sup>)

MOPP/ABVD: mecloretamina, vincristina (Oncovin<sup>®</sup>), procarbazona, prednisona /  
doxorubicina (Adriamicina<sup>®</sup>), bleomicina, vimblastina, dacarbazina

COP: ciclofosfamida, vincristina (Oncovin<sup>®</sup>), prednisona

OEPA: vincristina (Oncovin<sup>®</sup>), etoposide, prednisona, doxorubicina (Adriamicina<sup>®</sup>)

# O IMPACTO PSICOLÓGICO DA POSSIBILIDADE DA PERDA DA FERTILIDADE EM INDIVÍDUOS COM CÂNCER

*Eliane V. Rovigatti Gasparini*

*“Você não pode evitar que os pássaros da tristeza voem sobre sua cabeça,  
mas pode evitar que eles construam ninhos em seus cabelos”*

Ditado chinês

Diante de tantos avanços da Medicina nos dias atuais, é com frequência que observamos na prática clínica o diagnóstico cada vez mais precoce dos casos de câncer. E, uma vez que é do conhecimento científico o efeito devastador de alguns tratamentos desta doença na fertilidade de homens e mulheres, um olhar mais atento à gama de emoções desencadeadas após o diagnóstico médico torna-se extremamente necessário. Somente a partir desta observação emocional detalhada é que podemos discutir com mais profundidade os temas a respeito do impacto dos tratamentos para a fertilidade do paciente.

Receber um diagnóstico de câncer têm um impacto profundo no inconsciente de todo indivíduo. Independente da medicina atual já oferecer um quadro otimista com relação aos tratamentos e cura da doença, ao se deparar com esta situação cada paciente ativa em seu mundo mental fantasias profundas, principalmente ligadas ao medo da morte, à dor das possíveis perdas físicas, e principalmente das emocionais, quando se apercebem das fragilidades e impotências a que todos estamos expostos na vida. Esta fase se configura como uma grande crise vital; angústias e ansiedades ficam “à flor da pele”, como se diz popularmente. Todo cuidado é necessário no manejo dessas intensas reações emocionais de adaptação que são praticamente inevitáveis.



A Psico-oncologia é uma especialidade da Psicologia que representa a interface entre a Psicologia e a Oncologia e utiliza todo um corpo de conhecimento proveniente da Psicologia da Saúde para atuar na assistência ao paciente com câncer, sua família, prevenção e adesão ao tratamento, além de oferecer dados sobre o impacto dos fatores emocionais durante todas as etapas. As emoções podem se entrelaçar no desenvolvimento do câncer na medida em que influencia na possível baixa do sistema imunológico, diminuindo sua eficácia. Alguns estudos também sugerem uma interseção da doença com determinados estilos de vida, comportamentos, e adesão a práticas preventivas ou tratamentos realizados.

O fato é que, dependendo do estado emocional do paciente e da fase de adaptação em que se encontra diante da doença, este poderá aceitar ou recusar as sugestões médicas dos especialistas interessados em preservar um futuro aberto para os muitos projetos e realizações que possam vir, como a maternidade e paternidade. Preservar a fertilidade merece uma atenção redobrada, uma vez que é sabido que o impacto da impossibilidade de ter filhos para as mulheres gera frustrações terríveis abalando não somente sua autoestima como trazendo repercussões ao vínculo conjugal.

A compreensão desses estados emocionais que envolvem o paciente acometido pelo câncer oferece uma visão mais clara a respeito das possibilidades de escuta e decisão consciente dos casos atendidos, principalmente no que se refere à preservação da fertilidade dos pacientes. Recentes estudos comprovam que para muitas jovens mulheres o impacto da perda da fertilidade provocou angústias mais intensas do que o diagnóstico do câncer em si. As doenças graves que ocorrem no início do relacionamento de um casal são particularmente mais estressantes, porque os parceiros ainda estão construindo os alicerces de sua relação a longo prazo. Se existem padrões disfuncionais anteriores à doença, então a ameaça de perda tenderá a distanciar ainda mais o casal.

O objetivo deste capítulo é oferecer de forma bastante clara e direta algumas considerações fundamentais sobre o impacto das emoções ao longo do diagnóstico, tratamento e preservação da fertilidade em pacientes com câncer.

Esse trabalho delicado e imprescindível do profissional no manejo das emoções desencadeadas em todas as consultas médicas e psicológicas é de suma importância para a adesão do paciente ao tratamento e a sustentação de um clima emocional que implica em deixar todas as op-

ções abertas para um futuro saudável que permita a continuação de projetos e realizações que quase sempre passam pelo desejo em ter filhos.

## REAÇÕES EMOCIONAIS DIANTE DO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER

Apesar de sabermos que atualmente cerca de 60% das formas de câncer são preveníveis, ainda assim o diagnóstico do câncer tem um poder devastador no psiquismo. Ao receber a notícia, uma gama de reações é desencadeada de forma desenfreada: medos, inseguranças, revolta, desespero, raiva, e um estado de entorpecimento é comum.

Receber o diagnóstico automaticamente desencadeia as fantasias com relação à morte, cirurgias, mutilações e tratamentos dolorosos. Todos nós sabemos que o entendimento do mundo inclui necessariamente a percepção da finitude da vida, a fragilidade desse estado. Porém, quando um diagnóstico médico embute essa possibilidade, os sentimentos de impotência entram em cena, e a realidade se impõe.

A experiência da perda leva a um processo de adaptação que chamamos luto; ou um conjunto de reações emocionais típicas diante da perda de um objeto, ideia ou pessoa valorizado. O luto é um processo, um tempo necessário de elaboração psíquica diante de uma situação de perda, que pode ser comumente observado depois de um diagnóstico que impõe a possibilidade da morte. No processo de luto, alguns estudos sugerem a presença de três a cinco fases de elaboração dos sentimentos que decorrem nessa situação, evidentes ao observador. Claro que respeitando as diferenças de cada indivíduo, a organização do processo em fases serve como uma referência para compreender os recursos emocionais disponíveis no momento e que podem estar interferindo na capacidade de entender as informações médicas e tomar decisões. São elas:

1. **Choque:** essa fase inclui o entorpecimento, o isolamento e a negação da realidade. A pessoa nesse momento se sente absolutamente desamparada e perdida, podendo transparecer tais sensações através de sintomas somáticos. A negação também pode entrar nesse momento, e a pessoa querer continuar vivendo como se nada estivesse acontecendo.

2. **Raiva e Revolta:** esta fase envolve a consciência da perda e a dificuldade em entender ou compreender tal mudança em sua vida. Perguntas frequentes do “por que eu?” podem expressar a raiva comumente encontrada nessa fase e não necessariamente indica um luto patológico. Sentimentos contraditórios também são comuns como esperança, desilusão e desapontamento.
3. **Desespero, barganha e negociações:** nesta fase é comum observarmos as negociações geralmente de cunho religioso e as promessas ou sacrifícios, tentando aliviar um sentimento de culpa velado. Sintomas somáticos como alterações no padrões de sono e alimentação são frequentes.
4. **Depressão:** surge quando o indivíduo toma consciência que a perda é inevitável, ou o diagnóstico não irá mudar, mas sentindo que não há como escapar à realidade começa a entrelaçar esses sentimentos com pensamentos mais otimistas e esperançosos.
5. **Recuperação e aceitação:** a última fase do luto implica em uma vivência mais serena, sem desespero e negação. A pessoa aceita a mudança em sua vida e pode lidar com ela com maior eficácia. Daí surge uma nova identidade e o retorno da independência nas suas decisões e iniciativas.

Observando as reações emocionais nas diferentes fases apresentadas é possível dizer que uma intervenção do especialista em oncologia e fertilidade a respeito das técnicas disponíveis para sua preservação teria maior chance de ser compreendida quando o paciente já estivesse na última etapa do luto. Porém, nem sempre esse ritmo emocional de adaptação está justo com a necessidade de uma tomada de decisão no tratamento oncológico. Por isso que a participação do profissional de saúde mental é imprescindível desde o primeiro momento, tendo como foco ser um facilitador dessa adaptação emocional que interfere em todas as tomadas de decisão.

## AS REAÇÕES EMOCIONAIS DAS PACIENTES COM CÂNCER A RESPEITO DA FERTILIDADE

As discussões sobre os temas relacionados ao futuro reprodutivo sempre serão delicadas devido a essa gama de reações à que a equipe

multidisciplinar está envolvida. Ou seja, a tomada de decisões para preservar a fertilidade, principalmente de crianças e jovens, que inclui a participação de pais ou responsáveis é sempre realizada num momento de muitas incertezas; e, dependendo da fase do luto em que se encontram, fica ainda mais difícil tomar algumas decisões ou deixar de tomá-las em função da impossibilidade de processar todas as emoções que geram profunda instabilidade psíquica.

O projeto de ter filhos e constituir uma família faz parte de um ciclo natural da vida e que a maioria dos indivíduos sentem um intenso desejo de vivenciar. A infertilidade sempre é vivida com imenso sofrimento para homens e mulheres. Para aqueles que superam o tratamento do câncer e vivem a infertilidade, esta representa um *stress* adicional e que implicaria em mais uma privação, impactando profundamente a qualidade de vida pós-tratamento.

Com relação a esse tema, encontramos um detalhado estudo publicado por Letourneau e colaboradores (2012), que apresenta números esclarecedores. O grupo de pesquisadores entrevistou 1.041 mulheres, de 18 a 40 anos diagnosticadas com câncer e, destas, 560 mulheres sofreram impacto do tratamento em sua fertilidade. Mais da metade (61%) foram orientadas somente pelo oncologista. Somente 4% tomaram a decisão de utilizar um método para preservar a fertilidade. Porém, 80% dos pacientes que procuraram um aconselhamento específico com o estéril decidiram por realizar os procedimentos que preservavam sua fertilidade. O fato de terem cuidado dessa questão reprodutiva influenciou na diminuição do *stress* e na esperança em lidar com o tratamento para a cura da doença.

Pesquisas apontam que receber um aconselhamento especializado sobre as perdas na fertilidade e procurar métodos que possam preservá-la está diretamente associado com menos arrependimento posterior e melhor qualidade de vida para os sobreviventes. Porém, ainda hoje poucos pacientes são beneficiados por essas técnicas da medicina reprodutiva.

Para aqueles que não foram informados sobre as possibilidades de preservação da fertilidade anteriormente aos tratamentos invasivos do câncer ainda resta outros caminhos, como a adoção ou a utilização de gametas doados. Porém, o caminho mais natural seria a preservação da fertilidade com a utilização das técnicas disponíveis, se beneficiando não somente do material genético congelado como do impacto emocio-

nal positivo na saúde mental do paciente. A possibilidade de vivenciar a maternidade e paternidade seria um antídoto extremamente recompensador depois de tantos esforços e batalhas para vencer a doença. Os indivíduos que assim experimentaram, como dito na pesquisa anterior, viveram uma sensação indescritível de que a vida segue enfim seu curso natural, aumentando a autoestima e os sentimentos positivos em direção a um futuro saudável e promissor.

Outras importantes fontes de pesquisas apontam que 70% dos pacientes jovens que fizeram a criopreservação de esperma; preservação do material biológico reprodutivo, antes da quimioterapia, desejaram ter filhos após o tratamento. Ainda assim, 60% dos pacientes disseram estar preocupados com sua infertilidade no futuro demonstrando o impacto desse fator na personalidade humana. Felizmente, com o aumento do número de sobreviventes, a função sexual e a fertilidade deixam de ser vistas como secundárias e irrelevantes perante a dimensão do tratamento do câncer.

Segundo Tschudlin e Bitzer (2011), muitos pais podem nem ter ciência de que os tratamentos terão impacto na fertilidade de seus filhos ou no momento em que são informados sobre o assunto não demonstrarem a preocupação com o futuro. Naquela hora estão concentrando suas energias no tratamento oncológico e precisariam ser ainda mais reforçados na ideia dos benefícios em se preservar o futuro reprodutivo. Dessa maneira, é ainda mais urgente que os médicos envolvidos no processo reforcem as orientações, atentos à influência das respostas emocionais que minimizam alguns dados médicos, deixando abertas as opções reprodutivas futuras.

Perder a fertilidade mediante tratamentos oncológicos significa acrescentar mais uma experiência de perda em uma situação tão delicada a ser vivida, podendo provocar um luto antecipado nos estados de elaboração emocional. Quando não se podia contar com as ferramentas que a Medicina Reprodutiva oferece atualmente para preservar o material genético designado à procriação, não restava outro caminho a ser vivido além de aceitar e se resignar com mais este efeito devastador nos planos de vida dos pacientes e dos casais em idade fértil. Porém, a realidade hoje é outra e é um dever enquanto equipe de saúde ressaltar e divulgar a importância física e psíquica dessa conquista da medicina.

## CONCLUSÕES

Preservar a fertilidade de homens e mulheres que passam pelo tratamento da doença é hoje uma realidade. É um tema que deve ser discutido desde o primeiro momento, antecedendo os tratamentos pelo oncologista em parceria com o especialista em reprodução assistida, mesmo que em função dos estágios iniciais de luto a escuta dos pacientes esteja comprometida. Entre tantas funções já desenvolvidas atualmente pelo profissional de saúde mental em oncologia e infertilidade, este deverá ser incluído nesse circuito multidisciplinar com o objetivo de avaliar os estágios emocionais do luto, oferecer uma escuta e um suporte para as emoções, ampliando muitas vezes seu campo de atuação para companheiros e familiares. Dessa forma poderá facilitar a procura das informações e a tomada de decisões dos pacientes em relação à saúde reprodutiva.

Em se tratando de dois temas tão impactantes no físico e no emocional dos pacientes (câncer e fertilidade), os profissionais médicos e de saúde mental precisam caminhar juntos na discussão que agrega forças para imprimir sempre que possível ao paciente otimismo e bem-estar. Observações da prática clínica, amplamente amparada pelas pesquisas referenciadas neste capítulo, mostram que aqueles pacientes em tratamento oncológico que têm seu material genético preservado apresentam menos ansiedade com relação às futuras decisões e ao impacto do tratamento em suas vidas. Assim, não restam dúvidas sobre a necessidade de reunir forças para oferecer essa informação ao maior número de casos possíveis. O psicólogo da equipe deverá estar sempre trabalhando em conjunto como um facilitador da compreensão de barreiras emocionais ao longo desse processo, em um primeiro momento. Posteriormente, durante um eventual tratamento de reprodução assistida, os aspectos emocionais específicos a essa nova experiência, que já fazem parte do corpo de conhecimentos psicológicos aplicados à medicina reprodutiva, deverão ser considerados e abordados em cada caso.



## AVALIAÇÃO DA FERTILIDADE ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Na mulher, a chance de falência ovariana após tratamento oncológico depende do quão gonadotóxico será a quimio e radioterapia, mas também da sua reserva ovariana prévia. A reserva ovariana representa a população de folículos primordiais disponíveis no ovário capazes de serem fertilizados. Em outras palavras, é o “estoque” de oócitos que a mulher tem. Esses oócitos vão se perdendo ao longo da vida e não se renovam, até o esgotamento completo, na menopausa. Se antes do tratamento, a mulher já tem uma reserva ovariana diminuída, a chance de esgotamento de seus oócitos (com a consequente falência ovariana completa), é muito maior (Capítulo 4).

No homem, apesar da produção se manter ao longo de toda a vida, se já tem uma produção deficiente de espermatozoides anteriormente ao uso de drogas gonadotóxicas, a chance de se tornar azoospermico (sem espermatozoides no ejaculado) também é muito maior.

Assim, para se estimar o risco real de infertilidade com tratamentos com potencial gonadotóxicos, a fertilidade prévia deve sempre ser avaliada. Após o tratamento, esta avaliação deve ser repetida para mensurar o real dano com o tratamento e estimar as possibilidades de gravidez futura.

### AVALIAÇÃO DA FERTILIDADE ANTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Além de ajudar a estimar o risco de infertilidade após o tratamento, a avaliação da fertilidade antes do tratamento é muito importante para



orientar a técnica de preservação utilizada, quantas amostras devem ser colhidas, quanto de medicação usar no estímulo hormonal e quais as chances de sucesso futuro com essa técnica.

Antes de mais nada, deve-se avaliar se o menino ou a menina já teve a puberdade. Para isso, no menino, além da idade, deve-se avaliar, no exame físico, a classificação de Tanner, que sistematizou a sequência dos eventos puberais em ambos os sexos, em cinco etapas, considerando, o aspecto dos órgãos genitais, a quantidade e a distribuição dos pelos pubianos. Na mulher, a classificação de Tanner inclui, ainda, as características da mama, e deve-se avaliar se já teve a menarca (primeira menstruação).

É muito importante avaliar essa informação para poder orientar a preservação da fertilidade, que varia muito se o paciente é pré-púbere ou se já teve puberdade, quando, então, há muito mais opções (Capítulo 12).

### *Avaliação da fertilidade do Homem*

Se o menino já teve a puberdade, o espermograma é o exame inicial, o mais importante e o principal parâmetro para avaliar a fertilidade masculina. O sêmen é obtido por masturbação, após dois ou três dias de abstinência sexual. No caso de meninos com câncer, pode-se diminuir o tempo de abstinência para que se obtenha várias amostras. O exame pode ser feito simultaneamente à criopreservação das amostras.

Os principais parâmetros do espermograma são a concentração, a motilidade, a vitalidade e a morfologia do espermatozoide (Quadro 6-1).

**Concentração:** A concentração deve ser superior a 15 milhões/ml e o total de espermatozoides na amostra superior a 39 milhões.

**Motilidade:** A motilidade analisa três tipos de movimentos divididos em:

- Motilidade progressiva: espermatozoides móveis com progressão rápida ou lenta, que devem totalizar pelo menos 32% dos espermatozoides.
- Motilidade não progressiva: espermatozoides com movimentos de batimento ou circulares, porém sem progressão. O total de espermatozoides móveis (progressivos + não progressivos) deve totalizar pelo menos 40% dos espermatozoides.
- Imóveis: espermatozoides sem movimento.

**Morfologia:** é o estudo da forma do espermatozoide, o qual possui ampla variabilidade. Os espermatozoides com a cabeça com formato oval e com a parte intermediária e cauda perfeitas são os que têm maior chance de fertilização. Atualmente, utiliza-se o critério estrito de Kruger para definição da morfologia, que considera como normalidade a presença de  $\geq 4\%$  de espermatozoides normais.

QUADRO 6-1. VALORES DE NORMALIDADE DO ESPERMOGRAMA  
(ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE – OMS, 2010)

PARÂMETROS SEMINAIS	VALOR DE REFERÊNCIA (V.R.)	SE ABAIXO DO V.R.:
<b>Volume</b>	$\geq 1,5$ ml	Hipospermia
<b>Concentração</b>	$\geq 15 \times 10^6$ spz/ml	Oligospermia
<b>Contagem total</b>	$\geq 39 \times 10^6$ spz/ejaculado	-
<b>Motilidade progressiva</b>	$\geq 32\%$	Astenospermia
<b>Motilidade total</b>	$\geq 40\%$	-
<b>Vitalidade</b>	$\geq 58\%$	Necrospermia
<b>Morfologia de Krueger</b>	$\geq 4\%$	Teratospermia

sptz: espermatozoides

\* World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva: WHO press, 2010.

A análise seminal prévia é importante para avaliarmos o risco de azoospermia posterior e sabermos o número de amostras a ser colhidas para criopreservar. Em casos de não haver espermatozoides no ejaculado (azoospermia), o homem deve ser avaliado sobre as possíveis causas para saber se vale a pena tentar obter espermatozoides diretamente do testículo. As causas podem ser em decorrência de insuficiência testicular, chamada azoospermia não obstrutiva (os espermatozoides não são produzidos) ou por obstrução, chamada azoospermia obstrutiva (os espermatozoides são produzidos, mas existe uma obstrução que impede a saída do material ejaculado). Muitas vezes, não se tem tempo de fazer uma investigação das causas, devendo ser discutido com o paciente a possibilidade de procedimentos invasivos para obtenção de espermatozoides. O paciente deve estar ciente da possibilidade de não se conseguir obter espermatozoides mesmo com procedimentos invasivos.

## *Avaliação da Fertilidade da Mulher*

Em mulheres pós-púberes, para se avaliar a longevidade de sua vida fértil e os riscos com o tratamento, deve-se avaliar sua reserva ovariana. Isso é importante ainda para definir as chances de gravidez com as técnicas de preservação da fertilidade (informação importante para a paciente decidir se vale a pena se submeter a elas). Além disso, se for passar por uma estimulação ovariana para coleta de oócitos, a avaliação da reserva ovariana auxilia na determinação da dose a ser utilizada.

Como dito, a reserva ovariana tem uma queda natural ao longo dos anos, o que se acentua após os 35 anos, até chegar ao completo esgotamento na menopausa, em geral, ao redor de 51 anos (Capítulo 4). Apesar de uma curva normal de diminuição da reserva ovariana com a idade, alguma mulheres apresentam esta curva acelerada, apresentando uma reserva diminuída para sua idade. O mecanismo fisiopatológico varia de acordo com a causa, podendo ser decorrente de diminuição do número de folículos primordiais iniciais (geralmente idiopática), aumento da apoptose (por causa genética, geralmente ligadas ao cromossomo X) ou destruição folicular (por acúmulo de substâncias tóxicas, como cigarro, doenças autoimunes, infecções, cirurgias ovarianas prévias ou tratamentos gonadotóxicos anteriores). Pode ainda ter sido influenciada pelo próprio meio ambiente. Estudos em animais demonstram que várias substâncias depositadas na natureza, como dioxinas (furanos e PCB), resultados da combustão de produtos orgânicos, podem interferir na fertilidade.

Os critérios mais importantes para a avaliação da reserva ovariana são: a idade, dosagem plasmática do FSH entre o terceiro e o quinto dia do ciclo menstrual, inibina B, hormônio antimulleriano e a contagem de folículos antrais pelo ultrassom.

**A idade da mulher:** é bem conhecida a diminuição da reserva ovariana com o aumento da idade da mulher, independente dos exames preditivos que serão descritos a seguir. Embora, indubitavelmente existam variações individuais entre as pacientes, a idade é um fator preditivo de sucesso da maior importância, pois, além da queda na quantidade, reflete uma piora na qualidade dos oócitos (Capítulo 4).

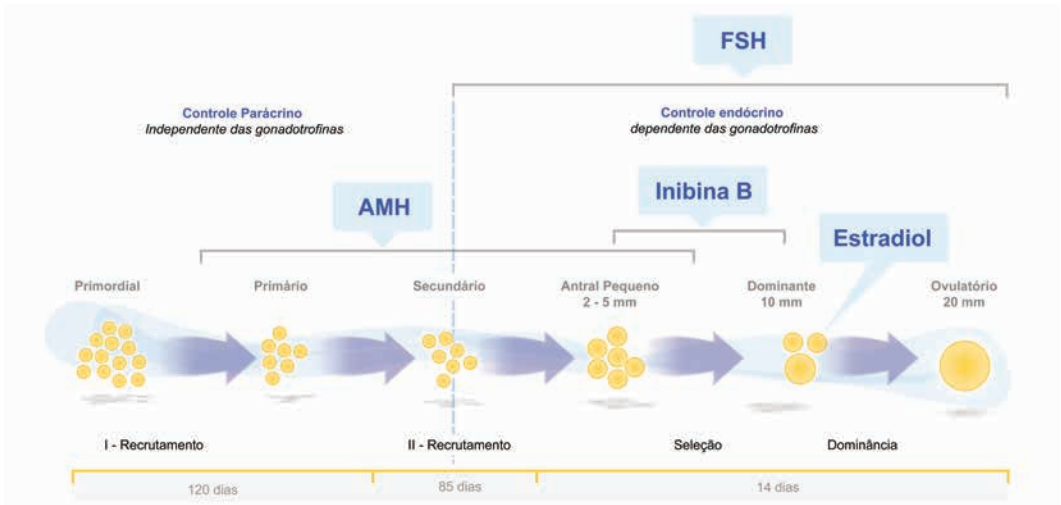
**FSH e estradiol (entre o terceiro e o quinto dia do ciclo menstrual):**

FSH maior que 10 mUI/ml e estradiol maior que 35 pg/ml geralmente sugerem uma baixa reserva ovariana. Essas mulheres estão mais sujeitas à falência ovariana com a quimioterapia, além de alertar ao risco de a paciente ser uma “má respondedora” aos estímulos hormonais (ter  $\leq 3$  oócitos coletados após a estimulação ovariana). Por outro lado, apesar de FSH menor que 10 mUI/ml e estradiol menor que 35 pg/ml, geralmente sugerirem uma “boa respondedora” aos estímulos hormonais, este exame é pouco sensível, assim, sua normalidade não descarta uma baixa reserva ovariana. FSH menor que 10 mUI/ml e estradiol maior que 80 pg/ml nesta fase também refletem má função ovariana.

**Inibina-B:** é um hormônio produzido pelas células da granulosa de folículos antrais e dominantes, que inibe a secreção de FSH, contribuindo para a atresia dos folículos não dominantes durante o período pré-ovulatório e, assim, facilitando a formação de um único folículo ovulatório (Figura 6-1). Pode ser utilizado como biomarcador de reserva ovariana, pois reflete indiretamente o *pool* de folículos antrais. Com a diminuição progressiva da reserva ovariana, há uma queda deste hormônio com o consequente aumento do FSH. Como a queda da inibina-B precede o aumento do FSH, este exame é mais sensível que a dosagem somente do FSH para prever a resposta ovariana. Na prática, não costuma ser muito utilizado.

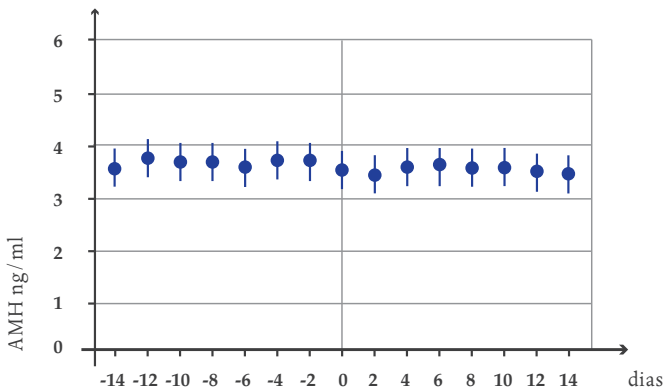
**Hormônio antimülleriano (AMH):** é um hormônio produzido pelas células da granulosa de folículos préantrais e antrais iniciais (menores de 8 mm) (Figura 6-1). Assim, reflete o número não só dos folículos em crescimento, como em todos os estágios anteriores. Quanto maior o número de folículos remanescentes, maior sua concentração sérica, sendo, juntamente com a contagem de folículos antrais, a medida mais fidedigna de reserva ovariana e o principal preditor de resposta ovariana ao estímulo hormonal. Este exame tem ainda a vantagem de poder ser dosado em qualquer fase do ciclo menstrual, já que apresenta pouca variabilidade inter e intraciclo (Quadro 6-2).

FIGURA 6-1. SECREÇÃO HORMONAL PELOS FOLÍCULOS OVARIANOS



\* La Marca et. al, Hum Reprod, 2009;24:2264

QUADRO 6-2. VARIAÇÃO INTRACICLO DO HORMÔNIO ANTIMULLERIANO (AMH)

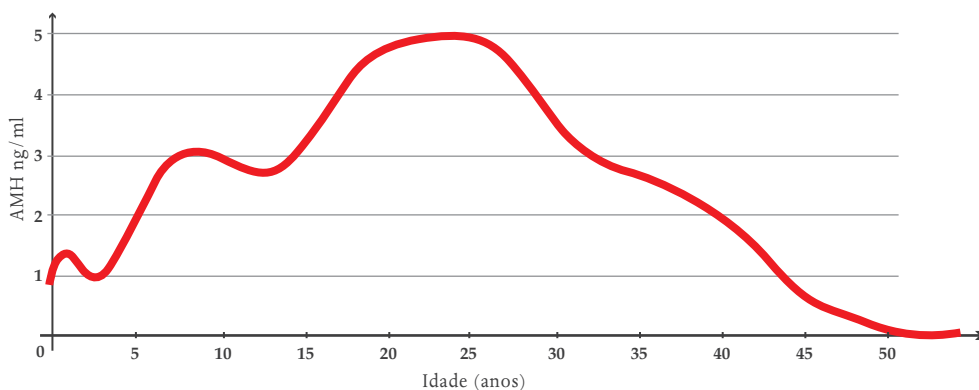


\*La Marca et al. Hum Reprod Update. 2010;16(2):113-30.

Nos primeiros anos de vida da mulher, o AMH tem uma curva de ascensão, com pico ao redor dos 25 anos, quando então começa a declinar proporcionalmente à diminuição da reserva ovariana ao longo dos anos, tornando-se indetectável cerca de cinco anos antes da menopausa (Quadro 6-3). Assim, deve ser avaliado com cautela antes dos 25 anos de

idade, pois pode dar uma ideia errada de reserva ovariana diminuída. Após essa idade, ele reflete bem a população de folículos remanescentes, sendo esperado que uma mulher mais velha tenha valores de AMH menores que as jovens, embora haja muita variação na população. Uma ressalva que se faz é que este exame consegue prever a resposta ovariana em quantidade (número de oócitos coletados), mas não prediz a qualidade oocitária. Como prevê bem a quantidade de oócitos, independentemente da idade, a dosagem do AMH prediz o risco de uma má resposta à estimulação ovariana. Tem a vantagem ainda de predizer as pacientes de risco de uma hiper-resposta, podendo auxiliar na escolha do melhor protocolo de estimulação e dosagem, evitando complicações como a síndrome de hiperestimulação ovariana (Capítulo 11).

### QUADRO 6-3. CURVA DO HORMÔNIO ANTIMULLERIANO (AMH) AO LONGO DOS ANOS



*\*La Marca et al. Hum Reprod. 2006;21(12):3103-7.*

Em relação a prognóstico de resposta, a interpretação dos resultados do AMH deve ser feita independentemente da idade. Não existe consenso sobre valores de corte. Consideramos que valores abaixo de 1,0 ng/ml indicam uma baixa reserva ovariana. No Quadro 6-4, indicamos os valores adotados pelo IPGO em relação às chances de resposta ovariana.

**Contagem dos folículos antrais (CFA):** através de um ultrassom transvaginal realizado entre o terceiro e o quinto dia do ciclo menstru-

al, avalia-se o tamanho, o volume dos ovários e a presença de folículos antrais. A CFA consiste em contar todos os folículos de tamanho entre 2 e 10 mm. Tem a vantagem de ser mais barato que a dosagem do AMH, com acurácia semelhante em predizer tanto má resposta como hiper-resposta. Apresenta a desvantagem de necessitar ser feito em um período específico do ciclo e muita variação interobservador. No Quadro 6-4, listamos os valores adotados pelo IPGO.

QUADRO 6-4. INTERPRETAÇÃO DOS VALORES DE HORMÔNIO ANTIMULLERIANO (AMH) E CONTAGEM DE FOLÍCULOS ANTRAIS (CFA)

AMH (ng/dL)	CFA	INTERPRETAÇÃO
< 0,16	< 2	Reserva ovariana muito baixa, com chance mínima de resposta à estimulação ovariana
0,16 - 1,0	2-7	Reserva ovariana baixa, com risco de má resposta à estimulação ovariana (≤ 3 oócitos maduros coletados)
1,1- 2,5	8-14	Reserva ovariana normal, com chance de boa resposta à estimulação ovariana
> 2,5	≥ 15	Risco de hiper-resposta à estimulação ovariana

OBS: alguns laboratórios emitem resultado do AMH em pmol/L. Neste caso a conversão é: pmol/L ÷ 7,14 = valor em ng/ml

## AValiação D FERTILIDADE APÓS O TRATAMENTO ONCOLÓGICO

A primeira avaliação da saúde reprodutiva, endócrina e sexual do paciente após quimioterapia deve ser aproximadamente seis meses após o fim do tratamento, para estimar o dano causado, predizer a chance de gravidez futura e avaliar a necessidade de reposição hormonal. Pode ainda orientar a necessidade de técnicas de preservação da fertilidade nesta fase.

Nos pacientes pré-púberes, a avaliação do dano gonadal é difícil, pois não se dispõe de métodos bioquímicos fidedignos de avaliação e não temos outros parâmetros como ciclo menstrual (na menina) ou análise seminal (no menino). Esses pacientes devem ser acompanhados quanto à progressão da puberdade, quando for o momento. Se ausência de puberdade, algumas vezes, esta deve ser induzida com reposição hormonal.

### *Homem pós puberdade*

Cerca de seis meses após o fim do tratamento, os homens devem ser avaliados através do espermograma. Se houver alteração, devem ser avaliados ainda do ponto de vista hormonal, uma vez que além das células germinativas, as células de Leydig podem ter sido lesadas (Capítulo 3). Vale lembrar que, no homem, a recuperação pode ser mais lenta, demorando até 5 anos. Nesta fase, se os parâmetros seminais estiverem alterados, pode-se optar por congelar amostras de sêmen, caso não os tenha feito antes do tratamento oncológico, ou se não foi possível amostras suficientes.

### *Mulher pós puberdade*

Cerca de 6 meses após o tratamento oncológico, a mulher deve ser avaliada primeiro em relação à história menstrual. Se entrou em amenorreia, é um sinal que pode indicar falência ovariana. Algumas ficam oligomenorreicas. Em pacientes com alterações menstruais, devem ser descartadas alterações da tireoide e hiperprolactinemia, além de provas da reserva ovariana, anteriormente citadas. Mesmo que mantenha ciclos regulares, sua reserva ovariana pode estar comprometida e deve ser avaliada. Nesta fase, se não foi possível preservar a fertilidade e houve dano gonadal, pode-se orientar a não adiar a gravidez, se já liberada de engravidar pelo oncologista. Como normalmente, orienta-se esperar pelo menos dois anos (Capítulo 15), pode ser proposto preservação da fertilidade, idealmente através da criopreservação de oócitos, caso não o tenha feito antes ou para aumentar a quantidade de gametas criopreservados.

Mulheres que entraram em falência ovariana devem receber reposição hormonal, pois menopausa precoce, em geral, é muito sintomática, além de risco aumentado de osteoporose e alterações cardiovasculares.

## **AVALIAÇÃO DA SAÚDE SEXUAL**

Além da avaliação hormonal e da saúde reprodutiva, os sobreviventes de tratamentos oncológicos devem também ser avaliados quanto à



saúde sexual. Estima-se que pelo menos 20% experimentam alguma disfunção sexual. Homens podem ter disfunção erétil, caso tenham lesões de nervos na cirurgia. Mulheres e homens podem ter diminuição da libido, se produção hormonal deficiente, mas também por causas psicológicas, como alteração da imagem corporal quando retiram algum órgão como testículo ou mamas. Muitas associam perda de órgãos reprodutores como perda da feminilidade. Homens muitas vezes tem a ideia errônea de que fertilidade reflete a potência sexual. A perda da fertilidade em ambos pode comprometer a vida sexual.

A avaliação da saúde sexual e suporte a ela deve fazer parte do *follow-up* do paciente curado do câncer, pois contribui muito para a melhora da sua qualidade de vida. Se necessário, acompanhamento psicológico deve ser feito.

## CIRURGIAS CONSERVADORAS PARA PRESERVAR A FERTILIDADE

Tumores ginecológicos, em geral, necessitam cirurgias para remoção de órgãos reprodutores como útero, trompas e ovários, levando à infertilidade permanente. Cerca de 15-21% destes tumores são diagnosticados antes dos 40 anos, muitas vezes em pacientes que não estão com a prole definida. Há alguns casos em que se pode tentar abordagens mais conservadoras, preservando os órgãos reprodutores, quando há o desejo de gravidez futura. Entretanto, nem sempre são propostas pelo ginecologista ou oncologista, mesmo quando as pacientes preenchem os critérios de elegibilidade, às vezes por falta de conhecimento do médico ou por não ter familiaridade com a técnica. Pesa também o fato de que a paciente enfrentando o diagnóstico de câncer, muitas vezes, tem dificuldade de pensar nos riscos e benefícios de se optar por tratamentos mais conservadores. É importante que essas opções sejam oferecidas, quando possível, às pacientes que desejam gestação futura, pois, uma vez curado o câncer, as sequelas pesarão muito na qualidade de vida delas e elas poderão questionar se realmente não teria sido possível um tratamento menos agressivo. Caso o profissional não tenha segurança com a técnica, a paciente deve ser encaminhada para serviços com experiência neste tipo de cirurgia. Neste capítulo, descrevemos resumidamente as possibilidades de tratamentos conservadores em tumores de colo, endométrio e ovário, seus riscos e indicações.

### CÂNCER DE COLO

O câncer de colo é o segundo câncer mais frequente na mulher, estimando-se uma incidência de mais de 500.000 casos por ano, ao redor

do mundo. Com a disseminação do *screening* para câncer de colo, muitas mulheres são diagnosticadas ainda jovens. Quando há indicação cirúrgica, normalmente envolve histerectomia, levando as pacientes à infertilidade permanente. Entretanto, dependendo do estágio da doença é possível optar por cirurgias conservadoras.

Carcinoma escamoso de colo estágio IA1, se ausência de invasão vascular e linfática e margens livres pode ser tratado com conização, sem necessidade de histerectomia e, portanto, preservando a fertilidade (caso a mulher deseje), uma vez que a chance de envolvimento parametrial ou de linfonodos pélvicos é muito baixa. Nas pacientes dentro destes critérios, a chance de recidiva é menor que 0,5%. Ressalva se faz quando o tipo histológico é adenocarcinoma, que costuma ser multifocal, com 13% das pacientes tendo focos de doença separados por mais de 2 mm. Além disso, tem o fato de ser glandular e as glândulas apresentam uma arquitetura complexa, com túneis e invaginações que dificultam avaliar a profundidade. Entretanto, estudos não mostram aumento de recidiva em adenocarcinomas tratados com conização, desde que margens livres, podendo ser uma opção.

Para tumores acima deste tamanho, recomenda-se ressecção do paramétrio proximal e linfonodos pélvicos, pelo risco de extensão linfática em 7%. Isso tornava um desafio a preservação da fertilidade, uma vez que esta cirurgia incluía histerectomia. Em 1987, Dr. Daniel Dargent introduziu a traquelectomia radical, que consistia em uma ressecção dos linfonodos pélvicos via laparoscópica com amputação do colo e paramétrios proximais via vaginal. Variações da técnica foram introduzidas e disseminadas pelo mundo, sendo realizada via vaginal, abdominal e laparoscópica (com ou sem auxílio de robô). Com esta técnica, a fertilidade é preservada, sem aumentar o risco de recidiva, desde que cumpra os critérios de elegibilidade, que são:

- Paciente deseje gestação futura.
- O tipo histológico seja carcinoma escamoso, adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso, e não: carcinoma indiferenciado, de células claras, de pequenas células ou sarcoma.
- O estágio seja: IA1 com comprometimento linfático ou vascular, IA2 ou IB1 (sendo menor que 2 cm).
- Margens estejam livres de doença.

- Não haja linfonodos acometidos.
- Paciente esteja ciente dos riscos e se comprometa com o *follow-up*.

Na literatura, a traquelectomia radical demonstra uma taxa de complicação de 2,5% e recidiva de 4%, semelhante às vistas em pacientes que realizaram histerectomia nos mesmos estágios. É, portanto, uma opção válida de preservar a fertilidade em pacientes que desejam gestação no futuro. Entretanto, há um maior risco de complicações obstétricas caso a gravidez seja alcançada. Um estudo demonstrou que pacientes que engravidaram após traquelectomia radical tiveram 22,4% de abortos de primeiro trimestre (pouco acima da população geral), 10,3% de abortos de segundo trimestre (2 vezes mais alto que a população geral) e 26,6% de parto prematuro. Frente a isso, alguns autores propõem cirurgias menos radicais, realizando a traquelectomia somado a linfadenectomia pélvica, sem retirada dos paramétrios, uma vez que a extensão mais frequente é nos linfonodos e não paramétrios, conseguindo melhores resultados obstétricos. Entretanto, ainda não tem dados suficientes na literatura para garantir a segurança com esta abordagem. Vale lembrar que mesmo a conização simples também é fator de risco para partos prematuros, em menor grau que a traquelectomia radical.

A traquelectomia radical vem sendo proposta também para estágios mais avançados (IB maior que 2 cm e IIA1), após quimioterapia neoadjuvante, caso tenha menos de 3 mm de doença residual após a quimioterapia. Acima disso, a chance de recorrência aumenta muito, obrigando cirurgia mais radical ou tratamentos adjuvantes, que comprometerão a fertilidade. Quando indicado radioterapia pélvica, pode ser proposto transposição dos ovários (Capítulo 9).

## CÂNCER DE OVÁRIO

### *Tumor borderline*

Tumor *boderline* acomete mulheres com média de idade de 45 anos, sendo 34% abaixo de 40 anos. É caracterizado por não ter invasão estromal. Normalmente são tratados com histerctomia + salpingooforectomia bilateral, uma vez que 25% dos tumores *boderlines* são reclassifica-

dos como invasivos após anatomopatológico final. Cirurgia conservadora pode ser uma opção, embora é aceito que haja uma maior taxa de recidiva (0-25%) em relação a cirurgias radicais (0-5%). Uma avaliação de 10 estudos somando 626 casos de tumor *boderline* tratados com cirurgias conservadoras, mostrou 18% de recidiva, mas somente 0,2% (1 caso) de óbito.

Em estágio I, pode-se realizar salpingooforectomia unilateral e, no caso de tumores bilaterais, cistectomia bilateral ou cistectomia de um lado e ooforectomia do outro. Um estudo randomizado (Palomba et al, 2010) não mostrou diferença de recidiva entre as duas abordagens, mas com maior taxa de gravidez no grupo que realizou cistectomia bilateral, que é a conduta preferida. No caso de doença unilateral, cistectomia também pode ser realizada, melhorando a fertilidade, desde que não seja mucinoso, pois este está mais associado a doença invasiva e, portanto, ooforectomia deve ser preferida. Felizmente, este subtipo não costuma ter bilateralidade. De um modo geral, quando é unilateral, opta-se por ooforectomia unilateral. Em uma meta-análise de 2005, que avaliou pacientes com tumor de ovário *boderline* tratadas conservadoramente, mostrou maior risco de recidiva com a cistectomia.

Sempre que se optar por tratamento conservador, deve-se avaliar minuciosamente toda a cavidade abdominal, colher lavado peritoneal, realizar omentectomia e múltiplas biópsias, uma vez que 20% das pacientes tem metástases peritoneais. No serosos, tem autores que propõem tratamento conservador mesmo em estágios mais avançados (II ou III), desde que todos implantes peritoneais sejam ressecáveis e não invasivos. Caso sejam invasivos, a chance de recidiva com tratamento conservador é alta.

Uma meta-análise de 2015 demonstrou uma taxa de gravidez de 61% em pacientes com tumor *boderline* submetidas a tratamento conservador. É frequente história de infertilidade entre elas (10-35%) e muitas necessitam de técnicas de reprodução assistida, que não são contraindicadas.

### *Tumores germinativos malignos*

Tumores germinativos malignos representam 5% dos tumores de ovário. Acomete uma média de idade de 19 anos e, em geral, estão em estágios iniciais ao diagnóstico. O tratamento padrão deve ser cirurgia conservadora, que inclui remoção do tumor, preservando trompa (a não

ser que aderida ao tumor), exame cuidadoso da cavidade e lavado peritoneal. No caso de disgerminomas, estadiamento cirúrgico incluindo omentectomia e linfadenectomia pélvica e paraórtica é recomendada. No caso de outros tumores germinativos, isso não é necessário e normalmente, complementa-se com quimioterapia. Neste caso, deve ser preferido esquemas com cisplatina, como BEP (bleomicina, etoposide, cisplatina), em relação a outros esquemas como VAC (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida). Em uma série de 61 pacientes com tumores germinativos malignos, foi observado em torno de 35% de gravidez após cirurgia isolada ou seguida de quimioterapia com cisplatina, enquanto nas que receberam esquema VAC, somente 7% engravidaram.

### *Tumores ovarianos epiteliais malignos*

Tumores ovarianos epiteliais malignos são altamente letais e sua abordagem inicial consiste, em geral, em citorredução que inclui salpingooforectomia bilateral e hysterectomia. Geralmente, acometem mulheres em idade avançada, mas cerca de 7% são descritos em mulheres abaixo dos 40 anos, nas quais 60% em estágios I (restrito ao ovário). Cirurgias conservadoras têm sido propostas quando a paciente deseja gestação no futuro. A técnica inclui salpingooforectomia unilateral, linfadenectomia pélvica e para-aórtica, omentectomia, lavado peritoneal e múltiplas biópsias, preservando útero e ovário contralateral. Essa abordagem tem se mostrado segura em estágios IA com grau histológico 1 (e possivelmente grau 2). Estudos demonstram não haver comprometimento da sobrevivência, permitindo fertilidade futura. Para estágios mais avançados e graus mais elevados, há estudos propondo cirurgias conservadoras, entretanto não há dados ainda conclusivos. Na opção por cirurgias conservadoras, *follow-up* rigoroso deve ser realizado e os riscos devem ser muito bem discutidos com a paciente.

De 328 casos descritos que foram tratados com cirurgias conservadoras, houve uma taxa de 13% de recorrência e 6% de óbito. Se necessidade de quimioterapia adjuvante, esquemas com carboplatina e paclitaxel, em geral, são aplicados, com taxa de falência ovariana ainda não estabelecida. Uma opção, nestes casos, é realizar técnicas de preservação da fertilidade, como criopreservação de oócitos ou embriões (Capítulos 9 e 12). No passado, acreditava-se que a estimulação ovariana poderia

umentar o risco de câncer de ovário. Entretanto, isso não se confirma na literatura, não sendo, portanto, contraindicada.

## CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Menos de 5% dos casos de câncer de endométrio são diagnosticado em mulheres que ainda desejam gravidez. O tratamento padrão envolve histerectomia e salpingooforectomia bilateral. Um opção de tratamento conservador, é o uso de progesterona, com a qual se demonstra regressão da doença. Essa abordagem pode ser feita, nas seguintes condições:

- Estágio IA sem invasão de miométrio pela ressonância nuclear magnética de pelve.
- Grau 1 bem diferenciado no material de curetagem.
- Ausência de invasão linfática e vascular no material de curetagem.
- Sem evidência de doença anexial ou abdominal pelos exames de imagem.
- Imunohistoquímica demonstrando alta expressão de receptor de progesterona.

O tratamento, nestes casos, pode ser feito com uso de acetato de megestrol 160 mg ou medroxiprogesterona 600 mg/ dia por 3 meses. Após este período, deve-se repetir a curetagem e, se persistência de doença, deve ser realizada histerectomia. Se ausência de doença, deve-se manter progesterona por pelo menos 6-9 meses, quando, se não houver recidiva, pode ser liberada para tentar engravidar, com *follow-up* rigoroso. DIU com levonorgestrel também tem sido proposto.

Uma meta-análise que avaliou 408 pacientes com câncer de endométrio tratadas clinicamente demonstrou regressão em 76,2% dos casos, mas 40% destas tiveram recidiva. A taxa de gravidez foi de 28%.

### QUADRO 7-1. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE COLO (FIGO)

<b>Estádio I – Tumor restrito ao colo sem extensão ao corpo uterino.</b>
IA - Tumor invasivo somente diagnosticando por microscopia com invasão $\leq 5$ mm e extensão $\leq 7$ mm.
IA1 Invasão estromal $\leq 3$ mm e extensão $\leq 7$ mm.
IA2 - Invasão estromal entre 3 e 5 mm e extensão $\leq 7$ mm.
IB - Tumor clinicamente visível limitado ao colo ou tumores pré-clínicos > estágio IA.
IB1 – Tumor clinicamente visível < 4 cm em seu maior diâmetro.
IB2 – Tumor clinicamente visível > 4 cm em seu maior diâmetro.
<b>Estádio II – Tumor invadindo o útero mas não a parede pélvica ou terço inferior da vagina.</b>
IIA Não há invasão parametrial.
IIA1 – Tumor clinicamente visível $\leq 4$ cm em seu maior diâmetro.
IIA2 – Tumor clinicamente visível > 4 cm em seu maior diâmetro.
IIB - Tumor com invasão parametrial.
<b>Estádio III – Tumor com extensão à parede pélvica e/ou comprometendo terço inferior da vagina e/ou hidronefrose ou rim não funcionante.</b>
IIIA - Tumor invade terço inferior da vagina sem extensão a parede pélvica.
IIIB - Extensão à parede pélvica e/ou hidronefrose ou rim não funcionante.
<b>Estádio IV – Tumor estende-se além da pelve ou invade a mucosa vesical ou do reto.</b>
IVA - Extensão a órgãos adjacentes.
IVB - Extensão a órgãos a distância.

### QUADRO 7-2. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE OVÁRIO (FIGO)

<b>Estágio I - Tumor limitado aos ovários.</b>
IA - Tumor limitado a um ovário; sem atingir a superfície externa; cápsula intacta; ausência de ascite.
IB- Tumor limitado aos dois ovários; sem atingir a superfície externa; cápsula intacta; ausência de ascite.
IC - Tumor limitado a um ou ambos ovário com cápsula rota e/ou tumor na superfície ovárica e/ou células neoplásicas na ascite ou lavado peritoneal.
<b>Estágio II - Crescimento do tumor envolvendo um ou dois ovários com extensão pélvica.</b>
IIA - Extensão e/ou metástases para o útero e/ou trompa uterina.
IIB - Extensão para outros tecidos pélvicos.
IIC - Tumores enquadrados nos estágios IIA ou IIB atingindo a superfície de um ou dos dois ovários ou com ruptura da cápsula ou com ascite contendo células malignas ou lavado peritoneal positivo.



**Estágio III. O tumor com implantes além da pelve e/ou linfonodos inguinais pélvicos ou retroperitoneais positivos**

IIIA - Tumor macroscopicamente limitado à pelve verdadeira com linfonodos negativos mas com implantes microscópicos na superfície peritoneal abdominal, comprovadas histologicamente.

IIIB - Tumor atingindo um ou ambos os ovários com implantes macroscópicos na superfície peritoneal com diâmetro não superior a 2,0 cm. Linfonodos negativos.

IIIC- Implantes abdominais com diâmetro superior a 2,0 cm e/ou linfonodos inguinais, pélvicos ou retroperitoneais positivos.

**Estágio IV - Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com metástases a distância.**

**QUADRO 7-3. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE ENDOMÉTRIO (FIGO)**

**Estádio I – Tumor restrito ao corpo uterino.**

IA - Restrito ao endométrio ou invadindo menos da metade da espessura miometrial.

IB - Invasão da metade ou mais da espessura miometrial.

**Estádio II – Tumor invade estroma cervical mas sem extensão além do útero.**

**Estádio III – Tumor com extensão local ou regional .**

IIIA - Invasão até a serosa do corpo uterino e/ou anexos.

IIIB - Invasão parametrial ou vaginal.

IIIC Metástase aos linfonodos pélvicos ou para-aórticos.

IIIC1 – Linfonodos pélvicos positivos.

IIIC2 – Linfonodos para-aórticos positivos com ou sem linfonodos pélvicos comprometidos.

**Estádio IV – Tumor invade a bexiga e/ou mucosa intestinal e/ou metástases a distância.**

IVA Tumor invade a bexiga e/ou mucosa intestinal.

IVB Metástases a distância incluindo metástases intra-abdominais e linfonodos inguinais.

## OPÇÕES DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NO HOMEM

A preservação da fertilidade em homens com câncer é um importante aspecto no tratamento oncológico. Muitos desses homens não têm filhos ao diagnóstico e desejariam ter no futuro. Outros, mesmo já tendo filhos, ainda planejam ter outros. Mais da metade dos homens com câncer expressam o desejo de preservar sua fertilidade. Esta porcentagem passa de 75% entre os homens que não tiveram filhos ainda.

Dessa forma, é imperativo se preocupar com a preservação da fertilidade. As sociedades de medicina reprodutiva e oncologia clínica por todo mundo reconhecem a importância em discutir com o paciente e encaminhar para centro específico de preservação da fertilidade durante o diagnóstico e tratamento. Entretanto, apesar de mais de 90% dos oncologistas concordarem que o congelamento do sêmen deveria ser oferecido a todos os homens antes do tratamento, se possível, 48% nunca conversaram a respeito com seus pacientes. O impacto emocional que a infertilidade causa é muito grande e, portanto, é inadmissível que não sejam oferecidas as opções de preservação da fertilidade antes do tratamento, principalmente porque é algo muito simples na maioria dos casos.

Após a puberdade, a coleta de espermatozoides pode ser realizada por masturbação, o que é simples e não invasiva. Mas, se não for possível obtê-los dessa maneira, poderão ser retirados diretamente dos testículos, de um modo menos invasivo do que com a mulher, uma vez que a sua localização anatômica é externa ao corpo. Antes da puberdade, a preservação só é possível pela criopreservação de fragmentos de testículo, o que ainda é considerado experimental e sem resultados de gravidez no momento, sendo, portanto, controverso.

Os tipos de câncer mais comuns no sexo masculino em idade reprodutiva são o tumor de testículo, linfoma de Hodgkin e as leucemias. Estes tratamentos, com frequência, resultam em infertilidade temporária ou esterilidade permanente (aproximadamente 1/3 destes pacientes se tornarão azoospérmicos definitivos). A preocupação imediata destes pacientes depois de curados de um câncer, na maioria das vezes, envolve o aspecto sexual e reprodutivo. Alterações hormonais são menos frequentes que alterações seminais, visto que as células germinativas são mais sensíveis à quimio/radioterapia que as células somáticas (Capítulo 3).

Desta forma, o médico que assiste a estes pacientes tem o dever de levar em consideração estes aspectos e informar o seu paciente das possíveis maneiras de preservar sua fertilidade.

Perguntas que deverão ser respondidas pelo médico ao paciente, seus pais ou responsáveis (caso seja menor de idade) antes do início do tratamento oncológico:

- 1) O tratamento afetará a fertilidade do homem ou do menino? Se a resposta for “sim”, qual a melhor técnica para preservar a fertilidade? Qual a opção mais indicada para este caso?
- 2) Essas opções para preservar a fertilidade irão prejudicar o tratamento contra o câncer?
- 3) Escolhendo uma dessas opções, haverá necessidade de postergar o tratamento contra o câncer? Por quanto tempo?
- 4) Como e quando o paciente poderá saber se é fértil ou não após o término do tratamento? Existem testes para isso?
- 5) Se a fertilidade não for preservada, existem alternativas para que ele possa ter filhos futuramente?
- 6) Esses tratamentos podem aumentar os riscos de o câncer voltar?
- 7) Se for realizado o congelamento do sêmen ou tecido testicular, existe uma data limite para estes serem utilizados?
- 8) Haverá mudanças do desejo sexual?
- 9) Haverá riscos para a criança quando ele tiver seus filhos?
- 10) Quais são as clínicas especializadas que podem indicar os melhores métodos para preservar a fertilidade?
- 11) Onde posso encontrar mais informações sobre preservação da fertilidade?

## MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE ANTES DO TRATAMENTO

### *1- Criopreservação de sêmen coletado por masturbação*

O congelamento de sêmen é um processo realizado com técnicas bem definidas e resultados confiáveis, sendo o método mais eleito para a preservação da fertilidade em homens. Os espermatozoides são congelados a -196°C e armazenados em nitrogênio líquido por tempo indeterminado. O sêmen deverá ser coletado através da masturbação, preferencialmente em várias amostras. Meninos muito novos, algumas vezes, nunca se masturbaram e isso deve ser explicado com o consentimento dos pais. Em geral, adolescentes têm maturidade para entender. Um estudo mostrou que entre 4.345 meninos entre 11-20 anos com diagnóstico de câncer, a quem foram explicados os métodos de coleta e congelamento de sêmen, 99% quiseram tentar colher pelo menos uma amostra e 93% tiveram sucesso. A chance de sucesso foi menor quanto menor a idade (somente 81% conseguiram colher, entre 11-14 anos), mas amostras conseguiram ser obtidas mesmo com meninos de 12 anos. Pacientes mais novos tiveram também menor quantidade e qualidade de espermatozoides.

O número de amostras recomendada vai depender da qualidade seminal. Lembramos que, em geral, pacientes oncológicos de alguns tumores específicos, apresentam piores parâmetros seminais, mesmo antes do tratamento (Capítulo 3).

Apesar de ser normalmente recomendado um período de abstinência de 2 a 5 dias, muitas vezes não se tem muito tempo antes que a quimioterapia deva ser iniciada. Neste caso, pode-se recomendar intervalos menores. Estudos já demonstraram que coleta com intervalos de 24 a menos de 48 horas, tiveram resultados comparáveis. Importante que sejam colhidas sorologias para HIV 1 e 2, hepatites B e C, HTLV 1 e 2 e sífilis, para não expor a parceira ao risco de infecção quando for utilizado.

O sêmen pode ficar congelado por tempo indeterminado. Há relatos de gravidezes com uso de sêmen congelado 21 anos antes. No descongelamento, pacientes oncológicos costumavam ter uma perda maior que o usual com o congelamento lento que se usava no passado. Com a técnica de vitrificação (Capítulo 9), essa perda é muito pequena, mesmo quando a quantidade de espermatozoides é muito baixa.

Os espermatozoides descongelados podem ser utilizados para inseminação intrauterina (IIU) e fertilização *in vitro* (FIV), clássica ou com injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI - *intracytoplasmic sperm injection*). Caso não necessite ou não queira fazer uso no futuro, o sêmen pode ser descartado, com sua autorização. Considerando que os pacientes serão submetidos a um tratamento oncológico, um ponto muito importante a se definir é o que fazer com o sêmen caso o paciente morra durante o tratamento. Deve-se assinar um termo se autoriza alguém utilizá-lo *pos mortem*.

## 2- Criopreservação de espermatozoides obtidos com métodos alternativos de coleta

A obtenção de espermatozoides pela masturbação é o método mais simples e menos invasivo, mas, em algumas situações, isso não é possível. Muitas vezes, os pacientes estão muito fracos pelo câncer ou com mobilização reduzida após uma cirurgia, impedindo que consigam obter amostras por masturbação. Meninos muito novos também têm maior chance de não conseguir obtê-las. Além disso, alguns conseguem colher mas não apresentam espermatozoides no ejaculado. Nestes casos, pode-se tentar métodos alternativos de coleta seminal para criopreservação.

Quando o homem é incapaz de ejacular, pode-se utilizar um dos mecanismos abaixo:

- Extração de sêmen da urina: homens com ejaculação retrógrada podem não ter espermatozoides no ejaculado pois ao invés de saírem pela uretra, tomam a direção da bexiga. Neste casos, pode-se recuperar os espermatozoides na urina por sonda vesical. Deve-se, de dois a três dias antes da coleta, alcalinizar a urina com bicarbonato de sódio (2 colheres de sopa ao dia por via oral).
- Estimulação vibratória peniana: consiste em vibrações de alta frequência (100 Hz) concentradas no freio peniano com uma amplitude de 2 a 3,5 mm. Ela pressupõe a existência de um arco reflexo intacto na altura da medula toracolombar, conduzindo o estímulo superiormente aos nervos pudendos até a medula sacral, e daí aos simpáticos toracolombares (T10-L3), ocasionando a ejaculação.

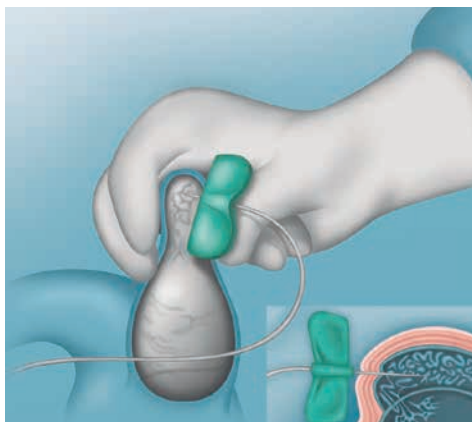
- **Eletroejaculação:** induz-se ejaculação com uma sonda transretal, através de estímulo elétrico à musculatura lisa e fibras nervosas autonômicas simpáticas da região da ampola da uretra pélvica e vesículas seminais. O preparo dos pacientes inclui: antibioticoprofilaxia, alcalinização da urina e lavagem vesical, já que a maior parte da ejaculação é retrógrada, uma vez que a eletroejaculação não coordena o fechamento do colo vesical. Normalmente, esse procedimento é feito com anestesia geral.

As amostras conseguidas por estes métodos, em geral, não apresentam tanto espermatozoides e, no futuro, deverão ser utilizados em ciclos de FIV/ICSI, mas caso haja boa quantidade e qualidade, pode-se usar em IIU também.

Outra opção é partir para métodos invasivos de extração de espermatozoides (diretamente do testículo ou epidídimo). É a alternativa para homens que não apresentam espermatozoides no ejaculado. São eles:

- **PESA (aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo):** aspira-se uma pequena quantidade de sêmen do epidídimo, e os espermatozoides recuperados são utilizados para fertilização por ICSI ou criopreservados para serem utilizados no futuro (Figura 8-1).

FIGURA 8-1. PESA (ASPIRAÇÃO PERCUTÂNEA DE ESPERMATOZOIDEOS DO EPIDÍDIMO)



- **TESA (aspiração de espermatozoides do testículo):** é uma técnica similar, na qual os espermatozoides são retirados por minúsculas biópsias de tecido testicular. Depois, são recuperados e, a exemplo da técnica anterior, são utilizados para fertilização por ICSI ou criopreservados.
- **microTESE (microdissecção testicular):** é uma microcirurgia que possibilita a retirada dos espermatozoides diretamente dos ductos seminíferos.
- **onco-TESE:** em homens com câncer de testículo que necessitam removê-lo, pode-se extrair espermatozoides direto do epidídimo ou testículo, durante a cirurgia.

É importante salientar que alguns pacientes, principalmente com tumores hematológicos, podem estar com distúrbios de coagulação e, portanto, procedimentos cirúrgicos para extração de espermatozoides têm risco aumentado e podem dificultar a recuperação. Deve-se, nestes casos, avaliar o custo-benefício e discutir cuidadosamente com paciente e/ou família.

Os espermatozoides obtidos por métodos invasivos de coleta são usados posteriormente sempre para ICSI.

### 3- Criopreservação de embriões

Quando o casal já tem parceira definida, outra opção de preservação da fertilidade é o congelamento de embriões. Com a técnica de vitrificação, as taxas de sucesso com embriões congelados são muito altas, de acordo com a idade da mulher (Capítulo 10). Entretanto, apesar de chances boas, tem as seguintes desvantagens:

- o homem já deve ter tido a puberdade e já estar com a parceira que deseja ter filhos;
- a mulher tem que ser submetida a um ciclo de FIV, o que demora pelo menos duas semanas, podendo atrasar o tratamento oncológico (Capítulo 10);
- embriões têm vida e portanto, apesar da lei permitir que sejam descartados após cinco anos (se for o desejo do casal), isso leva a

dilemas éticos e morais de estar descartando uma vida. Já o sêmen que não for utilizado pode ser descartado sem problemas;

- ao congelar embriões está preservando a fertilidade do casal e não do homem. Caso se separem, o homem não poderá utilizar os embriões sem autorização da mulher. Isso pode levar a brigas judiciais futuras.

Por tudo isso, somado à pouca perda dos espermatozoides congelados, normalmente, não se aconselha o congelamento dos embriões, dando-se prioridade ao congelamento seminal.

#### 4- Criopreservação de tecido testicular

Quando o menino ainda não atingiu a puberdade, não há produção de espermatozoides e, portanto, não é possível criopreservá-los. Mesmo se tentarmos colher espermatozoides direto dos testículos, encontraremos espermatogônias, mas não espermatozoides maduros. Assim, não há ainda uma forma de preservação da fertilidade com aplicação prática, atualmente. A única opção viável é o congelamento de tecido testicular. Apesar das pesquisas em animais estarem avançando muito, ainda é um procedimento experimental. Os fragmentos de tecido testicular poderiam ser utilizados das seguintes formas:

- os fragmentos testiculares serem reimplantados;
- extrair espermatogônias, promover multiplicação *in vitro* e estas serem implantadas no testículo;
- extrair espermatogônias e maturá-las *in vitro*, formando espermatozoides que possam ser utilizados para ICSI.

Em humanos, nenhuma opção é ainda viável. Portanto, surge um dilema ético se deve submeter o menino aos riscos do procedimento por algo experimental e sem aplicação prática, no momento. Estudos demonstram que é um procedimento seguro, com baixa chance de complicações e com potencial de ter utilidade no futuro. Assim, muitos países se mostram favoráveis a congelar fragmentos de testículo para um possível uso futuro. Mais detalhes desta técnica no Capítulo 14.



## MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DURANTE O TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Infelizmente, muitas vezes, o paciente decide congelar o sêmen após o tratamento já ter sido iniciado. Como a espermatogênese leva cerca de 70 dias, e a quimio ou radioterapia lesam as células germinativas, a contagem seminal só cairá após esse período. Entretanto, não é aconselhável armazenar este sêmen, por risco de anomalias cromossômicas. Estudo em animais mostraram que mesmo as fases mais tardias da espermatogênese são susceptíveis à indução de mutações que podem ser transmitidas à prole. Deve-se inclusive orientar anticoncepção neste período.

Foi proposto uso de agonista do GnRH para tentar diminuir o dano dos tratamentos oncológicos sobre os testículos. Este medicamento bloqueia o eixo hipotálamo-hipofisário, suprimindo as gonadotrofinas, o que leva a um bloqueio dos testículos. Considerando que as células em proliferação estão mais sujeitas aos quimioterápicos, os análogos de GnRH poderiam proteger contra a ação citotóxica das drogas. Na mulher, estudos demonstram proteção ovariana com seu uso, entretanto, no homem, não demonstra resultados. Outros quimioprotetores vem sendo estudados, mas ainda sem aplicação prática (Capítulo 14).

A única opção que pode auxiliar na preservação da fertilidade durante o tratamento, é a utilização de protetores contra a radiação, dependendo do local irradiado.

### *Proteção da radiação*

A radiação dos tratamentos radioterápicos pode ser muito lesivos aos testículos (Capítulo 3). Para evitar esse dano, dependendo do local de radiação, pode-se colocar um dispositivo de proteção do testículo. É um método simples que pode diminuir os danos às células germinativas. Entretanto, além de não proteger 100% contra os danos da radioterapia, não tem efeito protetor sobre os danos da quimioterapia, devendo ser usado como um método complementar. Como é simples e benéfico, deve ser usado sempre que possível. Estudos mostram redução de 22-74% na dose de radiação recebida pelo testículo com seu uso, dependendo da dose e local de irradiação.

## GRAVIDEZ APÓS O TRATAMENTO

Após o tratamento do câncer, o sêmen deve ser reavaliado para ver se realmente houve dano permanente ou não à fertilidade. Se houver retorno da produção seminal, pode-se tentar gravidez espontânea ou com técnicas de reprodução assistida (IIU ou FIV/ICSI dependendo das condições da mulher e qualidade seminal). Um questionamento nestes casos, quando congelou sêmen antes do tratamento, é: usar a amostra coletada prévia ou o sêmen após tratamento? Não há uma resposta definitiva para isso. Estudos mostram que dano ao DNA dos espermatozoides pode permanecer anos após tratamento quimio/radioterápico. Entretanto, apesar de haver associação com menor taxa de fertilização e gravidez, a maioria dos estudos diz não haver evidência de malformações na prole. Um estudo com 8.760 crianças cujos pais tiveram história de tratamento de câncer mostraram um aumento de 17% no risco de anomalias congênitas, quando comparadas a 17.690.795 crianças sem história paterna de tratamento oncológico, independente de terem sido concebidas espontaneamente ou com reprodução assistida (3,7% x 3,2%). Considerando que o risco ainda é baixo, não diferindo muito da população geral, e outros estudos não confirmam esse risco, normalmente tenta-se gravidez com o sêmen atual, principalmente se for possível uma gestação espontânea.

Nestes casos, em geral, aconselha-se que se espere 18 a 24 meses após término do tratamento, embora não há base científica sólida para isso. Alguns autores consideram que se não levou à azoospermia ou recuperou muito rápido, pode-se esperar um ano. Se não, aguardar dois anos. Entretanto, também sem muita base científica para isso. Vale lembrar que tem homens que recuperam a produção espermática só depois de mais de 5 anos. Caso opte por usar o sêmen congelado, não há necessidade de esperar.

Se não possível gravidez espontânea ou optado por utilizar o sêmen criopreservado, pode-se optar pelas seguintes técnicas de reprodução assistida:

- Inseminação intrauterina (IIU): consiste em colocar o sêmen previamente preparado em laboratório, no interior do útero, por meio de um cateter flexível, no momento em que a mulher está ovulando. É um procedimento simples, sem anestesia, indolor e

não dura mais do que alguns minutos. Para ser realizada, necessita que a amostra seminal contenha mais de 5 milhões de espermatozoides móveis, após processamento seminal. A taxa média de sucesso é em torno de 15%.

- Fertilização *in vitro* (FIV): é um procedimento mais complexo (Capítulo 10), mas possível com quantidades menores de espermatozoides e melhores taxas de sucesso. Com a introdução da ICSI, mesmo quantidades mínimas de espermatozoides são suficientes. As taxas de sucesso variam de acordo com outros fatores, como

QUADRO 8-1. RESUMO DOS PRINCIPAIS MÉTODOS

	ANTES DO		
OPÇÕES	Criopreservação de espermatozoides (masturbação)	Criopreservação de espermatozoides (método alternativo de coleta)	
Definição	Espermatozoides são obtidos através da masturbação e, então, congelados.	Espermatozoides são obtidos por eletroejaculação, PESA, TESA ou micro-TESE e, então, congelados.	
Estado médico da técnica	Padrão	Padrão	
Status puberal	Depois da puberdade	Depois da puberdade	
Local	Ambulatorial	Centro cirúrgico ambulatorial	
Anestesia	Não	Sim	
Taxas de sucesso	Geralmente alta (até 60% por tentativa, dependendo das condições da mulher).	Se o espermatozoide é obtido, a taxa é próxima ao método convencional.	
Restrições/Desvantagens	- Necessita estar na puberdade. - Necessita ter sêmen no ejaculado. - Alguns homens não conseguem coletar (infrequente).	- Necessita estar na puberdade. - Necessita procedimento invasivo e anestesia.	

idade da mulher, sua reserva ovariana e a qualidade seminal, mas são, em média, em torno de 50% por tentativa, podendo chegar a 60% em mulheres jovens.

A opção por um ou outro vai depender da qualidade seminal, idade e fertilidade da mulher, ansiedade do casal e disponibilidade financeira do casal, etc. Com sêmen criopreservado, em geral, a FIV é a técnica de escolha por melhores resultados e por utilizar amostras menores a cada tentativa, uma vez que o estoque é limitado.

## DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NO HOMEM

TRATAMENTO		DURANTE TRATAMENTO	
	<b>Criopreservação de embriões</b>	<b>Criopreservação de tecido testicular</b>	<b>Proteção dos testículos durante a radioterapia</b>
	A parceira é submetida a ciclo de estimulação ovariana e coleta de oócitos; o paciente colhe o sêmen por masturbação (ou métodos alternativos de coleta); é realizada FIV e os embriões criopreservados.	Tecido testicular é obtido através de biópsia e congelamento para o uso futuro.	Uso de proteção testicular para reduzir a dose de radiação nos testículos.
	Padrão	Experimental	Padrão
	Depois da puberdade	Antes e depois da puberdade	Antes e depois da puberdade
	Depende do modo de obtenção do espermatozoide. (Parceira: centro cirúrgico ambulatorial para coleta de oócitos).	Centro cirúrgico ambulatorial	Concomitante ao tratamento radioterápico
	Depende do modo de obtenção do espermatozoide	Sim	Não
	Até 60% por tentativa, dependendo das condições da parceira.	Ainda não há relatos de gravidez em humanos.	Depende do campo irradiado, posição anatômica e dose da radiação. Pode reduzir a dose recebida pelo testículo em até 74%.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Necessita estar na puberdade.</li> <li>- Necessita já ter a parceira com quem deseja filhos.</li> <li>- Os embriões pertencem ao casal e não ao homem.</li> <li>- Caso não deseje utilizar no futuro, o descarte pode levar a dilemas éticos.</li> <li>- A parceira tem que ser submetida a ciclo de FIV, no momento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Necessita procedimento cirúrgico e anestesia.</li> <li>- Riscos de contaminação por células neoplásicas.</li> <li>- Há preocupação com estabilidade epigenética.</li> <li>- Ainda sem aplicação prática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não protege contra efeitos da quimioterapia.</li> <li>- Não garante proteção total à radioterapia.</li> </ul>

		ANTES DO	
OPÇÕES	Criopreservação de espermatozoides (masturbação)	Criopreservação de espermatozoides (método alternativo de coleta)	
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Podem ser feitas várias coletas em pouco tempo (intervalos de 24 horas).</li> <li>- Alta taxa de sucesso.</li> <li>- Procedimento simples e não invasivo.</li> <li>- Muito bem estabelecido na literatura médica.</li> <li>- O sêmen pode ser descartado se não desejar no futuro.</li> <li>- A técnica mais indicada para homens pós-puberdade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Única opção se o homem não consegue ejacular ou não tem espermatozoides no ejaculado.</li> <li>- Se obtenção dos espermatozoides, tem boa chance de sucesso.</li> <li>- Bem estabelecida na literatura médica.</li> <li>- O sêmen pode ser descartado se não desejar no futuro.</li> </ul>	

TRATAMENTO		DURANTE TRATAMENTO	
	<b>Criopreservação de embriões</b>	<b>Criopreservação de tecido testicular</b>	<b>Proteção dos testículos durante a radioterapia</b>
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Alta taxa de sucesso.</li><li>- Muito bem estabelecido na literatura médica.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Única opção de preservação em pré-púberes.</li><li>-Potencial uso no futuro.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Método simples.</li><li>- Diminui o dano testicular, comprovadamente.</li><li>- Bom como método complementar.</li></ul>



## OPÇÕES DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NA MULHER

A perda da fertilidade após tratamentos oncológicos tem grande impacto negativo na qualidade de vida de mulheres jovens que se curam do câncer. Muitas vezes, isso afeta mais profundamente a mulher do que o diagnóstico do câncer. O risco de infertilidade e menopausa precoce estão entre as principais preocupações da mulher que será submetida a tratamentos oncológicos. Estudos mostram que mais de 75% das mulheres jovens sobreviventes de câncer desejam ter filhos no futuro. Entretanto, somente 34-72% das mulheres lembram de ter sido informadas sobre os potenciais danos do tratamento a sua fertilidade ou sobre as possibilidades de preservá-la.

Quando a mulher já passou da puberdade, existem técnicas muito bem estabelecidas de preservação da fertilidade, como a criopreservação de oócitos e embriões. Entretanto, a preservação da fertilidade da mulher é mais complexa que a do homem. Primeiro, porque seus gametas devem ser retirados diretamente dos ovários (que estão dentro da cavidade pélvica), diferente do homem em que os espermatozoides podem ser extraídos do ejaculado. Dessa forma, a captação oocitária exige um procedimento invasivo com necessidade de anestesia. Além disso, os oócitos para serem fertilizados em laboratório devem estar maduros, sendo necessário um estímulo hormonal previamente a sua coleta. Isso demanda pelo menos 2 semanas, retardando o tratamento oncológico. Além disso, há a preocupação de que o estímulo hormonal seja prejudicial nos casos de tumores hormônio-dependentes, como alguns tipos de câncer de mama; embora esse risco seja muito baixo com a utilização de protocolos específicos de indução ovariana atuais (Capítulo 10).



Nas últimas décadas, houve um enorme avanço nas técnicas de criopreservação de embriões e oócitos, deixando de ser algo experimental e tendo, hoje em dia, chances altas de sucesso. Hoje, a criopreservação de oócitos é considerada a melhor opção de preservação da fertilidade da mulher, quando é possível. Quando não há possibilidade, como antes da puberdade ou em casos que não se pode retardar a quimioterapia, existem técnicas que são consideradas ainda experimentais, como a criopreservação de tecido ovariano, mas que já tem vários relatos de gravidezes pelo mundo.

A Sociedade Americana de Oncologia, atualmente, recomenda que todas as pacientes jovens que desejem uma gravidez futura devam ser informadas sobre as opções de preservação da fertilidade, antes do tratamento oncológico. No caso de crianças, as opções são mais limitadas mas os pais ou responsáveis devem ter essa preocupação.

Perguntas que deverão ser respondidas pelo médico à paciente, seus pais ou responsáveis (caso seja menor de idade), antes do início do tratamento oncológico:

- 1) O tratamento afetará a fertilidade da mulher ou menina? Se a resposta for “sim”, qual a melhor técnica para preservar a fertilidade? Qual a opção mais indicada para este caso?
- 2) Essas opções para preservar a fertilidade irão prejudicar o tratamento contra o câncer?
- 3) Escolhendo uma dessas opções, haverá necessidade de postergar o tratamento contra o câncer? Por quanto tempo?
- 4) Como e quando a paciente poderá saber se é fértil ou não após o término do tratamento? Existem testes para isso?
- 5) Se a fertilidade não for preservada, quais são as alternativas para que ela possa ter filhos futuramente?
- 6) Esses tratamentos ou uma futura gestação podem aumentar os riscos de o câncer voltar?
- 7) Se houver falência ovariana (menopausa pelo tratamento), quais serão os sintomas? Existe tratamento para isso?
- 8) Depois de terminado o tratamento, quanto tempo levará para que a menstruação retorne? Se não estiver menstruando, será necessário o uso de hormônios ou contracepção se desejar evitar filhos?

- 9) Haverá mudanças do desejo sexual?
- 10) A gravidez é segura após o tratamento? Se a resposta for positiva, quanto tempo a paciente deverá esperar para ficar grávida?
- 11) Haverá riscos para a gestação ou para a criança, caso ela fique grávida?
- 12) Onde o paciente poderá encontrar clínicas de reprodução humana especializadas para esse tipo de tratamento?
- 13) Onde pode encontrar mais informações sobre preservação da fertilidade?

## MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DA MULHER, ANTES DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

### *Criopreservação de embriões*

Criopreservação de embriões é uma técnica muito utilizada, com segurança e eficácia bem estabelecida. Para a criopreservação dos embriões, os ovários são estimulados com hormônios, os oócitos são retirados sob sedação e posteriormente fertilizados em laboratório, de forma idêntica a um ciclo de fertilização *in vitro* (FIV) usual (Capítulo 10). Formam-se então os pré-embriões, que serão criopreservados. A técnica avançou muito nos últimos anos. Antes usava-se o congelamento lento, hoje já foi substituído pela vitrificação. Vitrificação é uma técnica de congelamento em que se atinge a baixa temperatura muito rapidamente, produzindo um estado vítreo no embrião e impedindo a formação de cristais de gelo e danos celulares, que ocorriam com o congelamento lento. A velocidade da diminuição de temperatura no congelamento convencional é de 0,3°C por minuto, ao passo que na vitrificação é de 23°C por minuto, ou seja, mais de 70 vezes mais rápida. Assim, hoje um embrião congelado apresenta taxas de gravidez iguais a embriões “frescos”. Os embriões vitrificados podem permanecer assim por tempo indeterminado sem prejuízo de sua qualidade. É considerada uma boa técnica por ser eficaz, já bem estabelecida na prática médica e por proporcionar taxas de gravidez que chegam a cerca de 60% por transferência embrionária em mulheres jovens. Entretanto, apesar de ser um

excelente método, cuja segurança já está bem documentada na literatura médica, existem algumas restrições e preocupações envolvidas. Entre as restrições, estão:

- esta técnica é restrita a meninas que já tiveram a menarca, senão os ovários não responderão ao estímulo e não haverá oócitos maduros para serem coletados;
- não é possível em pacientes que necessitam o tratamento oncológico imediato, pois esse processo leva pelo menos 2 semanas para ser concluído;
- não deve ser feita após já ter iniciado a quimioterapia, uma vez que os oócitos de folículos em crescimento podem ter sido afetados, aumentando o risco de aneuploidia;
- necessita estímulo hormonal, o que poder ser deletério em tumores hormônio-dependentes, como o câncer de mama, embora seja um assunto controverso, uma vez que com protocolos específicos, o risco pareça ser muito baixo (Capítulo 10);
- a mulher já deve estar com o parceiro com o qual pretende formar uma família.

Além disso, há algumas ponderações importantes que devem ser feitas. Os embriões são, legal e eticamente, considerados seres vivos e, por isso, mesmo hoje podendo ser descartados após cinco anos, caso o casal deseje (Resolução CFM 2.013/2013), isso pode levar a conflitos morais e dilemas éticos. Outro problema é que o embrião pertence ao casal. Assim, no caso de uma eventual separação ou desinteresse por um dos membros do casal em utilizá-los para futura gestação, eles não poderão ser exigidos pelo outro, o que pode levar, muitas vezes, a conflitos judiciais.

O congelamento de embriões preserva a fertilidade do casal e não da mulher. Frente a isso, reservamos esta técnica para casais estáveis que estejam muito seguros de que permanecerão juntos a longo prazo. Ainda assim, não é o método mais recomendado, dando-se prioridade ao congelamento de oócitos.

## *2- Criopreservação de oócitos*

O primeiro caso de gravidez com oócitos congelados foi descrito por Chen, em 1986, e desde então, a técnica evoluiu muito, chegando, atualmente, a taxas de gravidez semelhantes a oócitos frescos. Para a criopreservação de oócitos, também é necessário estímulo hormonal para crescimento dos folículos ovarianos e a retirada por punção guiada por ultrassom transvaginal, como num ciclo de indução para FIV. Entretanto, os oócitos coletados não são fertilizados, mas submetidos à vitrificação, ou seja, são mergulhados em uma solução crioprotetora e imersos em nitrogênio líquido. No futuro, no momento adequado, podem então ser descongelados, fertilizados com os espermatozoides do parceiro e transferidos ao útero da mulher (Capítulo 10).

Assim como na criopreservação de embriões, é fundamental a menina já ter tido a menarca; também necessita pelo menos 2 semanas para ser concluída, não deve ser feita após já ter iniciado a quimioterapia e há a preocupação que o estímulo hormonal possa ser deletério em tumores hormônio-dependentes.

Além disso, a criopreservação de oócitos até anos atrás apresentava resultados de gravidez baixíssimos e, portanto, dava-se prioridade em congelar embriões, quando possível. Com a vitrificação, os resultados vêm melhorando muito e, hoje, já temos taxas de sucesso semelhantes a oócitos frescos, embora ainda um pouco inferiores na maioria dos centros. A taxa de gravidez está ao redor de 40% por ciclo, podendo alcançar 50%, dependendo da idade e do número de oócitos captados. A taxa de gravidez cumulativa pode passar de 60%, se um número bom de oócitos forem criopreservados.

Apresenta ainda algumas vantagens em relação ao congelamento de embriões:

- oócitos são células e não seres vivos. Por isso, se não forem mais desejados, poderão ser descartados sem dilemas morais;
- os oócitos pertencem à mulher e ela tem autonomia sobre eles, evitando assim batalhas judiciais em casos de separação ou falecimento do companheiro.

Hoje, a criopreservação de oócitos é a técnica de escolha para preservação da fertilidade em mulheres com risco de perda da função ovariana, desde que possível.

### 3- Criopreservação de tecido ovariano

Na criopreservação de tecido ovariano, remove-se cirurgicamente, por videolaparoscopia, fragmentos da camada cortical do ovário, que contém folículos primordiais. Esse tecido é congelado, permanecendo assim até o momento adequado para ser reimplantado (Capítulo 11). É uma técnica ainda considerada experimental, mas que se apresenta muito promissora e, diferente da criopreservação de tecido testicular (em que não há ainda relato de gravidez em humanos), já há mais de 40 nascimentos descritos no mundo, após o reimplante de tecido ovariano criopreservado. Apresenta algumas vantagens em relação à criopreservação de oócitos:

- pode ser feita em meninas que não tiveram a puberdade ainda, sendo a única opção para este grupo de pacientes;
- não necessita estímulos hormonais prévios, sendo segura em tumores hormônio-dependentes, além de poder ser feita de imediato, o que é especialmente útil em mulheres que não podem adiar a quimioterapia;
- dependendo da quimioterapia, pode ser feita mesmo que já tenha sido iniciado o tratamento, uma vez que folículos primordiais são menos sujeitos à ação deletéria dos agentes quimioterápicos, diferente de folículos em crescimento, que além de mais sensíveis, seus oócitos estarão sujeitos a aneuploidias por estarem em divisão;
- quando reimplantados, podem restabelecer a função endócrina do ovário, além da fertilidade;
- pode-se ao mesmo tempo coletar oócitos de folículos antrais para maturação *in vitro*.

Apresenta entretanto algumas restrições:

- é ainda uma técnica considerada experimental, com poucos casos de gravidez na literatura. Em um série de 80 casos de reimplante, a taxa de gravidez foi de 25%;

- há perda de grande parte da população folicular, sendo somente indicada em pacientes com reserva ovariana normal (Capítulo 6);
- tempo limitado de função ovariana, que varia na literatura de 9 meses a 7 anos;
- necessita um procedimento invasivo (cirúrgico) para ser extraído, o que pode ser de risco, dependendo das condições da mulher;
- há a preocupação de haver células malignas nos fragmentos de ovário, podendo levar à recidiva do tumor ao serem implantados.

Portanto, a criopreservação de oócitos ainda é considerada a melhor opção, quando possível. Deixa-se esta técnica somente quando a mulher não pode receber estímulo hormonal (controverso), não dispõe de tempo para a estimulação ovariana ou não entrou ainda na puberdade. Pode ainda ser realizada em associação com a criopreservação de oócitos. Neste caso, primeiro retira-se os fragmentos de ovário, depois os estimula para coletar os oócitos maduros.

### *Maturação in vitro*

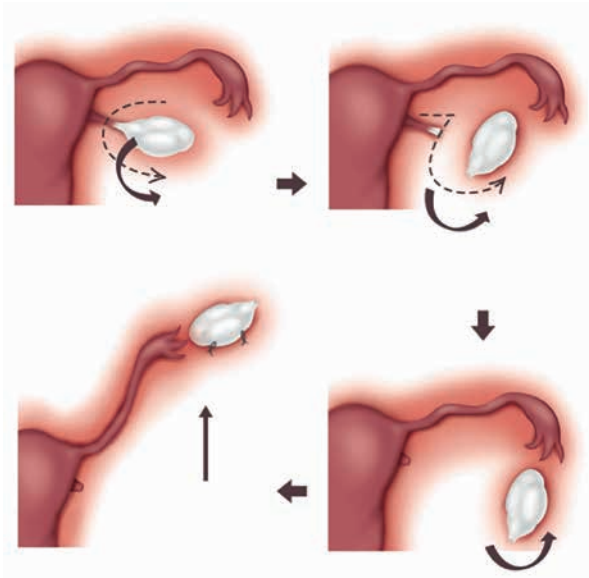
Quando se retira tecido ovariano para criopreservação, pode-se tentar recuperar oócitos imaturos de folículos em crescimento, amadurecê-los *in vitro* e utilizá-los para criopreservação de oócitos maduros, ou fertilizá-los e vitrificar embriões. Podem ser ainda coletados por punção dos folículos guiada por ultrassom transvaginal sob sedação. Os oócitos imaturos (em prófase I) aspirados são mantidos em cultura por 24-36 h em meios específicos, aguardando-se que evoluam para metáfase II (oócitos maduros), que podem então ser criopreservados ou fertilizados. Tem as vantagens de não necessitar de estímulo prévio (como na criopreservação de oócitos e embriões), podendo ser feita de imediato; e não ter o risco de reimplantar células malignas (como na criopreservação de tecido ovariano). Entretanto, tem as limitações de necessitar de procedimento invasivo, de que a menina já tenha tido a menarca e não dever ser feito se já iniciou a quimioterapia (pelo risco de aneuploidias). Além disso, as taxas de sucesso ainda são muito limitadas. Já há relatos de gravidezes obtidas com oócitos maturados *in vitro* e utilizados a fresco, sem complicações obstétricas aumentadas. Em relação a oócitos maturados *in vitro* e vitrificados, o primeiro relato de

gravidez é de 2013. Assim, é uma técnica experimental, que pode ser associada à criopreservação de fragmentos ovarianos, quando outras técnicas não são possíveis. Pela baixa taxa de sucesso atual, alguns serviços optam também em criopreservar os oócitos imaturos, na esperança de que, no futuro, haja melhora na técnica de maturação *in vitro*.

### *Transposição dos ovários (ooforopexia)*

Nas situações em que for necessária a radioterapia na região pélvica, os ovários poderão ser atingidos diretamente e ter a reserva ovariana prejudicada. Para evitar essa proximidade dos ovários com as “sondas” dos aparelhos, poderá ser realizada uma cirurgia minimamente invasiva (videolaparoscopia) que colocará os ovários distante do local que será atingido pela radiação. O procedimento consiste em liberar os ovários dos seus ligamentos pélvicos e posicioná-los mais alto e lateralmente na goteira parietocólica, para que estejam protegidos (Figura 9-1). No futuro, através da mesma técnica cirúrgica, os ovários poderão voltar para o local original, e a gravidez espontânea será possível. Caso contrário, a gestação deverá ocorrer pela técnica de FIV. Essa técnica tem as desvantagens de necessitar um procedimento cirúrgico, não proteger contra os danos quimioterápicos e não garantir 100% de proteção contra a radioterapia, sendo recomendada como medida complementar à preservação da fertilidade.

FIGURA 9-1. TRANSPOSIÇÃO DOS OVÁRIOS POR VIA LAPAROSCÓPICA



*Os ligamentos útero-ovários e o meso-ovário são seccionados e os ovários são suspensos e fixados na goteira parietocólica. Se mesmo assim os ovários estiverem com pouca mobilidade, secciona-se o peritônio abaixo dos ovários.*

## MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DA MULHER DURANTE O TRATAMENTO ONCOLÓGICO

### *Proteção Medicamentosa*

Injeções de agonistas do GnRH podem diminuir quimicamente o metabolismo dos ovários e, portanto, foi sugerido que seu uso durante o tratamento oncológico poderia reduzir os danos a esses órgãos. Considerando que as células em proliferação estão mais sujeitas aos quimioterápicos, os análogos de GnRH poderiam proteger por levar à supressão de gonadotrofinas hipofisárias, havendo menor recrutamento folicular. Além disso, diminuem a perfusão ovariana e ativam receptores de GnRH nas células da granulosa, inibindo a apoptose e levando a uma maior proteção ovariana. Devem ser iniciados dez dias antes do início da quimioterapia e mantidos durante o tratamento.



Vários estudos já demonstraram este efeito protetor dos agonistas. Em 2014, um estudo divulgado pela ASCO (Sociedade Americana de Oncologia Clínica), realizado por Halle Moore, da Clínica Cleveland, nos Estados Unidos, demonstrou que as mulheres que receberam goserelina (Zoladex®) junto com a quimioterapia foram 64% menos propensas a desenvolverem falência ovariana prematura, em comparação com as quais só foram tratadas com a quimioterapia.

Este trabalho revelou que dois anos depois do começo da quimioterapia, 8% das mulheres que receberam a goserelina estavam em amenorreia, contra 22% no grupo só de quimioterapia. Vinte e um por cento das mulheres (22 pacientes) que receberam quimioterapia e goserelina ficaram grávidas, com 16 delas chegando ao fim da gravidez. No grupo sem goserelina, somente 11% (12 pacientes) engravidaram, das quais 8 chegaram ao final.

Ainda existem controvérsias e poucos estudos a respeito do futuro reprodutivo com o uso desses agonistas. Como é simples e mostra be-

QUADRO 9-1. RESUMO DAS TÉCNICAS DISPONÍVEIS

OPÇÕES	ANTES DO			
	Criopreservação de oócitos	Criopreservação de embriões	Criopreservação de tecido ovariano	
Definição	Paciente é submetida a ciclo de estimulação ovariana e coleta de oócitos, que são criopreservados em nitrogênio líquido a -196°C.	Paciente é submetida a ciclo de estimulação ovariana e coleta de oócitos, que são fertilizados <i>in vitro</i> com sêmen de seu parceiro e os embriões criopreservados em nitrogênio líquido a -196°C.	Fragments de ovário são extraídos por videolaparoscopia e criopreservados. No momento oportuno, são reimplantados no próprio ovário, loja peritoneal ou subcutâneo.	
Estado médico	Padrão	Padrão	Experimental	
Status puberal	Depois da puberdade	Depois da puberdade	Antes e depois da puberdade	
Local	Centro cirúrgico ambulatorial	Centro cirúrgico ambulatorial	Centro cirúrgico	
Anestesia	Sim	Sim	Sim	

nefício, é recomendado de rotina em mulheres jovens que serão submetidas a tratamentos oncológicos com risco de perda da função ovariana. Entretanto, deve ser visto como um método complementar às demais técnicas e não exclusivo.

### *Uso de protetores de chumbo para radioterapia*

Dependendo do local de radioterapia, é possível que sejam usados protetores de chumbo entre o aparelho e certas partes do corpo, para proteger os tecidos saudáveis, como os ovários. Entretanto, isso só é possível se os ovários não estiverem no campo de radiação. Além disso, não protege contra a quimioterapia e não garante 100 % de proteção contra radiação dispersa de outras áreas, sendo indicada como método complementar às técnicas de preservação da fertilidade nos tratamentos de radioterapia.

## PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DA MULHER

TRATAMENTO		DURANTE TRATAMENTO		
	Maturação <i>in vitro</i>	Transposição dos ovários	Proteção dos ovários contra a radiação	Quimioproteção
	Oócitos imaturos são aspirados, amadurecidos <i>in vitro</i> e utilizados para criopreservação de oócitos maduros.	Reposicionamento dos ovários por cirurgia, colocando-os fora do campo de irradiação.	Uso de proteção para reduzir a dose de radiação nos ovários.	Uso de agonista do GnRH para bloquear os ovários, protegendo contra tratamentos citotóxicos.
	Experimental	Padrão	Padrão	Experimental
	Depois da puberdade	Antes e depois da puberdade	Antes e depois da puberdade	Depois da puberdade
	Centro cirúrgico ambulatório	Centro cirúrgico	Concomitante ao tratamento radioterápico	Ambulatorial
	Sim	Sim	Não	Não

OPÇÕES	ANTES DO		
	Criopreservação de oócitos	Criopreservação de embriões	Criopreservação de tecido ovariano
Taxas de sucesso	Em torno de 40% por transferência embrionária, mas pode ser maior de acordo com número de oócitos obtidos e idade da mulher.	Até 50- 60% por transferência embrionária, dependendo das condições da parceira e número de embriões formados.	Indefinido. Em um série de 80 casos, a taxa de gravidez foi de 25%.
Restrições/ Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somente após a puberdade.</li> <li>- Não deve ser feita após já ter iniciado a quimioterapia.</li> <li>- Necessita estimulação hormonal (controverso em tumores hormônio-dependentes).</li> <li>- Necessita anestesia.</li> <li>- Necessita no mínimo 2 semanas.</li> <li>- Resultados pouco inferiores a embriões congelados.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somente após a puberdade.</li> <li>- Necessita já ter a parceira com quem deseja filhos.</li> <li>- Os embriões pertencem ao casal e não só à mulher.</li> <li>- Caso não deseje utilizar no futuro, o descarte pode levar a dilemas éticos/morais.</li> <li>- Necessita estimulação hormonal (controverso em tumores hormônio-dependentes).</li> <li>- Necessita anestesia.</li> <li>- Necessita mínimo de 2 semanas.</li> <li>- Não deve ser feita após já ter iniciado a quimioterapia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É ainda uma técnica considerada experimental.</li> <li>- Poucos casos de gravidez na literatura.</li> <li>- Resultados ruins se baixa reserva ovariana.</li> <li>- Tempo limitado de função ovariana.</li> <li>- Necessita um procedimento cirúrgico e anestesia.</li> <li>- Há preocupação de haver células malignas nos fragmentos de ovário.</li> </ul>

TRATAMENTO		DURANTE TRATAMENTO		
	Maturação <i>in vitro</i>	Transposição dos ovários	Proteção dos ovários contra a radiação	Quimioproteção
	Baixos (poucos casos na literatura).	Somente cerca de 50% de proteção, pela radiação dispersa de áreas adjacentes.	Depende do campo irradiado, da posição anatômica e dose de radiação.	Ainda controverso. Pode reduzir em até 60% o dano.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somente após a puberdade.</li> <li>- Não deve ser feita após já ter iniciado a quimioterapia.</li> <li>- Resultados limitados.</li> <li>- Necessita anestesia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não protege contra efeitos da quimioterapia.</li> <li>- Não garante proteção total à radioterapia.</li> <li>- Só tem benefício se for possível tirar os ovários do campo da irradiação.</li> <li>- Necessita um procedimento cirúrgico e anestesia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não protege contra efeitos da quimioterapia.</li> <li>- Não garante proteção total à radioterapia.</li> <li>- Depende do campo irradiado e da posição anatômica para ser possível.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não dá proteção total ao ovário.</li> <li>- Ainda controverso na literatura.</li> </ul>

				ANTES DO	
OPÇÕES	Criopreservação de oócitos	Criopreservação de embriões	Criopreservação de tecido ovariano		
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os oócitos pertencem à mulher e ela tem autonomia sobre eles.</li> <li>- Não necessita cirurgia.</li> <li>- Bem estabelecida na literatura médica.</li> <li>- Os oócitos podem ser descartados se não desejar no futuro.</li> <li>- Boas chances de sucesso.</li> <li>- Não tem risco de reimplantar células malignas.</li> <li>- A técnica mais indicada para mulheres pós puberdade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alta taxa de sucesso (maior que com oócitos criopreservados).</li> <li>- Muito bem estabelecida na literatura médica.</li> <li>- Não necessita cirurgia.</li> <li>- Não tem risco de reimplantar células malignas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Única opção em meninas que não tiveram a puberdade.</li> <li>- Não necessita estímulos hormonais.</li> <li>- Pode ser feita de imediato.</li> <li>- Pode ser feita mesmo que já tenha sido iniciado o tratamento oncológico.</li> <li>- Quando reimplantados, podem restabelecer a função endócrina do ovário, além da fertilidade.</li> <li>- Permite gestação espontânea dependendo de onde reimplantar.</li> <li>- Pode ao mesmo tempo serem separados folículos antrais para maturação <i>in vitro</i>.</li> </ul>		

TRATAMENTO		DURANTE TRATAMENTO		
	Maturação <i>in vitro</i>	Transposição dos ovários	Proteção dos ovários contra a radiação	Quimioproteção
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não necessita estímulos hormonais.</li> <li>- Pode ser feita de imediato.</li> <li>- Pode ao mesmo tempo serem separados fragmentos de ovário para criopreservação.</li> <li>- Não tem risco de reimplantar células malignas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bom nos casos de radioterapia pélvica.</li> <li>- Permite gravidez espontânea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Método simples.</li> <li>- Bom como método complementar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não necessita procedimentos ou anestesia.</li> <li>- Pode ser feita de imediato.</li> <li>- Tem efeito benéfico de diminuir hormônios.</li> <li>- Alternativa quando não há outra opção.</li> <li>- Bom como método complementar.</li> </ul>



## CRIOPRESERVAÇÃO DE OÓCITOS E EMBRIÕES

A criopreservação de embriões possui uma longa história dentro da medicina reprodutiva. Surgiu em 1972, sofreu grandes avanços na técnica e, hoje, é comprovadamente um procedimento já bastante disseminado nos centros de reprodução humana espalhados pelo mundo. Já se tem mais de 500.000 crianças nascidas provenientes de embriões congelados. É um método seguro e bem estabelecido. Esse avanço se deveu, primeiramente, ao surgimento de substâncias crioprotetoras cada vez melhores, mas a grande evolução ocorreu com a introdução da técnica de vitrificação, substituindo o congelamento lento, anteriormente utilizado. Hoje, os embriões congelados têm chances de implantar praticamente iguais às de um embrião fresco.

A criopreservação de oócitos é mais recente. Apesar da primeira gravidez com oócito congelado ter ocorrido em 1986, no início, as taxas de gravidez eram baixas, ao redor de 1%. A justificativa para estes resultados desanimadores estava na técnica de congelamento inadequada para os oócitos. Se o congelamento lento prejudicava a qualidade dos embriões, isso era muito pior nos oócitos. O oócito é uma célula mais sensível que as demais, e carrega dentro de si uma quantidade maior de água quando comparada às outras. Quando se usava a técnica de congelamento lento, a mesma que era utilizada para o congelamento de embriões, formava-se no interior do oócito uma grande quantidade de cristais de gelo, os quais danificavam a estrutura da célula e causavam alterações cromossômicas que impediam ou dificultavam a fertilização da maioria dos oócitos, a divisão celular e a implantação dos embriões. Essa rotina de insucessos foi quebrada após as pesquisas da ginecologista italiana Eleonora Porcu de Bolonha (Itália), adicionando a substância



1,2-propaneoliol, que desidrata a célula antes do início do congelamento, diminuindo a chance de formação de cristais de gelo. Posteriormente, Kuwayama, em 2005, incrementou-a com o método de vitrificação, que ainda foi adaptado por G.D. Smith.

Com a técnica de vitrificação, aumentou-se muito as taxas de sucesso com oócitos congelados, aproximando-se das taxas com oócitos frescos, embora ainda pouco inferiores na maioria dos centros. Devido a isso, na preservação da fertilidade, muitas pessoas ainda optam pelo congelamento de embriões. Entretanto, isso tem algumas restrições e desvantagens (Capítulos 9 e 12) e, portanto, a vitrificação de oócitos é a forma de preservação da fertilidade mais recomendada nos casos em que ela é possível.

## CICLO MENSTRUAL X ESTIMULAÇÃO OVARIANA

Para a vitrificação de oócitos e embriões, é necessário a mulher passar por um ciclo idêntico ao de uma fertilização *in vitro* (FIV), com a diferença de que não ocorrerá a transferência dos embriões e, no caso da vitrificação de oócitos, nem a fertilização. Os oócitos, para serem fertilizados, deverão estar maduros, o que, normalmente, ocorre com somente um por ciclo menstrual normal. Para amadurecer, os folículos devem, inicialmente, crescer sob influência do FSH e então completar sua maturação pelo pico de LH.

O FSH estimula a proliferação e o crescimento das células da granulosa, a produção de estradiol, e aumenta seus receptores de FSH, tornando o folículo cada vez mais sensível a este hormônio. Num ciclo menstrual normal, com o crescimento folicular e esteroidogênese, aumenta o nível de estradiol circulante e de inibina, levando a um *feedback* negativo no hipotálamo, com a consequente queda do FSH. Essa queda no meio da fase folicular leva à atresia dos folículos menores, incapazes de crescer sem adequado nível de FSH. Por outro lado, o maior folículo (que atingiu mais de 10 mm) continua seu crescimento, pois desenvolveu mais receptores de FSH, podendo manter seu desenvolvimento mesmo com níveis baixos deste hormônio. Assim, normalmente, somente um folículo chega ao desenvolvimento final. Com a estimulação ovariana, são dadas doses altas e contínuas de FSH, permitindo o crescimento de vários folículos simultaneamente. Com o crescimento

de vários folículos, é esperado que os níveis de estradiol subam a valores muito acima do normal, o que pode ser preocupação em tumores estrogênio-dependentes.

No final da fase folicular, o alto nível de estradiol estimula o hipotálamo a induzir o pico de LH pela hipófise, responsável por retomar a meiose pelo oócito e a produção de prostaglandinas essenciais para ruptura folicular, que ocorre em geral 36 horas depois deste pico. Num ciclo estimulado, bloqueamos a hipófise, para que isso não ocorra antes da coleta dos oócitos, e simulamos artificialmente o pico de LH, em um momento oportuno. Os oócitos são, então, captados, em torno de 35 horas após este pico, antes que o folículo se rompa e o libere. Esse tempo é suficiente para que a meiose seja retomada e os oócitos atinjam a fase de metáfase II da meiose, que é quando é possível fertilizá-los. Este pico de LH pode ser induzido com agonista do GnRH ou simulado com gonadotrofina coriônica humana (hCG), hormônio que se une a receptores de LH e tem função semelhante a deste hormônio.

Dessa forma, o processo para colher oócitos demora pelo menos 12 dias, tempo necessário para que se obtenha oócitos maduros. Após serem colhidos, podem ser fertilizados em laboratório, formando embriões para serem criopreservados ou serem vitrificados diretamente. No momento que for desejado utilizá-los, a mulher deve passar por um preparo endometrial, os embriões descongelados (ou os oócitos descongelados e fertilizados *in vitro*) e os embriões transferidos ao útero.

## CRIOPRESERVAÇÃO DE OÓCITOS E EMBRIÕES – A TÉCNICA

A criopreservação de oócitos e embriões são técnicas relativamente complexas, e sua execução pode ser dividida em três fases.

1ª Fase – Estimulação ovariana, que inclui:

- Estímulo do crescimento folicular
- Bloqueio hipofisário
- Simulação do pico de LH

2ª Fase – Coleta dos oócitos

3ª Fase – Procedimentos laboratoriais, que inclui:

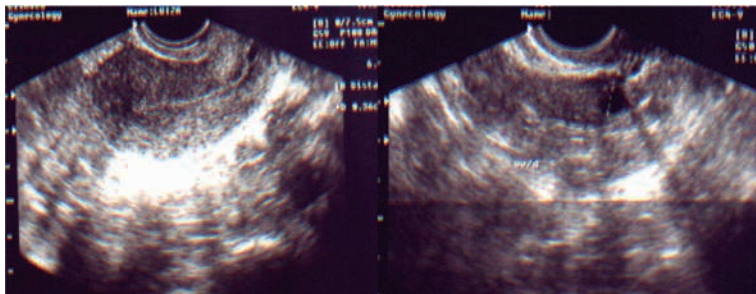
- Vitrificação dos oócitos ou fertilização dos oócitos e vitrificação dos embriões

### *1ª Fase – Estimulação ovariana*

A estimulação ovariana visa induzir o crescimento de vários folículos para que um bom número de oócitos chegue à maturidade, para ser coletado e fertilizado em laboratório. Envolve três pontos importantes: a estimulação do crescimento folicular com FSH, bloqueio hipofisário para impedir uma ovulação prematura e indução da maturidade final (simulação do pico de LH). Existem diferentes protocolos de estimulação ovariana. O mais utilizado é o “Protocolo curto com antagonista”. Abaixo, explicaremos em detalhes:

**Estímulo do crescimento e desenvolvimento dos folículos:** existem vários esquemas de medicação para estimular o crescimento de um maior número de folículos, aumentando as chances de gravidez. A estimulação ovariana se faz normalmente com uso de FSH recombinante (Gonal-F®, Puregon®) ou FSH urinário (Bravelle®, Fostimon®). Pode-se também usar hMG, uma associação de gonadotrofinas urinárias com ação FSH e LH na proporção 1:1 (Menopur®), ou, ainda, uma associação de FSH+LH recombinante (Pergoveris®). A dose varia de 75 UI a 300 UI/dia, de acordo com a reserva ovariana (Capítulo 6). Esta fase dura de oito a quatorze dias e é acompanhada por ultrassom transvaginal e por dosagens hormonais, se necessário. Deve ser iniciada logo após a menstruação, no segundo ou terceiro dia do ciclo. Neste dia, faz-se um ultrassom transvaginal inicial, para avaliar se os ovários não apresentam folículos maiores que 10 mm remanescentes do ciclo menstrual anterior, e a estimulação ovariana é iniciada (Figura 10-1).

FIGURA 10-1. ULTRASSOM NO SEGUNDO OU TERCEIRO DIA DO CICLO MENSTRUAL, PARA INICIAR ESTIMULAÇÃO OVARIANA



*Pode-se visualizar endométrio fino (< 5 mm) e ausência de folículos maiores que 10 mm*

A partir deste dia, o FSH (ou hMG) é aplicado em injeções subcutâneas diárias e um novo controle ultrassonográfico é repetido no quinto dia de estimulação, para acompanhar o crescimento dos folículos e do endométrio (Figura 10-2). Deverão ser medidos todos os folículos pelo seu diâmetro médio. De acordo com o ultrassom, pode-se alterar a dose e o tipo de gonadotrofina utilizada. Neste ultrassom, se houver folículo maior que 14 mm, pode-se iniciar o bloqueio hipofisário (Quadro 10-1).

FIGURA 10-2. CONTROLE ULTRASSONOGRÁFICO NO QUINTO DIA DA ESTIMULAÇÃO OVARIANA



*Pode-se visualizar endométrio espessando e adquirindo aspecto trilaminar e folículos em crescimento, devendo-se medir todos pelo diâmetro médio*

**Bloqueio hipofisário:** consiste no bloqueio da hipófise por meio do antagonista do GnRH. Com esta conduta, é possível ter o controle da função ovariana, não havendo perigo de ocorrer um pico de LH espontâneo e a consequente ovulação fora do momento previsto, impedindo

que os oócitos sejam coletados. Com a introdução do uso de agonistas/antagonistas ao ciclo de FIV, reduziu-se a luteinização prematura de 20% para menos de 2%.

Há duas opções de antagonistas: acetato de cetrorelix (Cetrotide®) e acetato de ganirelix (Orgalutran®), que devem ser utilizados na dose de uma ampola subcutânea ao dia, iniciando quando o folículo maior atingir 14 mm, o que é ao redor do sexto dia de indução. Alguns centros usam um protocolo fixo de entrada do bloqueio sempre no sexto dia, independente do tamanho dos folículos. Este bloqueio se manterá até o final da estimulação ovariana (Quadro 10-1).

A partir daí, segue-se então mantendo-se a estimulação e o bloqueio diariamente, com controle ultrassonográfico em dias alternados até que os maiores folículos atinjam 18 mm (Figura 10.3).

FIGURA 10-3. CONTROLE ULTRASSONOGRÁFICO NO 11º DIA DA ESTIMULAÇÃO OVARIANA



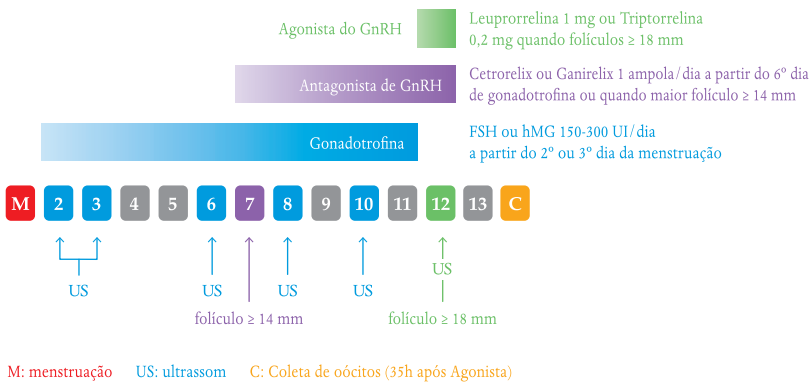
*Observa-se endométrio > 7 mm (trilaminar) e presença de folículo ≥ 18 mm*

**Simulação do pico de LH:** quando os maiores folículos atingem 18 mm, devemos simular o pico de LH, que promove a maturação final do oócito e reativa a meiose que está parada em prófase I. Esse passo é essencial para que os oócitos sejam fertilizados, uma vez que, para isso, eles devem estar em metáfase II (Capítulo 4). Normalmente, utilizamos um agonista do GnRH, que induz um pico endógeno de LH suficiente para a maturação oocitária final e a ovulação. Podem ser utilizados acetato de triptorrelina 0,2 mg (Gonapeptyl daily®) ou acetato de leuprorelina 1 mg (Lupron kit®) em dose única subcutânea. Neste dia, nor-

malmente, não se faz a dose da gonadotrofina, somente o antagonista e o agonista. A coleta dos oócitos é então agendada para 35 horas após a aplicação do agonista (Quadro 10-1).

Uma outra opção é utilizar hCG, que age nos receptores de LH, imitando sua ação. Há opção de 5.000-10.000 UI de hCG urinário (Chorion® ou Choragon®) ou 250 µg de hCG fabricado por DNA recombinante (Ovidrel®), ambas em dose única subcutânea, da mesma forma e horário em que utilizamos o agonista. Entretanto, o hCG pode desencadear a chamada síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) (vide seção “Complicações da criopreservação de oócitos e embriões”, neste capítulo). O desenvolvimento desta síndrome pode ser bem grave e complicar a paciente oncológica, já debilitada. Dessa forma, utilizamos de rotina o agonista para o *trigger* final, a não ser em situações especiais, como menina perimenarca (vide seção “Protocolos especiais em pacientes com câncer”, neste capítulo).

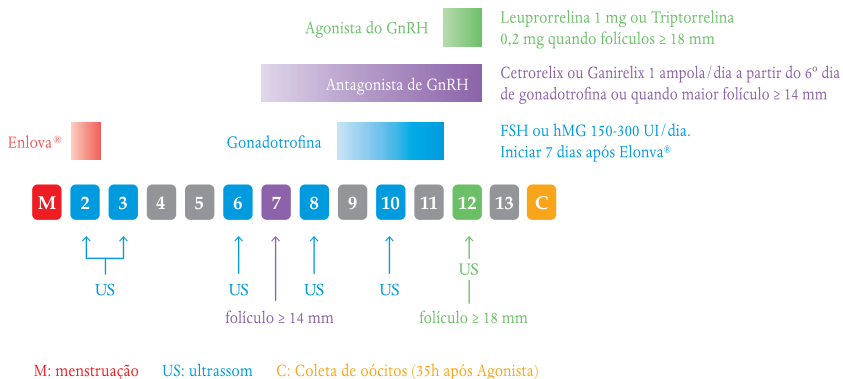
#### QUADRO 10-1. PROTOCOLO CURTO COM ANTAGONISTA PARA ESTIMULAÇÃO OVARIANA



**Protocolo com FSH de ação prolongada – corifolitropina alfa (Elonva®):** não há dúvidas de que uma reclamação frequente das mulheres que passam por um ciclo de coleta de oócitos é o fato de precisarem tomar injeções diárias durante alguns dias. Embora este período, normalmente, não ultrapasse os dez dias, algumas pacientes chegam a desistir do tratamento por considerarem esta fase um sofrimento inesque-

cível. Elonva® é uma injeção única que vale por sete dias de aplicação de FSH, substituindo as aplicações diárias neste período. É administrada em dose única por injeção subcutânea. As mulheres que pesam 60 kg ou menos devem receber uma dose de 100 µg, ao passo que as mulheres que pesam mais de 60 kg devem receber uma dose de 150 µg. Sete dias após a injeção do Elonva®, no caso de ser necessária uma estimulação ovariana adicional, podem ser administradas injeções diárias de gonadotrofinas (FSH ou hMG) até o momento de se realizar o agonista. O antagonista do GnRH é introduzido da mesma forma que o protocolo anterior (Quadro 10-2).

#### QUADRO 10-2. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA COM ELONVA® EM CICLO COM ANTAGONISTA



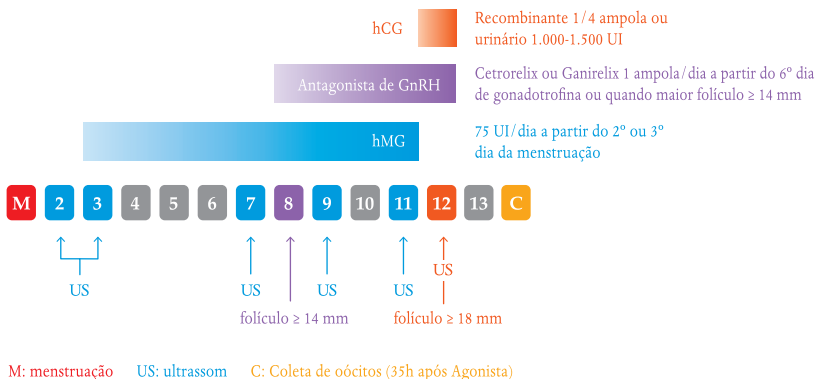
**OBSERVAÇÃO:** existe ainda um protocolo de estimulação ovariana chamado protocolo longo, que utiliza um agonista do GnRH como bloqueio hipofisário. Entretanto, esse tratamento é mais longo, pois o agonista deve ser iniciado no 21º dia do ciclo anterior à estimulação ovariana. Após vir a menstruação (em geral 10-15 dias após o início de uso do agonista), então se inicia a estimulação ovariana. Esse protocolo tem resultados similares ao protocolo curto, mas tem a desvantagem de ser muito longo e, portanto, não indicado em pacientes oncológicas que necessitem iniciar logo seu tratamento. Além disso, ele impede o uso do agonista para maturação final, sendo obrigatório o uso de hCG, que aumenta muito o risco de SHO. **Portanto, não se**

**recomenda protocolo longo com agonista como método de preservação da fertilidade em pacientes com câncer.**

### *Protocolos especiais em pacientes com câncer*

**Protocolo para meninas perimenarca:** meninas adolescentes, nos primeiros meses após terem iniciado os ciclos menstruais, necessitam de uma estimulação ovariana diferenciada. Isso porque, nessa fase da vida, o eixo hipotálamo-hipofisário ainda está imaturo, podendo haver deficiência na secreção de LH. O LH, normalmente, não é necessário, pois, mesmo com o bloqueio hipofisário, doses mínimas circulantes são suficientes pra promover um bom crescimento folicular, que é dependente do FSH. No caso de meninas perimenarca, pode haver deficiência do LH e, portanto, aconselha-se que seja suplementado. Pode ser feito utilizando-se gonadotrofinas com ação FSH+LH (Menopur®) ou associar LH recombinante (Luveris®) ao FSH. Como são pacientes de risco de hiper-resposta, pela alta reserva ovariana, deve-se usar protocolo curto com antagonista e uma dose baixa (75 UI) de gonadotrofina. Para a maturação folicular final, é preciso utilizar sempre o hCG (Ovidrel®, Choriomon® ou Choragon®), pois, diferentemente das mulheres adultas, não há uma resposta adequada da hipófise com uso de análogo do GnRH. A dose recomendada de hCG deve ser 1/4 da ampola de Ovidrel® ou 1.000-1.500 UI de hCG urinário, para evitar SHO (Quadro 10-3).

#### QUADRO 10-3. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA EM MENINAS PERIMENARCA

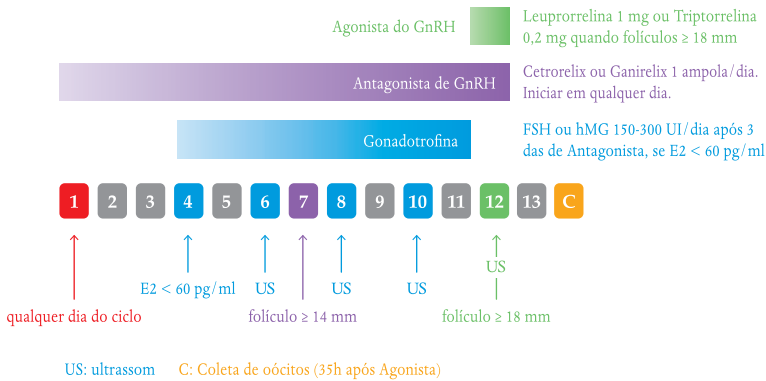




**Protocolo de urgência para recuperação dos oócitos na fase lútea:** embora o ideal seja começar a estimulação ovariana no início do ciclo menstrual, nem sempre isso é possível, pois, em alguns casos, não há tempo disponível para aguardar a menstruação, uma vez que o tratamento oncológico deve ser iniciado em poucos dias. Assim, pode-se começar a estimulação em qualquer fase do ciclo, segundo o seguinte protocolo:

Inicia-se com uma ampola do antagonista do GnRH ao dia, independentemente do dia do ciclo. No quarto dia de uso, se o estradiol estiver abaixo de 60 pg/ml, pode-se iniciar a gonadotrofina. Neste momento, pode-se optar por manter o antagonista por todo ciclo, ou suspender e reintroduzi-lo como no protocolo curto usual com antagonista (sexto dia de estimulação ovariana ou quando o maior folículo atinge 14 mm). Quando os maiores folículos atingirem 18 mm, utiliza-se agonista do GnRH e procede-se a coleta dos oócitos 35 horas após (Quadro 10-4).

#### QUADRO 10-4. PROTOCOLO DE URGÊNCIA PARA RECUPERAÇÃO DOS OÓCITOS NA FASE LÚTEA



**Câncer de mama:** a discussão sobre a preservação da fertilidade do paciente com tumor hormônio-dependente é controversa, pois não é uma questão clara e as opiniões são conflitantes. O câncer de mama é um modelo clássico de um tumor maligno hormônio-dependente quando tem receptores hormonais positivos. Alguns especialistas acreditam que não deva ser oferecida a criopreservação de oócitos ou de embriões, antes da quimioterapia, às mulheres com câncer de mama com recep-

tores hormonais positivos, uma vez que os fármacos utilizados para a indução da ovulação, como parte do tratamento, aumentam os níveis de estradiol a um nível acima do normal (suprafisiológico) (Capítulo 12). Para minimizar este risco, foram propostos protocolos de indução alternativos utilizando moduladores seletivos dos receptores de estrogênio, como tamoxifeno, e inibidores de aromatase, como o letrozole (Femara®) e anastrozole (Arimidex®), para compensar a breve hiperestrogemia resultante da estimulação ovariana (Quadro 10-5 e 10-6).

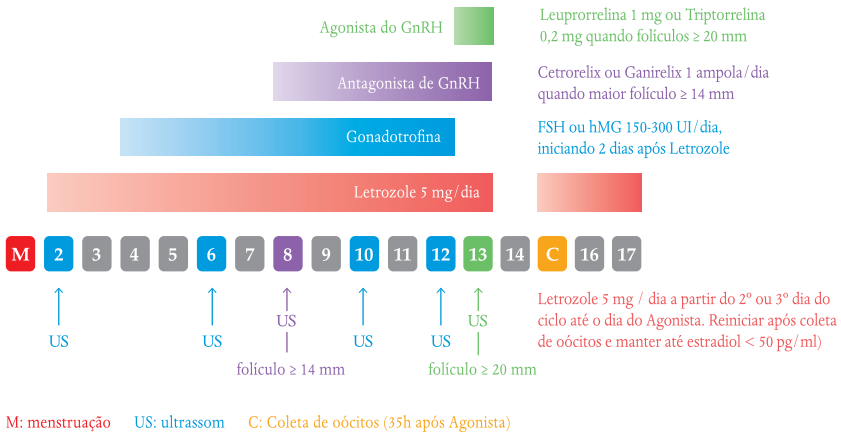
Outro ponto importante na preservação da fertilidade em pacientes com câncer de mama é que mulheres com a mutação do gene BRCA1 (e menos frequentemente com BRCA2) apresentam uma maior taxa de baixa resposta à estimulação ovariana associada a uma diminuição da reserva ovariana, quando comparadas a outras sem essa mutação (Capítulo 12). Assim, é importante estar alerta e avaliar bem a reserva ovariana dessas pacientes, antes de decidir o protocolo e a dose de estimulação (Capítulo 6).

**Protocolo de estimulação ovariana com inibidor da aromatase:** inibidores da aromatase são um grupo de medicamentos utilizados como complemento aos tratamentos oncológicos de tumores estrogênio-dependentes por inibir a enzima aromatase, diminuindo, assim, a produção de estradiol. Os principais representantes são o letrozole (Femara®) e o anastrozole (Arimidex®). Podem ser associados durante a estimulação ovariana para evitar um elevação exagerada do estradiol. Tem ainda um efeito secundário, de, ao bloquear a produção de estradiol, impedir o *feedback* negativo deste hormônio no hipotálamo e hipófise, aumentando a produção endógena de FSH, o que é benéfico para a estimulação ovariana. O protocolo consiste em iniciar com letrozole (5mg/dia) ou anastrozole (2 mg/dia) a partir do segundo ou terceiro dia do ciclo. Dois dias após, inicia-se o FSH e mantém os dois contínuos. O antagonista do GnRH é introduzido da mesma forma que os protocolos usuais e a maturação final realizada com agonista do GnRH. Neste dia, interrompe-se o uso do inibidor de aromatase e o reintroduz no dia seguinte à coleta.

Um estudo de Oktay et al. (2006), demonstrou que, com esse esquema, observa-se um pico de estradiol menor, 44% de redução na dose da gonadotrofina necessária, sem alteração no tempo de estimulação,

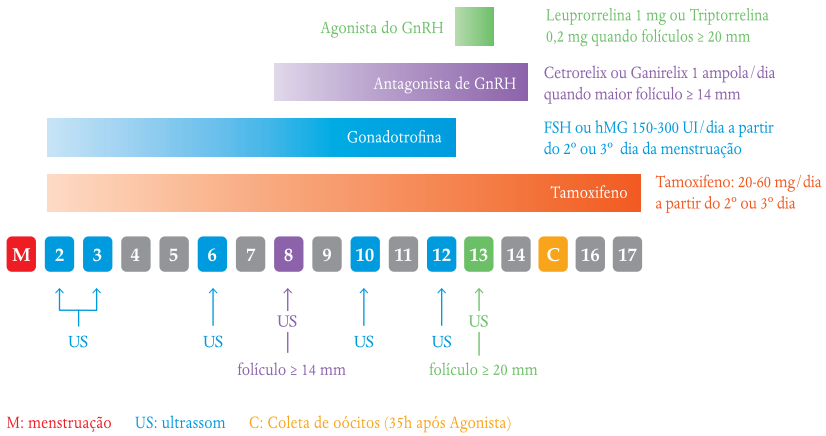
número de oócitos ou taxa de fertilização. Neste estudo, inicialmente, foram encontrados muitos oócitos imaturos durante a coleta no grupo do letrozole, sendo então recomendado, neste protocolo, que se aguarde até os maiores folículos atingirem 20 mm (Quadro 10-5).

**QUADRO 10-5. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA COM LETROZOLE PARA PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA**



**Protocolo de estimulação ovariana com tamoxifeno:** tamoxifeno é um SERM (modulador seletivo do receptor de estrogênio), tendo efeito antagonista nos receptores mamários e, por isso, é também utilizado no câncer de mama com receptor de estrogênio positivo. Assim como o inibidor de aromatase, tem o efeito secundário de aumentar o FSH endógeno pelo efeito antagonista nos receptores estrogênicos do hipotálamo e hipófise, impedindo o *feedback* negativo do estradiol. O protocolo utilizado é igual ao anterior, mas com tamoxifeno na dose de 20-60 mg/dia (Quadro 10-6).

### QUADRO 10-6. PROTOCOLO DE ESTIMULAÇÃO OVARIANA COM TAMOXIFENO PARA PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

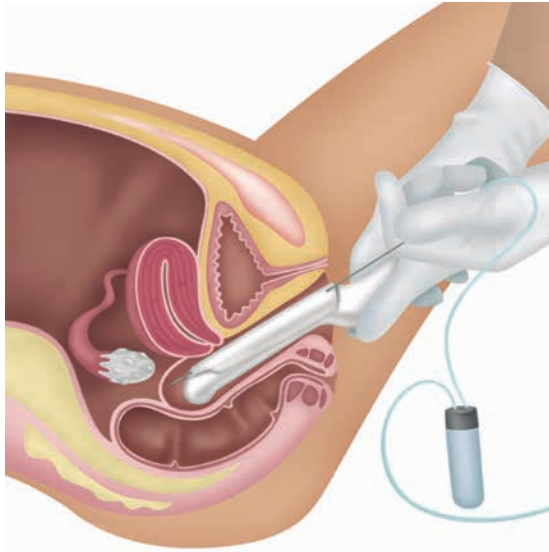


Alguns autores não recomendam a estimulação ovariana em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, mesmo com uso destes protocolos. Entretanto, o *follow-up* de pacientes com câncer de mama que utilizaram estes protocolos de estimulação não demonstraram aumento de recidivas, não sendo uma contraindicação. Esse assunto será discutido no Capítulo 12.

#### 2ª Fase – Coleta dos oócitos

Trinta e cinco horas após a administração do hCG ou agonista do GnRH, em um centro cirúrgico ambulatorial, os folículos são aspirados através de uma agulha acoplada ao transdutor de ultrassom transvaginal e conectada a um sistema de aspiração, (Figura 10-4). Pode ser realizada com anestesia local, mas, geralmente, opta-se por uma sedação profunda (propofol). Este processo é simples e dura alguns minutos. Neste dia, no caso de criopreservação de embriões, é também realizada a coleta do sêmen do parceiro.

FIGURA 10-4. COLETA DE OÓCITOS



Equipamentos necessários para coleta de oócitos:

- sala especial acoplada ao laboratório;
- ultrassom transvaginal;
- agulha acoplada ao transdutor;
- sistema de sucção;
- equipamento mínimo de anestesia (ECG, oxímetro, pressão não invasiva, propofol).

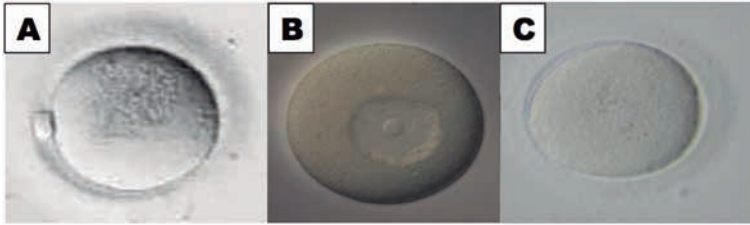
À medida que os tubos com o líquido folicular vão sendo obtidos, estes são imediatamente encaminhados ao laboratório de FIV adjacente à sala cirúrgica, onde o embriologista realizará a identificação oocitária.

Os oócitos são lavados em um meio tamponado e transferidos para uma placa de cultivo previamente identificada e contendo meio de cultura tamponado com bicarbonato, adequado quanto a temperatura, osmolaridade e pH, coberto com 1 ml de óleo mineral e, depois, mantidos em incubadora a 37°C e 5-6% de CO<sub>2</sub> por um período de três a seis horas, para a maturação final dos oócitos.

Após esse período, os oócitos são desnudados e classificados de acordo com a maturação nuclear:

- oócitos maduros: presença do primeiro corpúsculo polar (metáfase II) (Figura 10-5);
- oócitos imaturos: presença de vesícula germinativa (prófase I) ou ausência do primeiro corpúsculo polar (metáfase I) (Figura 10-5).

FIGURA 10-5. OÓCITOS DE ACORDO COM A MATURIDADE



A- Oócito maduro: morfologia do primeiro corpúsculo polar íntegro (metáfase II); B- oócito imaturo com vesícula germinativa (prófase I); C- oócito imaturo, sem primeiro corpúsculo polar (metáfase I).

### 3ª Fase – Congelamento dos oócitos

Somente os oócitos em metáfase II podem ser fertilizados, então somente estes são criopreservados. A técnica de congelamento utilizada é a vitrificação. Nesta técnica, os oócitos são imersos em nitrogênio líquido a  $-196^{\circ}\text{C}$ , após curto período de exposição a uma solução de volume muito reduzido com altas concentrações de crioprotetores, com intuito de evitar a formação de cristais de gelo intracelulares. Isso ocorre porque a alta osmolaridade da solução de vitrificação desidrata a célula rapidamente, e a submersão em nitrogênio líquido solidifica a célula tão rapidamente que a água intracelular restante não tem tempo de formar cristais de gelo. Sem a formação de cristais de gelo intracelulares, há uma redução substancial nos danos do congelamento causado à célula. Na técnica anteriormente usada (congelamento lento), como a velocidade da diminuição de temperatura era lenta ( $0,3^{\circ}\text{C}$  por minuto), formavam-se cristais de gelo, prejudicando muito a qualidade oocitária. Na vitrificação, esta diminuição é de  $23^{\circ}\text{C}$  por minuto ou seja, 70 vezes mais rápido. Os oócitos congelados ficam então armazenados em um cilindro de nitrogênio líquido mantido a  $-196^{\circ}\text{C}$ , até que desejem utilizá-los.

## Congelamento de embriões

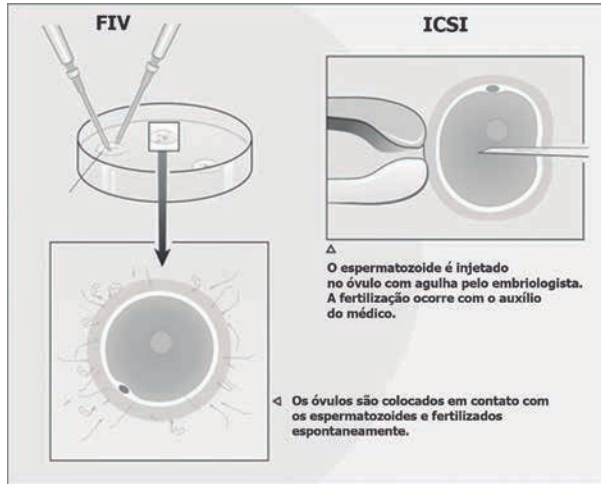
Quando se opta por congelar os embriões, a técnica de coleta de oócitos é totalmente igual à anteriormente descrita para congelamento de oócitos. Entretanto, ao serem coletados, estes não são vitrificados, mas sim, fertilizados em laboratório para posterior congelamento dos embriões formados.

### Fertilização *in vitro* (FIV)

Para o congelamento de embriões, os oócitos maduros serão então fertilizados em laboratório de duas formas possíveis:

- **FIV clássica:** os oócitos são colocados em uma incubadora no laboratório, junto dos espermatozoides, em condições ambientais semelhantes às encontradas na trompa uterina local onde normalmente ocorre a fecundação (Figura 10-6).
- **Injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI - *intracytoplasmic sperm injection*):** quando a quantidade de espermatozoides for pequena, os oócitos são fertilizados através da manipulação dos gametas, injetando-se um espermatozoide em cada oócito. A seleção dos espermatozoides para a ICSI é feita pela avaliação visual da motilidade e morfologia. Quando os espermatozoides são obtidos diretamente dos testículos ou epidídimo (Capítulo 8), sempre é realizada a ICSI (Figura 10-6).

FIGURA 10-6 - FERTILIZAÇÃO *IN VITRO*  
PELA FORMA CLÁSSICA E POR ICSI



*ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoide*

Em qualquer uma destas técnicas, 18 horas após a coleta dos oócitos, é confirmada a fertilização e, assim, passam a se chamar pré-embriões, cujo crescimento é acompanhado até o momento da vitrificação.

### Vitrificação dos embriões

Os embriões podem ser congelados no segundo, terceiro ou quinto dia de desenvolvimento. Normalmente, são congelados em fase de blastocisto (quinto dia), pois esses têm mais chances de implantação. Assim, os embriões formados têm seu crescimento acompanhado por dois a cinco dias, quando então são vitrificados. O processo de vitrificação é semelhante ao de vitrificação de oócitos.

## COMPLICAÇÕES DA CRIOPRESERVAÇÃO DE OÓCITOS E EMBRIÕES

As complicações são incomuns e, em geral, não são graves, mas, em uma pequena parcela de casos, a situação pode se complicar e levar até ao óbito. Essas complicações podem ser divididas em três grupos:



### 1- *Complicações agudas decorrentes da estimulação ovariana:*

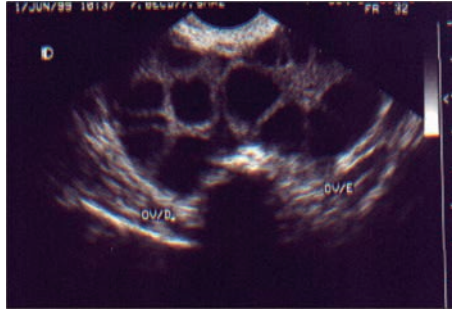
O ovário pode responder demais e levar à síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO). No passado, casos leves tinham frequência de até 20%, moderados de 3-6% e, em sua forma mais severa, entre 0,5 a 2% dos ciclos de estimulação ovariana. Entretanto, isso é um evento raro com os protocolos utilizados atualmente.

A SHO corresponde a uma síndrome compartimental, na qual ocorre extravasamento do fluido intracelular para o extracelular e hipercoagulabilidade, podendo levar a complicações graves e até à morte. Geralmente, é decorrente de uma resposta exacerbada do ovário à estimulação ovariana. O gatilho para o desenvolvimento desta síndrome é a liberação de substâncias vasoativas pelo ovário sobre influência do hCG, como diferentes interleucinas, mediadores do sistema renina-angiotensina e, principalmente, o VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Acredita-se que sob ação do hCG, em um ambiente hiperestrogênico, ocorra liberação dessas substâncias vasoativas pelo ovário. Assim, quando se tem muitos folículos, a produção desses mediadores estará aumentada. O VEGF tem ação em receptores endoteliais, levando ao aumento da permeabilidade vascular, portanto, se em excesso, ocorrerá um extravasamento de líquido do espaço intravascular para o extravascular, com acúmulo de líquidos (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico) e hemoconcentração, caracterizando-a como uma síndrome compartimental. Uma vez instalada a SHO, não conseguimos tratar a sua causa e devemos atuar no sentido de minimizar os sintomas e controlar as consequências da síndrome compartimental, o que, muitas vezes, tem que ser realizado por um profissional com experiência na área de reprodução humana.

Os principais fatores de risco para SHO são: baixo índice de massa corpórea (IMC), pacientes jovens, portadoras de síndrome dos ovários policísticos, história prévia de SHO, valores de hormônio antimulleriano > 2,5 ng/dl e contagem de folículos antrais > 14 (Capítulo 6).

Durante a indução, mais de 15 folículos em crescimento é um grande fator de risco. A imagem ecográfica típica é de ovários aumentados de tamanho, com múltiplos folículos com aspecto em “roda-de-carroça” e sinal de “*kissing ovaries*” (ovários se tocam ao centro) (Figura 10-7).

FIGURA 10-7. ULTRASSOM TRANSVAGINAL DURANTE ESTIMULAÇÃO OVARIANA, REPRESENTANDO RISCO DE SÍNDROME DE HIPERESTIMULAÇÃO OVARIANA



Com a utilização do agonista do GnRH para *trigger* no lugar do hCG, anteriormente utilizado, a chance de desencadear a síndrome é praticamente nula. Assim, atualmente, esta complicação é um evento muito raro. Caso seja realizado o hCG, algumas medidas podem ainda ajudar a prevenir formas graves da SHO. São elas:

- agonista dopaminérgico: agem nos receptores de VEGF, provocando sua internalização e impedindo, assim, a ação desse fator. O esquema mais utilizado é o uso da cabergolina (agonista da dopamina) na dose de 0,5 mg/dia por oito dias, iniciando no dia do hCG;
- pioglitazona: é um hipoglicemiante oral que mostrou uma ação nos ovários, levando a uma menor produção de VEGF pelas células da granulosa. A dose recomendada é pioglitazona 30 mg/dia via oral por 7 dias, iniciando no dia do hCG;
- coloides: durante a captação oocitária, o uso profilático de soluções coloides pode ter efeito benéfico na prevenção da SHO, por aumentar a pressão oncótica intravascular e, com isso, reverter o extravasamento de líquidos para o terceiro espaço, além de se unir a mediadores responsáveis pela síndrome. Recomenda-se albumina 20% 50 ml ou hidroxetilamido 6% 1.000 ml via endovenosa, durante a coleta de oócitos.

Uma vez instalada a SHO, devemos atuar no sentido de minimizar os sintomas e controlar suas consequências. Quando suspeitada, devem ser

pedidos: hemograma, sódio, potássio, ureia, creatinina, albumina sérica e ultrassom pélvico e abdominal, para avaliar os ovários e quantificar a ascite.

Quadros leves, não necessitam de internação, mas é preciso manter contato constante com a paciente, ao menos por telefone. Deve-se estar alerta à dispneia e desconforto abdominal, e orientar peso e medida da circunferência abdominal diários. A paciente deve ter acesso fácil e rápido ao seu médico sempre que precisar, pois as maiores iatrogenias são decorrentes de atendimentos emergenciais em prontos-socorros por médicos que, por não atuarem na área de reprodução humana, não sabem como lidar com a SHO.

Medidas terapêuticas incluem:

- repouso, pois com os ovários aumentados há maior risco de torção. Mas não se deve orientar restrição ao leito pelo risco de tromboembolismo;
- sintomáticos (analgésicos e antieméticos), se necessários;
- estimular ingestão líquida, preferencialmente de isotônicos;
- suplementos à base de proteína do soro do leite (para aumentar o aporte proteico).

Quadros moderados, requerem internação, durante a qual devem ser pedidos diariamente os exames anteriormente citados, assim como medida de peso e balanço hídrico. *Clearance* de creatinina e enzimas hepáticas devem ser solicitados também. Entre as medidas recomendadas, estão:

- hidratação com soro glicosado 5% em volume necessário para manter diurese maior que 20-30 ml/h e reverter a hemoconcentração. O objetivo primordial é controlar hipotensão e oligúria, embora contribua para o aumento da ascite;
- albumina 25%: 50-100 mg via endovenosa em 4 horas, sendo repetidas de 12/12h a até, no máximo, de 4/4h;
- heparina profilática, pelo risco de eventos trombóticos pela hemoconcentração, associada a repouso. O esquema mais utilizado é enoxaparina 40 mg via subcutânea, uma vez ao dia;
- paracentese: indicada quando ascite volumosa cursa com dificuldade ventilatória, muito desconforto abdominal ou oligúria não

responsiva à hidratação/albumina. Deve ser guiada por ultrassom e normalmente se usa a via vaginal. Em alguns casos, deve ser feita repetidamente, até a resolução do quadro;

- toracocentese: em casos de ascite volumosa, é comum hidrotórax, principalmente à direita, que normalmente se reduz após paracentese. Em caso de manutenção da dispneia e hidrotórax, deve-se proceder a toracocentese;
- diuréticos: furosemida 20 mg EV pode ser considerado após restauração do volume intravascular (hematócrito < 38%). Utilizar prematuramente ou em excesso pode agravar a hipovolemia e a hemoconcentração, aumentando os riscos.

Casos graves necessitam de internação em unidade semi-intensiva ou UTI. Complicações requerem tratamentos específicos, como correção de hiperpotassemia, drogas vasoativas, quando falência renal, e anticoagulação terapêutica, em casos de trombose.

Apesar de autolimitada (durando de 10-14 dias), casos extremos podem levar ao óbito. Mesmo formas moderadas e leves são muito traumáticas e desgastantes, tanto para a paciente como para o médico. Para pacientes oncológicas, isso pode ser um fator de piora de seu quadro, além de retardar o tratamento. Felizmente, atualmente, isso é um evento raro na preservação da fertilidade após o câncer.

## *2- Complicações decorrentes da coleta de oócitos:*

- Lesão da artéria ilíaca: é muito rara. Pode levar à laparotomia de urgência, com grande chance de complicações sérias.
- Sangramento ovariano após punção: também infrequente (0,5% dos casos), mas pode necessitar de internação para observação e até abordagem cirúrgica para cauterização.
- Infecção pós-punção: descrita em cerca de 0,3% dos casos, necessitando em casos mais graves de tratamento antibiótico e até cirúrgico.

### 3- Aumento do risco de câncer?

Apesar de já ter sido levantada essa possibilidade, as últimas meta-análises não demonstraram aumento de risco de câncer de mama, colo, endométrio ou ovário em pacientes submetidas a ciclos de estimulação para coleta de oócitos.

## DESCONGELAMENTO DE OÓCITOS E EMBRIÕES

Pacientes que criopreservaram seus oócitos ou embriões, quando a paciente desejar engravidar, pode então descongelá-los e transferir os embriões. Este processo tem três passos:

1. preparo endometrial;
2. descongelamento dos oócitos e fertilização *in vitro* (ou descongelamento do embrião);
3. transferência embrionária.

### 1- Preparo endometrial

O preparo do útero para receber os embriões é simples, pois a necessidade de medicamentos é mínima. Se a mulher tem ciclos regulares, isso pode ser feito de dentro de um ciclo ovulatório espontâneo, com a presença somente dos hormônios produzidos pelo próprio organismo e acompanhado por ultrassom e dosagens hormonais (estradiol, progesterona e LH). Quando o folículo atinge mais de 17 mm, normalmente faz-se uso do hCG, que simula o pico de LH, que desencadeia a ovulação 36 horas depois. Isso pode ser antecipado caso o LH estiver em ascensão. No momento da ovulação, os oócitos são descongelados e a progesterona é introduzida.

Outra opção é utilizar estradiol exógeno e, da mesma forma que a anterior, acompanhar o endométrio por ultrassom. Isso pode ser precedido de um bloqueio hipofisário (que pode ser feito com meia ampola de agonista do GnRH de depósito) na fase lútea (21º dia) do ciclo ante-

rior. Quando a paciente menstrua, no segundo ou terceiro dia, inicia-se estradiol via oral e/ou transdérmico, mantido por pelo menos dez dias. Quando o endométrio estiver adequado (em torno de 10 mm ou pelo menos > 7 mm), inicia-se a progesterona. Neste dia, promove-se o descongelamento do oócito. Se for embrião congelado, descongela-se no dia da transferência.

O protocolo de preparo endometrial geralmente usado pelo IPGO é:

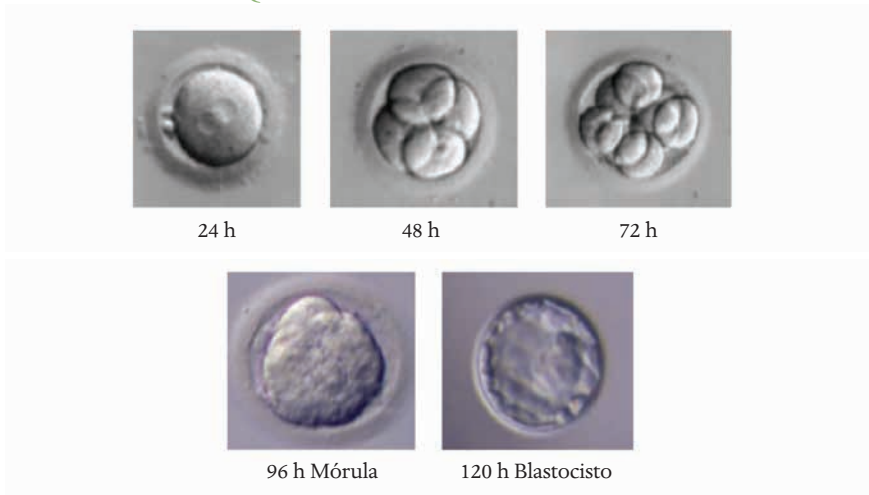
- agonista do GnRH de depósito (Lorelin<sup>®</sup>) ½ ampola, via intramuscular, no 21<sup>o</sup> dia do ciclo;
- ao menstruar, avaliar endométrio e ovários ao ultrassom. Se algum folículo remanescente, pode-se dosar estradiol e progesterona, e se progesterona abaixo de 1 ng/ml e estradiol abaixo de 50 pg/ml, pode-se iniciar o preparo endometrial;
- valerato de estradiol (Primogyna<sup>®</sup>) ou estradiol (Natifa<sup>®</sup>) 4 mg, via oral, ao dia;
- 17 β-estradiol (Estradot<sup>®</sup>) 100 mcg - 1 adesivo, trocado a cada 3 dias.

Após 10 dias, se endométrio acima de 7 mm, inicia-se progesterona. Neste dia, iniciamos com 600 mg de progesterona micronizada (Utrogestan<sup>®</sup> ou Evocanil<sup>®</sup>), via vaginal, à noite. E nos próximos dias, 600 mg, via vaginal, de 12/12h, mantendo a mesma dose de estradiol. Pode ainda utilizar progesterona gel (Crinone 8%<sup>®</sup>), 2 vezes/dia, via vaginal. O número de dias de progesterona vai depender se o embrião será transferido no terceiro ou quinto dia de desenvolvimento.

## *2- Descongelamento e fertilização in vitro*

No descongelamento, os oócitos são aquecidos e retirados do meio conservante que os manteve no período em que estiveram vitrificados. Em seguida, são encaminhados para o processo de fertilização, já descrito anteriormente. Os embriões têm seu crescimento acompanhado até o segundo ou quinto dia, quando então são transferidos ao útero (Figura 10-8). No caso de embriões congelados, eles serão então descongelados no dia da transferência, ou seja, no caso de blastocisto, após cinco dias de progesterona.

FIGURA 10-8. AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA DO EMBRIÃO ATÉ O QUINTO DIA DE DESENVOLVIMENTO



### 3- Transferência embrionária

Neste dia, serão conhecidos os embriões de melhor qualidade, e assim o médico especialista, o embriologista e o casal decidirão, juntos, quantos deles serão transferidos, número este que pode variar de um a quatro e que dependerá das regras da ética, da idade da mulher e da qualidade dos embriões. A transferência é indolor, realizada sob a visão do ultrassom, com cateter flexível, geralmente sem anestesia, através da vagina, como um exame ginecológico (Figura 10-9).

#### Número de embriões transferidos

O Conselho Federal de Medicina (CFM), desde a resolução CFM nº 2.013/2013 (Normas Éticas para a Utilização das Técnicas de Reprodução Assistida), definiu:

“O número máximo de oócitos e embriões a serem transferidos para a receptora não pode ser superior a quatro. Em relação ao número de embriões a serem transferidos, são feitas as seguintes determinações:

- mulheres com até 35 anos: até dois embriões;
- mulheres entre 36 e 39 anos: até três embriões;
- mulheres com 40 anos ou mais: até quatro embriões.

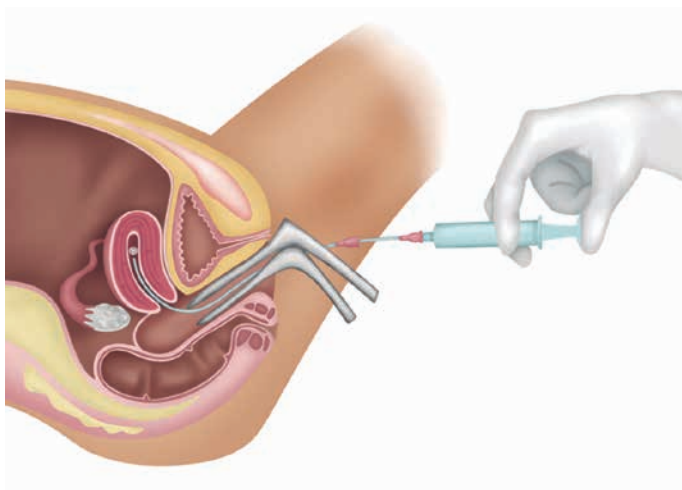
Essa norma é importante para diminuir o número de gestações múltiplas, fixando um número máximo de embriões de acordo com a idade. Como quanto maior a idade da mulher, menor a chance de implantação, podemos colocar mais embriões em mulheres com idades mais avançadas.

**IMPORTANTE:** o número de embriões a serem transferidos é baseado na idade da mulher no momento da vitrificação, e não na idade no dia da transferência. Assim, se uma mulher congelou os oócitos ou embriões aos 30 anos, só poderá colocar no máximo dois, mesmo que já tenha 40 anos no momento da transferência.

### Técnica de transferência de embriões

A transferência é indolor, realizada sob a visão do ultrassom abdominal, com cateter flexível, geralmente sem anestesia, através da vagina. Os embriões devem ser colocados de 1,5 cm a 2 cm abaixo do fundo uterino. Este procedimento é indolor e semelhante ao desconforto do exame ginecológico. A passagem do cateter deve ser um movimento delicado, pois as chances de gravidez têm muita ligação com este momento. Trata-se de um procedimento simples, mas que exige tranquilidade, um bom relaxamento da paciente e experiência do profissional (Figura 10-9). Após essa etapa, a paciente deverá ficar deitada por cerca de 20 a 30 minutos, retornando posteriormente para casa com atividades físicas limitadas e orientada com as devidas medicações.

FIGURA 10-9. TRANSFERÊNCIA DE EMBRIÕES





Após 12 dias da transferência, deve ser colhido  $\beta$ -hCG para confirmar a gravidez. Se positivo, mantém-se reposição de estradiol e progesterona até 12 semanas de gestação, quando a placenta produz estes hormônios suficientes. Antes disso, uma vez que não há corpo lúteo, necessitamos essa reposição.

## RESULTADOS COM A CRIOPRESERVAÇÃO DE OÓCITOS E EMBRIÕES

Em relação a embriões congelados, os resultados são semelhantes a embriões frescos, ou seja, em torno de 50%, dependendo da idade. No caso de pacientes abaixo dos 35 anos, chega até a 60-70% de gravidez. O número de embriões criopreservados, sua qualidade e a idade da mulher no momento da coleta de oócitos são fatores determinantes nas chances de sucesso.

A criopreservação de oócitos melhorou muito e, hoje em dia, cerca de 90% dos oócitos resistem ao descongelamento, proporcionando uma chance de gravidez em torno de 40%, em geral (Quadro 10-7). É importante saber que os melhores resultados são obtidos em mulheres com menos de 35 anos. Quanto mais jovem, maior a chance de sucesso. Além disso, quanto maior o número de oócitos criopreservados, maior a chance de gravidez futura, pois permite mais de uma transferência de embrião. Dez oócitos congelados aos 28 anos oferecem taxas de gravidez cumulativa de cerca de 50%. O Quadro 10-8 apresenta uma estimativa de sucesso de acordo com a idade da mulher e o número de oócitos criopreservados. Entretanto, existe ainda muita variação de resultados entre os serviços, que, em geral, são pouco inferiores a estes apresentados. Vale lembrar também que são dados não exclusivos para pacientes com câncer.

QUADRO 10-7. RESULTADOS DE DIFERENTES AUTORES  
COM OÓCITOS CRIOPRESERVADOS

AUTOR	Smith <i>et al</i>	Rienzi <i>et al</i>	Cao <i>et al</i>	Cobo <i>et al</i>	Cobo <i>et al</i>
Ano	2010	2010	2009	2008	2010
Número de oócitos	349	124	292	231	2.286
Taxa de sobrevivência	74,5 %	96,8 %	91,8 %	96,9 %	92,5%
Taxa de fertilização	76,9%	79,1 %	67,9 %	76,3 %	74,2%
Taxa de gravidez clínica	38,3 %	38,5 %	-----	65,2 %	55,4 %

Em relação à segurança, biópsias de blastocistos derivados de oócitos congelados não demonstraram diferença na taxa de aneuploidias em relação a embriões derivados de oócitos frescos. Estudos com bebês nascidos de oócitos congelados também não demonstraram aumento na incidência de anomalias congênitas em relação a gestações espontâneas.

O tempo de permanência em nitrogênio líquido parece afetar pouco a viabilidade embrionária, já existindo casos de gestações após um período de oito anos de congelamento. A perda de viabilidade durante o armazenamento pela técnica de vitrificação é praticamente inexistente, contudo, ainda existem dúvidas quanto ao período máximo que os oócitos e embriões poderiam aguentar.

QUADRO 10-8. RESULTADOS DE DIFERENTES AUTORES  
COM OÓCITOS CRIOPRESERVADOS

Número de óvulos congelados	Número de embriões esperado	Idade					
		< 30	30 - 34	35 - 37	38 a 40	41 - 42	43 - 44
5 a 10	1 a 2	50%	50%	40%	30%	20%	10%
11 a 15	2 a 4	60%	60%	50%	40%	30%	20%
16 a 20	3 a 6	70%	70%	60%	50%	40%	30%
21 a 30	4 a 8	75%	75%	65%	55%	45%	35%
% embriões geneticamente normais		65%	60%	50%	40%	25%	15%

\* Dados apresentados no "American Society of Reproductive Medicine (ASRM) Annual Meeting, 2014.

## O QUE FAZER SE NÃO DESEJAR MAIS MANTER OS EMBRIÕES OU OÓCITOS CONGELADOS?

Essa questão é um dos motivos de priorizar-se o congelamento de oócitos ao de embriões.

No caso de oócitos congelados, estes podem ser descartados, caso a mulher não desejar mais uma gravidez. Como são células e não uma vida, isso não gera dilemas éticos ou morais.

No caso de embriões congelados, se o casal não desejar ter mais filhos, poderá doá-los para outro casal, doar para a pesquisa científica ou, de acordo com a resolução CFM nº 2.013/2013, poderão ser descartados após cinco anos. Qualquer destino deverá ser autorizado pelos dois membros do casal. Assim, no caso de uma eventual separação ou desinteresse por um dos membros do casal em manter os embriões congelados ou o desejo de não utilizá-los para futura gestação, eles não poderão ser exigidos pelo outro.

## CONCLUSÃO

A criopreservação de oócitos e embriões é alternativa viável e deve ser oferecida às pacientes que tiverem risco de falência ovariana. Apresenta as desvantagens de ser restrita a meninas que já tiveram a menarca, necessitar de no mínimo duas semanas para ser concluída, não poder ser feita após já ter iniciado a quimioterapia (pelo risco de aneuploidia) e necessitar de estímulo hormonal (o que gera preocupação em tumores hormônio-dependentes, apesar de hoje ser considerado um risco baixo, na maioria dos casos). O congelamento de oócitos, apesar de resultados ainda um pouco inferiores em relação aos embriões congelados, tem as vantagens de não necessitar que a mulher já esteja com o parceiro com o qual pretende formar uma família, não gerar dilemas ético/morais, caso queira descartá-los e a mulher tem autonomia sobre os oócitos, o que não ocorre nos casos de embriões que pertencem ao casal. Por tudo isso, damos sempre prioridade ao congelamento de oócitos.

A paciente ou o casal devem ter consciência das eventuais limitações dos resultados da fertilização e gestação após o descongelamento e caberá a eles a decisão final por esta conduta. Deve ficar claro que isso não é

uma garantia de gravidez futura. Por outro lado, negar esta alternativa é responsabilizar-se pelo futuro reprodutivo da paciente e estar preparado para uma possível pergunta no futuro:

– **“Doutor, se eu tivesse congelado os meus óvulos naquela época que conversamos, eu teria alguma chance de ter filhos agora?”**



## CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVARIANO

A criopreservação de tecido ovariano com posterior reimplante foi inicialmente descrita em experimentos animais nos anos 50, mas com resultados iniciais muito desestimulantes. Em humanos, foi primeiramente descrito em 1996. Com o avanço das substâncias crioprotetoras, houve muito avanço da técnica e, hoje, apesar da criopreservação de oócitos ser a técnica mais indicada de preservação da fertilidade em mulheres, é uma opção válida quando a outra não é possível. É o caso de meninas que não tiveram a puberdade ainda, as quais não respondem aos estímulos hormonais necessários para coletar-se oócitos. A criopreservação de tecido ovariano é a única opção para este grupo de pacientes. Como não depende de estímulo hormonal prévio (que demora pelo menos duas semanas), é um procedimento seguro em tumores hormônio-dependentes, além de poder ser feita de imediato, o que é especialmente útil em mulheres que não podem adiar a quimioterapia.

É considerada ainda uma técnica experimental, mas, até 2015, já se tem no mundo, mais de 40 nascimentos de bebês gerados após o reimplante do tecido ovariano previamente criopreservado, sendo muitas destas gestações espontâneas. Tem o benefício adicional, ainda, de recuperar a função endócrina do ovário.

É a única opção também quando já se iniciou a quimioterapia (desde de que de baixo risco de dano ovariano). Nestes casos, não se deve coletar oócitos para criopreservação, nem utilizar maturação *in vitro* pelo risco de aneuploidia nos oócitos de folículos em crescimento. Ao extrair tecido ovariano, o objetivo é preservar os folículos primordiais, que são menos sujeitos à ação deletéria dos agentes quimioterápicos, uma vez que estão em repouso e não em divisão. Se foi já utilizada quimioterapia

com alto potencial de toxicidade gonadal, a criopreservação de tecido ovariano também não costuma ser indicada, uma vez que a chance de sucesso no reimplante torna-se muito baixa.

Um dos principais fatores de sucesso com essa técnica é *status* ovariano prévio, uma vez que, ao se reimplantar, ocorre perda de grande parte dos folículos. Sendo assim, não costuma ser indicada em pacientes com idade avançada e/ou reserva ovariana diminuída. Portanto, todas as pacientes devem ser pesquisadas previamente quanto à reserva ovariana e, se diminuída, o procedimento deve ser questionado (Capítulo 6).

Como ainda é considerada uma técnica experimental, foram criados alguns critérios para selecionar as candidatas à criopreservação de tecido ovariano. O mais conhecido é o criado pela Universidade de Edimburgo:

#### **Critérios de Edimburgo para seleção de candidatas para criopreservação de fragmentos de ovário:**

- Idade < 30 anos.
- Sem quimio ou radioterapia prévias (pacientes < 15 anos com quimioterapia de baixo risco).
- Chances reais de longa sobrevivência.
- Alto risco de o tratamento levar à falência ovariana imediata (> 50%).
- Consentimento informado da paciente ou dos pais (no caso de crianças).
- Sorologias negativas para HIV e hepatites.
- Não ter filhos.

No entanto, as diretrizes de Edimburgo são inconsistentes com as utilizadas para oferecer assistência reprodutiva a algumas pacientes. Assim, novos critérios têm sido propostos para os candidatos à criopreservação de tecido ovariano, que são consistentes com a ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) e a ASRM (*American Society For Reproductive Medicine*). Estas orientações podem ser utilizadas para identificar candidatos potenciais para a criopreservação do tecido ovariano, nos casos em que a mulher está em risco imediato para a infertilidade.

### **Critérios da ASCO e da ASRM para seleção de candidatas para criopreservação de fragmentos de ovário:**

- Idade < 42 anos.
- Não poder ou não querer submeter-se a um ciclo de estimulação ovariana, independentemente de possuir parceiro ou não.
- Mostrar função ovariana normal.
- Risco importante de perda acelerada da função ovariana.
- Consentimento informado da paciente adulta.
- Consentimento informado de pacientes < 18 anos e dos pais ou responsáveis.
- Ser uma candidata apropriada para cirurgia eletiva.
- Considerar ter um filho no futuro.
- Doença maligna hormônio-dependente em que a estimulação ovariana está contraindicada.

## **A TÉCNICA**

A técnica consiste na remoção cirúrgica (em geral, por videolaparoscopia) de fragmentos da camada cortical do ovário, que contém folículos primordiais. Esse tecido é congelado, permanecendo assim até o momento adequado para ser reimplantado. Não há consenso de quanto de tecido ovariano deve-se remover. Muitos recomendam retirar pequenos fragmentos circulares do córtex ovariano (onde há a maior concentração de folículos primordiais); outros, retiram de metade a dois terços do córtex de um dos ovários, procedimento realizado por videolaparoscopia. A quantidade de tecido ovariano removido vai depender do risco de falência ovariana com o tratamento (Capítulo 4) e o tamanho do ovário. Poucos autores recomendam ooforectomia unilateral, por exemplo quando o risco de falência ovariana é muito elevado (irradiação de corpo inteiro, quimioterapia para transplante de medula óssea...). Os índices de complicação são mínimos e, não se evidencia aderências periovarianas após o procedimento. Depois de retirar os fragmentos, em mulheres após a puberdade, é possível, neste momento, também separar folículos antrais para maturação *in vitro* (desde que não tenha recebido quimioterapia prévia, pelo risco de aneuploidia nestes oócitos).



Os fragmentos extraídos são, então, cortados em pequenos pedaços de cerca de 15 mm x 5 mm, com espessura de 1-2 mm. Alguns autores descrevem pedaços menores (até 2 x 2 mm). Normalmente, congela-se separado um pequeno fragmento menor para ser avaliado em termos de concentração de folículos e presença de células tumorais. A porção medular descartada também é avaliada quanto à presença de células neoplásicas. Os pequenos fragmentos então são congelados. Normalmente, é realizado o congelamento lento, com os quais os casos de sucesso foram descritos. Mais recente, tem relatos de casos com a vitrificação, que alguns estudos têm descrito manter melhor a integridade do estroma ovariano, com semelhante taxa de perda dos folículos. Entretanto, ainda há menor experiência com esta técnica.

O tecido ovariano pode permanecer congelado por tempo indeterminado. No caso de falência ovariana após o tratamento, quando ocorrer o desejo de gravidez, os fragmentos podem ser reimplantados. Antes, é essencial que haja a aprovação do oncologista, liberando que a gravidez seja tentada, o que normalmente ocorre após dois anos livre de doença (Capítulo 15). Normalmente, descongela-se antes o pequeno fragmento congelado separadamente, para avaliar as condições do tecido ovariano pós-descongelamento, em termos de concentração de folículos e ausência de malignidade.

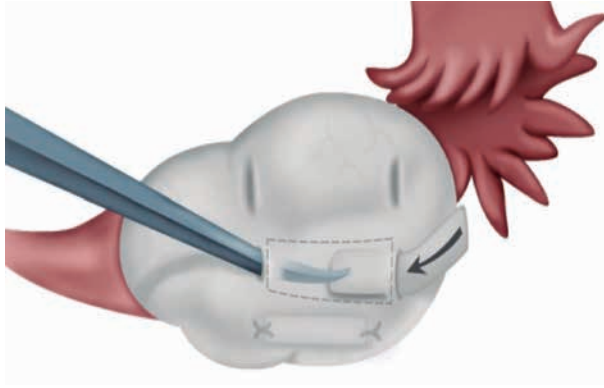
Diferentes locais de reimplante dos fragmentos ovarianos já foram descritos. O mais comum é o transplante tópico, ou seja, na cavidade pélvica, que pode ser no próprio ovário, ou no peritônio da fossa ovariana, procedimento realizado por videolaparoscopia ou minilaparotomia. Pode-se ainda ser realizado com auxílio de robô.

Outra opção é o transplante heterotópico, ou seja, no subcutâneo da parede abdominal ou antebraço.

**Transplante ortotópico:** Quando a paciente apresenta o ovário, normalmente faz-se o transplante sobre o próprio ovário. Existem diferentes técnicas descritas. Abaixo estão descritas algumas opções:

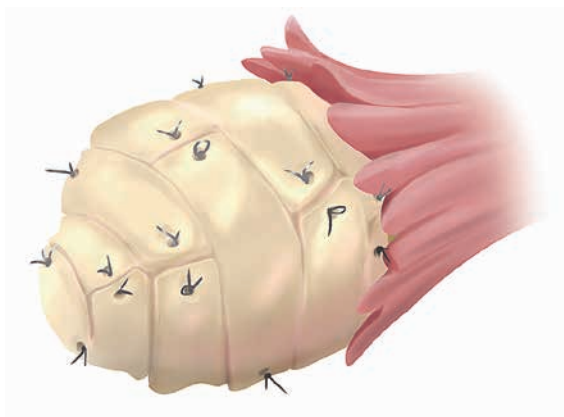
- realizar pequenas incisões de 5 mm na cápsula do ovário, dissecar o espaço subcortical, colocar neste espaço os fragmentos ovarianos de 15 mm x 5 mm x 1-2 mm, fixando as extremidades com fio 4.0 (Figura 11-1).

FIGURA 11-1. REIMPLANTE DE FRAGMENTOS DE OVÁRIO NO ESPAÇO SUBCORTICAL DO OVÁRIO REMANESCENTE



- ressecar a cortical do ovário remanescente, expondo a medular vascularizada, e então colocar sobre ela os fragmentos de ovário e fixar com fio 7.0 ou 8.0 (Figura 11-2). Outra opção, principalmente se fragmentos menores, é simplesmente colocá-los sobre a medula e fixar com cola de fibrina ou interceed®.

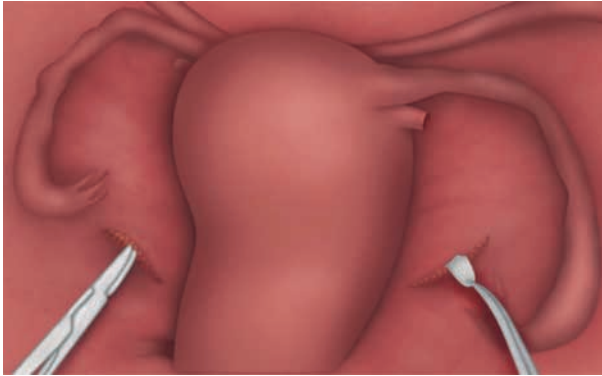
FIGURA 11-2. REIMPLANTE DE FRAGMENTOS DE OVÁRIO SOBRE A REGIÃO MEDULAR DO OVÁRIO REMANESCENTE



Quando não há ovários, há algumas opções descritas na literatura, geralmente também por videolaparoscopia:

- Pode-se abrir uma janela no peritônio da fossa ovariana e os fragmentos são colocados na loja peritoneal criada e fixados com interceed® e cola de fibrina (Figura 11-3). Uma opção é realizar um videolaparoscopia uma semana antes, abrir essa loja e cauterizar as bordas. A intenção é induzir uma neovascularização. Após uma semana, repete-se a videolaparoscopia para o implante dos fragmentos.

FIGURA 11-3. REIMPLANTE DE FRAGMENTOS DE OVÁRIO NA JANELA PERITONEAL DA FOSSA OVARIANA



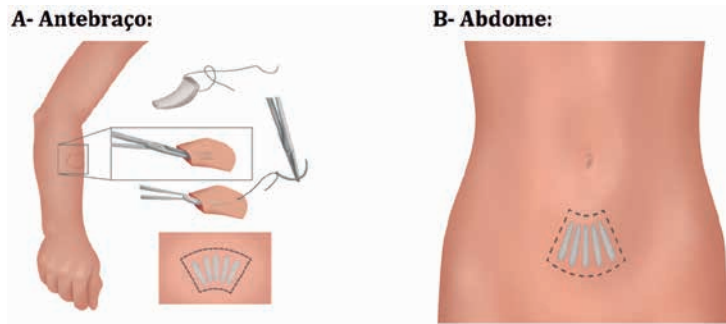
- Outra opção é fazer uma abertura no folheto anterior do ligamento largo, próxima à porção ascendente da artéria uterina e os fragmentos de ovário são colocados nesta loja e cobertos com interceed®, cujas bordas podem ser fixadas com cola de fibrina. É uma boa opção quando a pelve apresenta muitas aderências, dificultando o acesso das fossas ovarianas.

Após o reimplante, mais de 50% dos folículos primordiais são perdidos devido à isquemia e pelo recrutamento folicular acelerado. O preparo do leito peritoneal prévio pode ser útil. Também tem se sugerido o tratamento com fatores de crescimento como VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), mas ainda sem resultados conclusivos. Não existe um período pré-determinado de retorno da função ovariana após o reimplante, havendo muita variabilidade (8 a 26 semanas). Um série

de 60 pacientes submetidas ao transplante ortotópico de tecido ovariano, mostrou retorno da atividade endócrina em 93%, entre 4-6 meses após o reimplante. Queda das gonadotrofinas e aumento de estradiol foi visto com 3,5 a 6,5 meses (média de 4,5) e retorno da menstruação em cerca de 4,7 meses em média. A gravidez pode ser obtida espontaneamente ou com fertilização *in vitro* (FIV). A primeira gravidez foi descrita em 2004 e hoje já se tem relatos de mais de 40 bebês nascidos por essa técnica, pelo mundo. Não se tem dados claros de quantos casos já foram feitos no mundo para se avaliar qual a real taxa de gravidez. Somando-se 80 casos publicados por diferentes centros, a taxa de gravidez foi de 25%. A duração dos enxertos é limitada, variando de nove meses a sete anos. As chances de sucesso são muito dependentes da reserva ovariana prévia. Assim, alguns serviços não recomendam em mulheres com idade avançada (acima de 40 anos, por exemplo) ou se já demonstra reserva ovariana diminuída. Se necessário, pode-se repetir o procedimento de reimplante, quando os enxertos perdem a função, caso se tenha mais fragmentos criopreservados.

**Transplante heterotópico:** os fragmentos de ovário são colocados no tecido subcutâneo do antebraço ou do abdome (Figuras 11-4). O transplante heterotópico teria as vantagens de ser menos invasivo que o ortotópico, os oócitos mais fáceis de captar para FIV, poder colocar quantos fragmentos quiser, serem mais fáceis de colocar e remover e permitir que se faça radioterapia sem prejuízo. Entretanto, apesar de estarem associados à recuperação da função hormonal de forma consistente, questiona-se ainda a recuperação da fertilidade. Acredita-se que o tecido subcutâneo não é um ambiente tão favorável aos folículos quanto a cavidade pélvica, em termos de temperatura, fatores parácrinos e vascularização. Assim, apesar de recuperar a função endócrina, ter resposta à estimulação ovariana, conseguir-se captar oócitos e formar embriões, as taxas de sucesso são muito limitadas, tendo o primeiro caso de sucesso em 2014. Tem a desvantagem ainda de necessitar obrigatoriamente de FIV, não permitindo gestação espontânea (Quadro 11-1).

FIGURA 11-4. REIMPLANTE DE FRAGMENTOS DE OVÁRIO NO TECIDO SUBCUTÂNEO



QUADRO 11-1. VANTAGENS E DESVANTAGENS DO TRANSPLANTE DE TECIDO OVARIANO AUTÓLOGO ORTOTÓPICO E HETEROTÓPICO

	ORTOTÓPICO	HETEROTÓPICO
<b>Local</b>	Ovário ou leito peritoneal	Subcutâneo (braço, abdome)
<b>Vantagens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possibilidade de gestação natural.</li> <li>- Local favorável para desenvolvimento folicular.</li> <li>- Há mais de 40 casos de gravidez descritos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mais fácil de ser realizado.</li> <li>- Menos invasivo.</li> <li>- Facilidade de remoção, se necessário.</li> <li>- Local de fácil monitorização folicular e coleta de oócito.</li> <li>- Permite radioterapia pélvica, se necessário.</li> </ul>
<b>Desvantagens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Procedimento mais invasivo.</li> <li>- Número limitado de fragmentos, dependendo do tamanho do ovário (nos casos de reimplante no ovário).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados limitados (1 caso de gravidez na literatura).</li> <li>- O efeito do ambiente subcutâneo sobre os oócitos é desconhecido.</li> <li>- Não permite gestação natural.</li> <li>- Fertilização <i>in vitro</i> obrigatória.</li> </ul>

## CRIOPRESERVAÇÃO DO OVÁRIO TODO

O reimplante de fragmentos corticais ovarianos está associado a uma grande perda folicular pela isquemia, uma vez que são avasculares e leva um tempo até a neovascularização suprir. Para tentar minimizar esse tempo de isquemia, foi sugerido o transplante de ovário inteiro com reanostomose vascular. Neste caso, via videolaparoscópica, o infundíbulo pélvico é dissecado cranialmente até acima dos vasos ilíacos e músculo

psoas. Evita-se usar bipolar. São usados *clips* no ligamento útero-ovárico, porção proximal das trompas e no infundíbulo, e o ovário é retirado inteiro, com pelo menos 5-6 cm de pedículo vascular. O ovário todo então é criopreservado. Quando desejar reimplantar, é realizada microcirurgia para anastomosar a artéria ovárica com a artéria hipogástrica inferior e as veias ovarianas com a veia íliaca externa.

Os dados da literatura ainda são muito escassos. Já há relato de gravidez com transplante de ovário inteiro fresco de uma irmã fértil para sua irmã gêmea monozigótica com falência ovariana. Já transplante de todo ovário criopreservado, só há relatos em animais. O grande problema é que, além da complexidade do procedimento de reanastomose, há a dificuldade do protocolo de criopreservar o órgão todo, garantindo perfusão das substâncias crioprotetoras por todo o órgão. Soma-se a isso, o risco de trombose dos vasos anastomosados e, como na criopreservação de tecido ovariano, o risco de conter células malignas. Assim, é uma técnica que pode ter utilidade no futuro, mas ainda sem aplicação prática.

## SEGURANÇA DO TRANSPLANTE DE TECIDO OVARIANO AUTÓLOGO

Uma grande preocupação em se reimplantar tecido ovariano em pacientes que tiveram câncer é a possível presença de células malignas nos fragmentos de ovário, podendo levar à recidiva do tumor ao serem reimplantados. Apesar de ainda não ter sido descrito um caso de recidiva associado diretamente ao transplante de tecido ovariano, não se sabe ainda qual é esse risco. Felizmente, com exceção das leucemias, tumores de mulheres jovens não costumam dar metástase para o ovário. Revendo a experiência de 15 anos de um banco de tecido ovariano, foram encontradas células neoplásicas no ovário em menos de 1% das vezes. Os tumores mais associados a este risco são as leucemias, linfoma de Burkitt e neuroblastoma (Quadro 11-2). Câncer de mama apresenta risco baixo se estágios iniciais. Neste câncer, se não há evidência clínica ou radiológica de metástase à distância, o acometimento ovariano é muito raro e geralmente detectado na avaliação radiológica. Metástases ocultas são mais frequentes no tipo histológico menos fre-

quente: lobular invasivo, que é mais comum na pós-menopausa e que costuma dar metástase ovariana em idade avançada.

Apresentam ainda risco intermediário, o carcinoma de mama em estágios avançados, câncer de cólon e o adenocarcinoma de colo (metástase ovariana em 1,7-12,5 %). Em contrapartida, carcinoma escamoso do colo tem risco menor que 1% de acometimento ovariano. Tumor de Wilms, sarcomas e linfomas têm risco de envolvimento ovariano muito baixo.

#### QUADRO 11-2. RISCO DE METÁSTASE OVARIANA DE ACORDO COM O TIPO DE CÂNCER

BAIXO RISCO (< 0,2%)	MÉDIO RISCO (0,2% A 11%)	ALTO RISCO (>11%)
Tumor de Wilms	Adenocarcinoma / Carcinoma adenoescamoso de colo uterino	Leucemias
Carcinoma ductal invasivo de mama (I-III)	Câncer de cólon	Neuroblastoma
Sarcoma de Ewing	Carcinoma ductal invasivo de mama (IV)	Linfoma de Burkitt
Linfoma Hodgkin	Câncer lobular invasivo de mama	
Linfoma Não-Hodgkin		
Rabdomiossarcoma não genital		
Sarcoma osteogênico		
Carcinoma escamoso do colo		

\*Sonmezer M, Oktay K. *Hum Reprod Update*. 2004 May-Jun;10(3):251-66.

Antes da coleta de tecido ovariano, os ovários devem ser avaliados com exames de imagem (ressonância nuclear magnética, tomografia computadorizada ou ultrassom) para afastar metástases macroscópicas. Durante a videolaparoscopia, deve ser avaliado rigorosamente a pelve e os órgãos pélvicos, além de colher amostras do ovário para avaliação histológica.

Métodos de detecção de doença residual mínima utilizados como marcadores de resposta ao tratamento durante remissão clínica vêm sendo usados no tecido ovariano. Isso inclui imunohistoquímica e PCR, que devem ser aplicados a alguns fragmentos no momento da coleta e no descongelamento. Outra opção é o xenotransplante a ratos imunodeficientes, para avaliar o aparecimento de metástase.

Uma opção que se tem sido sugerida, no caso de leucemias, é realizar um ciclo de quimioterapia com agentes de baixo risco de lesão ovariana, antes de extrair o tecido ovariano, diminuindo a chance de células neoplásicas nos fragmentos ovarianos. Como os folículos primordiais estão quiescentes, estão menos sujeitos à ação deletéria dos quimioterápicos e podem ser criopreservados, mesmo após a quimioterapia. Sugere-se ainda xenotransplante, ou seja, transplante do tecido ovariano para animais, que poderiam ser estimulados e coletados oócitos maduros, usados para FIV. Entretanto, ainda não há relato de gravidez obtida com essa técnica. Além disso, há o risco de contaminação viral interespecie e preocupações a respeito do efeito do microambiente animal sobre os oócitos. Assim, tumores com risco elevado de envolvimento ovariano, como leucemias, ainda não se tem uma opção segura de reimplante. No futuro espera-se evolução dos métodos de detecção de doença residual mínima para que o reimplante de tecido ovariano seja viável neste grupo de pacientes.

## CONCLUSÃO

Frente a tudo isso, apesar de vir avançando muito, a criopreservação de tecido ovariano ainda apresenta limitações: perda de grande parte da população folicular, tempo limitado de função ovariana, ainda poucos casos de gravidez relatados, necessidade de procedimento invasivo (cirúrgico) para ser extraído e reimplantado e os riscos de reintroduzir células neoplásicas. Portanto, a criopreservação de oócitos ainda é considerada a melhor opção, quando possível. Deixa-se esta técnica somente quando a mulher não pode receber estímulo hormonal, não dispõe de tempo para a estimulação ovariana ou não entrou ainda na puberdade. Pode ainda ser realizada em associação com maturação *in vitro* ou com a criopreservação de oócitos. Neste último caso, primeiro retira-se os fragmentos de ovário, depois os estimula para coletar os oócitos maduros. Espera-se que no futuro, haja avanço nas técnicas de reimplante e detecção de metástases ovarianas, tornando um procedimento mais eficaz e seguro.





## ESTRATÉGIAS PARA ESCOLHER A MELHOR TÉCNICA DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

Existem diferentes técnicas de preservação da fertilidade, com suas vantagens, desvantagens, indicações e limitações. O paciente deve receber informações sobre todas as suas opções, com seus riscos e benefícios, para juntos com o oncologista e o especialista em reprodução humana, decidir qual a melhor opção. Nem todas as técnicas são possíveis para todos os pacientes. Neste capítulo, propomos uma forma de abordagem; entretanto, cada caso deve ser avaliado individualmente. O desejo do paciente (ou de seu responsável) deve ser respeitado, assim como a opinião do oncologista.

Os principais aspectos que devem ser avaliados, na hora de escolher uma técnica são:

### **Qual o risco de infertilidade com o tratamento?**

Se o tratamento tem risco de infertilidade muito baixo e as únicas opções de preservação da fertilidade são procedimentos mais invasivos, ou com resultados limitados, às vezes, o custo-benefício não compensa. Em contrapartida, se o risco é muito elevado de perda permanente da fertilidade, vale tentar métodos mais agressivos, mesmo com resultados ainda limitados, se o desejo da paciente for forte.

### **Qual a chance de gravidez com a utilização?**

Como na questão anterior, se o benefício é grande, podemos ser mais invasivos. Mas se o benefício é pequeno, por exemplo pacientes com reserva ovariana diminuída e que a única opção seja a criopreservação de tecido ovariano, é questionável os riscos cirúrgicos frente a chance de sucesso, principalmente se a paciente está muito debilitada. Isso tudo deve ser exposto às pacientes.

### Já está recebendo quimioterapia prévia?

É importante que o encaminhamento ao especialista em reprodução seja antes de ter se iniciado a quimioterapia, pois, uma vez começada, limita muito as opções de preservação da fertilidade. Neste caso, só é possível criopreservação de tecido ovariano ou testicular.

### Quanto tempo o tratamento oncológico pode ser adiado?

Na mulher, criopreservação de oócitos e embriões exige no mínimo 2 semanas para ser concluído. Cirurgia para criopreservação de tecido ovariano e/ou coleta de oócitos imaturos para maturação *in vitro* retarda em poucos dias. Para isso é essencial a opinião do oncologista, expondo à paciente e ao especialista em reprodução qual a urgência de se iniciar o tratamento oncológico.

### Paciente pode receber estímulo hormonal?

Criopreservação de oócitos e embriões necessita estímulo hormonal prévio e isso representa um risco teórico em tumores hormônio-dependentes, como alguns tipos de câncer de mama. Esse assunto é muito polêmico e controverso. Existem protocolos de estimulação específicos que diminuem muito esse risco e serão discutidos neste capítulo.

### Qual o desejo do paciente?

Cabe ao oncologista e ao especialista em reprodução expor as opções, riscos, chances de sucesso atuais ou futuras com cada técnica de preservação da fertilidade. Frente a isso, o paciente (ou seu responsável) devem decidir se vale a pena ou não submeter-se a elas. Essencial que tudo isso seja documentado e assinado termo de consentimento onde deixa explícito que os pacientes entenderam as implicações de optar ou não por cada técnica.

## PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DO HOMEM

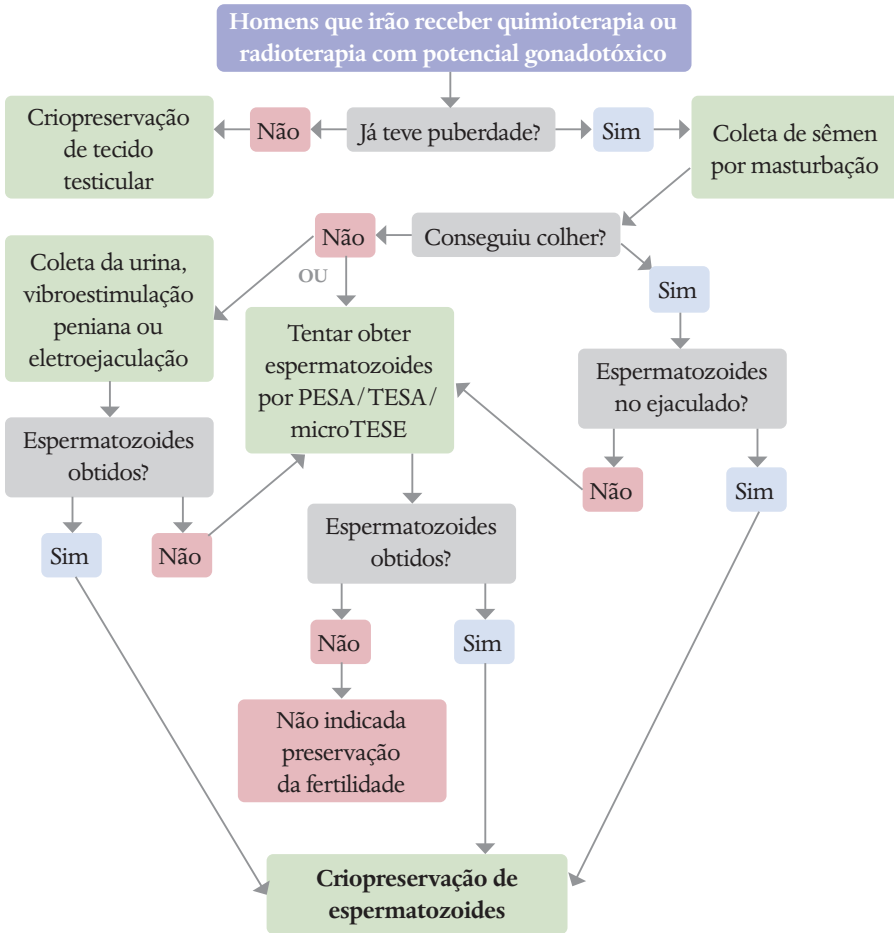
Ao homem pós-púbere, mesmo adolescente, deve ser SEMPRE oferecida a criopreservação de sêmen colhido por masturbação, tanto se vai ser submetido à radioterapia quanto à quimioterapia que possa apresentar algum risco a sua fertilidade, mesmo que baixo. É um procedimento simples, sem riscos, que não adia o tratamento oncológico e com excelentes resultados, não se justificando a não orientação em casos de qualquer tratamento com potencial gonadotóxico em homens

que desejam um filho no futuro. Entretanto, algumas vezes, os pacientes estão muito fracos pelo câncer ou com mobilização reduzida, após uma cirurgia, impedindo que consigam obter amostras por masturbação. Meninos muito novos também têm maior chance de não conseguir. Caso não consigam colher, pode-se optar por métodos alternativos de coleta. Se o problema é ejaculatório, pode-se utilizar coleta da urina (no caso de ejaculação retrógrada), estimulação vibratória peniana ou eletroejaculação, dependendo do caso. Outra opção é utilizar métodos de captação diretamente do epidídimo (PESA - aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo) ou do testículo (TESA - aspiração de espermatozoides do testículo ou microTese - microdissecção testicular). No caso de conseguir ejacular, mas não haver espermatozoides no ejaculado, também pode-se tentar esses últimos métodos (Quadro 12-1). Os métodos invasivos de coleta são simples, mas necessitam anestesia, devendo portanto ser avaliados com mais rigor.

No caso de meninos pré-púberes, a única opção é a criopreservação de tecido testicular, o que deve ser muito bem discutido com os pais, considerando que é uma técnica sem resultados positivos até o momento, mas que tem potencial de uso no futuro (Capítulo 14).

Se radioterapia, independente de ter preservado sêmen ou não, deve-se utilizar protetores testiculares durante o procedimento, quando possível.

QUADRO 12-1. ESTRATÉGIAS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NO HOMEM



*PESA: aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo; TESA: aspiração de espermatozoides do testículo; microTese: microdissecção testicular.*

### Preservação da fertilidade da MULHER (Quadro 12-2)

Na mulher, existem mais opções de preservação da fertilidade do que no homem e elas são, em geral, mais complexas. A criopreservação de oócitos é considerada a melhor forma de preservação da fertilidade da mulher; entretanto, nem sempre ela é possível. Como ela envolve uma estimulação ovariana prévia, necessita tempo e estímulo hormonal, sendo muito impor-

tante um diálogo entre oncologista, especialista em reprodução assistida e paciente, pesando os riscos e benefícios. Além disso, a paciente deve já ter tido puberdade para que os ovários respondam ao estímulo hormonal.

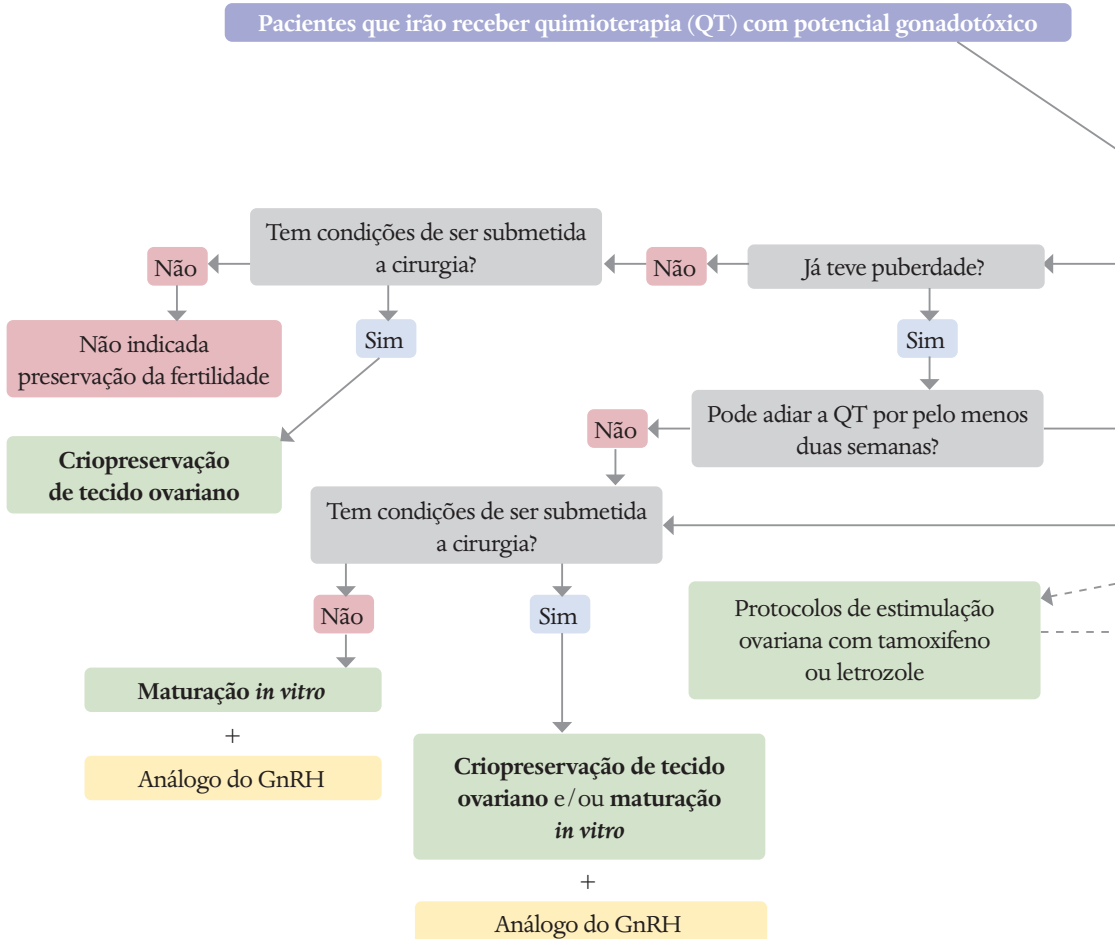
No caso de meninas pré-púberes, a única opção é a criopreservação de tecido ovariano, desde que a menina tenha condições cirúrgicas de ser submetida a uma cirurgia para extração de fragmentos de ovário. O mesmo vale para mulheres que já receberam alguma dose de quimioterapia, independente do *status* puberal, uma vez que os folículos em crescimento são facilmente eliminados com a quimioterapia (não havendo resposta ao estímulo hormonal), além de estarem sujeitos a aneuploidias. Ao se criopreservar tecido ovariano, estão sendo guardados fragmentos com folículos primordiais, que não estão em divisão e, portanto, menos afetados pela quimioterapia. Entretanto, normalmente, ao se reimplantar tecido ovariano, muitos folículos são perdidos e o sucesso com o procedimento é diretamente proporcional à reserva ovariana prévia. Assim, se a paciente recebeu quimioterapia com ação gonadotóxica, os folículos primordiais também são destruídos em grande escala, piorando muito o prognóstico do reimplante, o que ocorre também se a paciente já tem uma reserva ovariana diminuída. Nestes casos, é questionável se vale a pena submeter a paciente a uma cirurgia com baixo potencial de sucesso futuro. Isso deve ser discutido com a paciente para decidir se realmente vale a pena submeter-se ao procedimento.

Algumas mulheres após a menarca, que não receberam quimioterapia ainda, às vezes não podem congelar oócitos. Por exemplo, quando a quimioterapia não pode aguardar pelo menos duas semanas, tempo mínimo necessário para estimulação ovariana e coleta de oócitos. Neste caso, pode-se extrair tecido ovariano e criopreservá-lo ou ainda, simultaneamente, extrair oócitos imaturos de folículos em crescimento para maturação *in vitro* e congelamento de oócitos maduros ou embriões. Tem sido proposto por alguns autores, ainda, criopreservar os oócitos imaturos, na esperança de que, no futuro, haja melhora nas técnicas de maturação *in vitro*.

Outra exceção é quando a paciente não pode receber estímulos hormonais, por ter algum tumor hormônio-dependente. Neste caso, pode-se também optar pela criopreservação de tecido ovariano ou maturação *in vitro*. Entretanto, essa restrição é questionável, uma vez que existem protocolos de estimulação ovariana com o uso de tamoxifeno e letrozole, que limitam os riscos nestas situações (vide seção “Câncer de mama”, neste capítulo).

Nas situações em que é possível a estimulação ovariana, pode-se optar por congelar oócitos ou embriões. Criopreservação de embriões ainda tem resultados um pouco melhores na maioria dos serviços; entretanto, priorizamos a criopreservação de oócitos, uma vez que para se congelar embriões é necessário já ter um parceiro estável e a mulher não terá autonomia total sobre eles (pois pertencem ao CASAL). Há ainda os possíveis dilemas éticos em relação ao descartar, caso não deseje mais utilizá-los no futuro (Capítulos 9 e 10).

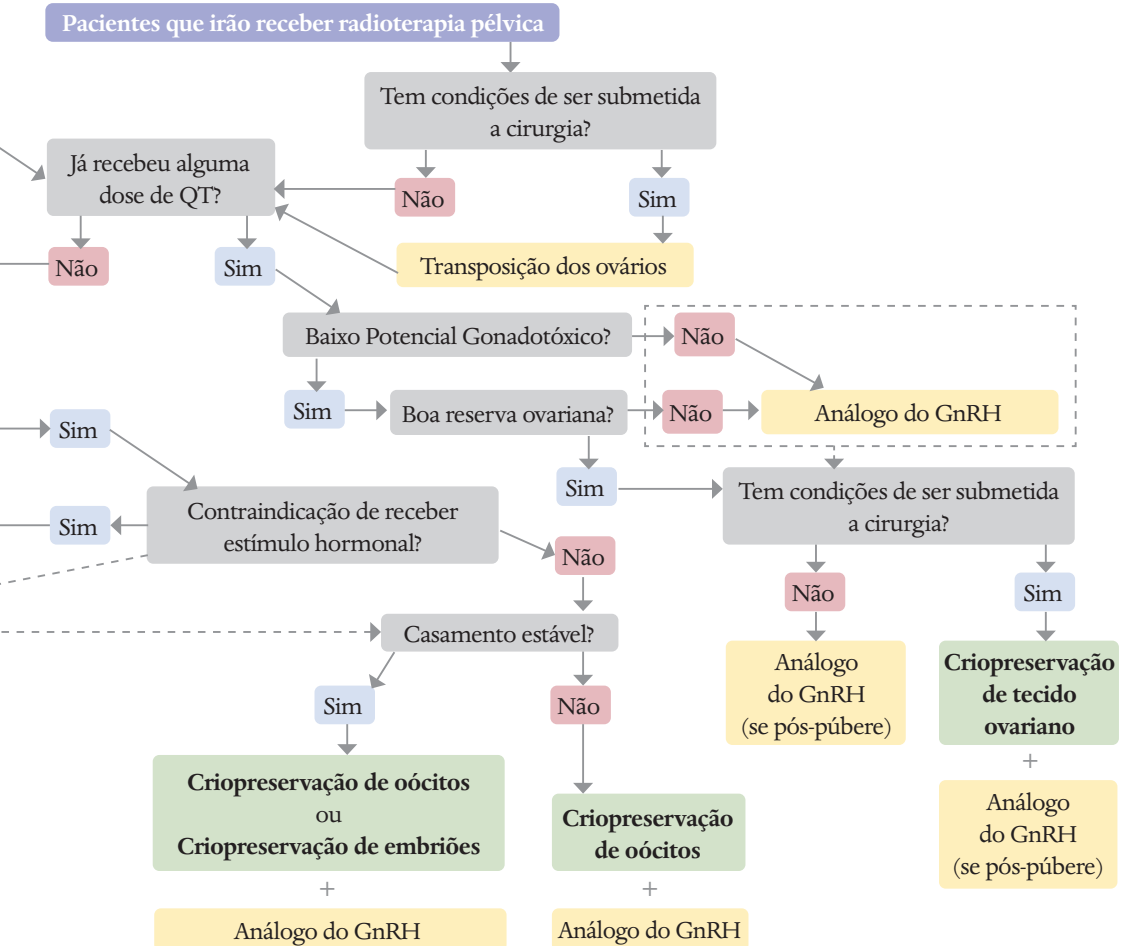
QUADRO 12-2. ESTRATÉGIAS DE PRESERVAÇÃO



Há ainda a possibilidade de se utilizar análogo do GnRH durante o tratamento, mesmo que tenha realizado alguma das opções anteriores. Apesar de ainda ser controverso, estudos mostram benefício e recomendamos para todas as mulheres pós-púberes que se submeterão a tratamentos com potencial gonadotóxico. Entretanto, isso deve ser uma conduta COMPLEMENTAR às outras formas de preservação da fertilidade.

Nas pacientes com radioterapia pélvica, se pacientes com condições cirúrgicas, deve-se indicar cirurgia de transposição dos ovários, também como complementar às outras formas de preservação da fertilidade.

### DA FERTILIDADE NA MULHER





## NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

As neoplasias hematológicas apresentam algumas peculiaridades que tornam a preservação da fertilidade um grande desafio, uma vez que não se pode adiar o tratamento, além do risco cirúrgico elevado em geral, caso precise de procedimentos invasivos.

### *Preservação da fertilidade no homem com neoplasias hematológicas*

No homem pós-púbere com neoplasias hematológicas, a criopreservação de sêmen coletado por masturbação deve sempre ser indicada, não havendo qualquer contraindicação e não retardando o tratamento. A indicação deve ser imediata, pois não se pode adiar o tratamento, principalmente no caso das leucemias e, uma vez iniciada a quimioterapia, não se deve congelar amostras de sêmen, pelo risco de aneuploidia (Capítulo 3). Na impossibilidade de coleta, se necessitar procedimentos invasivos para adquirir os espermatozoides, devem ser muito bem avaliados os riscos, uma vez que, em geral, estão anêmicos e plaquetopênicos (especialmente nas leucemias), aumentando o risco cirúrgico. Alguns linfomas cursam também com massas torácicas que atrapalham a ventilação, aumentando o risco de complicações anestésicas.

Em meninos pré-púberes, onde a única possibilidade de preservação é a criopreservação de tecido testicular, é ainda mais questionável, pelos riscos cirúrgicos por uma técnica sem aplicação prática até o momento. Além disso, no caso das leucemias, há um risco de infiltração neoplásica nos testículos. Por isso, não se costuma indicar técnicas de preservação da fertilidade neste grupo de pacientes.

Felizmente, a maioria dos tratamentos para leucemias e linfomas não-Hodgkin, assim como em linfoma de Hodgkin, se esquema ABVD (Adriamicina®, bleomicina, vimblastina, dacarbazina), não costuma causar azoospermia permanente. Quando tem necessidade de transplante de medula óssea, irradiação de corpo inteiro, ou esquemas com alquilantes para linfoma de Hodgkin, esse risco é elevado.

## Preservação da fertilidade na mulher com neoplasias hematológicas

A preservação da fertilidade na mulher com neoplasias hematológicas é ainda mais complicada, uma vez que as técnicas normalmente necessitam de tempo para serem realizadas e/ou procedimentos mais invasivos, em pacientes com risco cirúrgico aumentado.

### Leucemias agudas

Pacientes com leucemias têm urgência em começar a quimioterapia, tornando inviável esperar a estimulação ovariana para a criopreservação de oócitos ou embriões. Dessa forma, a única opção viável seria a extração de fragmentos de ovário para criopreservação ou coleta de oócitos imaturos para maturação *in vitro*. Entretanto, estas pacientes apresentam, em geral, risco elevado de sangramento em procedimentos invasivos, e complicações cirúrgicas podem atrasar a quimioterapia. Para este tipo de tumor, isso pode ser decisivo. Há ainda o fato de leucemias estarem entre as neoplasias com mais risco de infiltração neoplásica nos ovários, sendo arriscado reimplantar, no futuro, os fragmentos. Como, em geral, os esquemas quimioterápicos para leucemias têm baixo risco de falência ovariana, muitos recomendam que se inicie a quimioterapia sem qualquer procedimento de preservação da fertilidade. Casos selecionados, se realmente for possível, pode-se tentar criopreservar fragmentos de ovário e/ou aspirar oócitos imaturos para maturação *in vitro*, antes da quimioterapia. Existe a possibilidade, ainda, de criopreservar os oócitos imaturos aspirados, na esperança de que, no futuro, haja melhora na técnica de maturação *in vitro*. Deve-se sempre lembrar que, uma vez iniciada a quimioterapia, não se deve congelar oócitos ou embriões, nem utilizar maturação *in vitro*, pelo risco de aneuploidia na prole. Tentar colher oócitos imaturos antes da quimioterapia é viável, mas criticado por muitos autores, que recomendam a quimioterapia de imediato.

Assim, para leucemia mieloide aguda (LMA), alguns autores propõem que se inicie primeiro a quimioterapia, que, em geral, não costuma ser gonadotóxica. Caso necessitem doses adicionais de quimioterapia mais agressiva ou tenha indicação de transplante, deve então ser discutido o congelamento de tecido ovariano. Nesta fase, se não houver evidência de células neoplásicas no sangue ou medula, a chance de infiltração tumoral no ovário é pequena; portanto, recomenda-se proceder a extração de

fragmentos de ovário, quando negatizar células leucêmicas no sangue e na medula, fazendo o procedimento logo após um ciclo de quimioterapia.

Para leucemia linfóide aguda (LLA), os esquemas também não costumam provocar grandes danos aos ovários e, portanto, alguns autores também recomendam começar os ciclos de quimioterapia e mantê-los até não haver evidência de células leucêmicas no sangue, quando então pode ser proposto o congelamento de tecido ovariano (após um ciclo de quimioterapia recente), caso venha a precisar de transplante de medula óssea, em que o risco de falência ovariana é muito alto.

Ressaltamos que, mesmo negatizando as células leucêmicas no sangue e com ciclo recente de quimioterapia, apesar de um risco menor de infiltração neoplásica no ovário, esse risco ainda existe. Métodos de detecção de doença residual mínima utilizados como marcadores de resposta ao tratamento, durante remissão clínica, vêm sendo usados no tecido ovariano. Isso inclui imunohistoquímica e PCR, que devem ser aplicados a alguns fragmentos no momento da coleta e no descongelamento, entretanto ainda não garantem total segurança. Outra opção é o xenotransplante a ratos imunodeficientes, para avaliar o aparecimento de metástase. Os métodos veem avançando, mas ainda não se tem segurança em se reimplantar os tecidos ovarianos criopreservados neste grupo de pacientes e, portanto, o reimplante dos fragmentos ovarianos nas leucemias agudas deve ser contraindicado. Já foi proposto ainda xenotransplante (transplante do tecido ovariano para animais), mas ainda não há relato de gravidez obtida com essa técnica. Além disso, há o risco de contaminação viral interespecie e preocupações sobre os efeitos deste microambiente sobre os oócitos, não sendo indicado. Portanto, tudo isso deve ser muito bem discutido antes de se indicar a preservação da fertilidade nestas pacientes, uma vez que é feito pensando em que um dia possa ter métodos de detecção de doença residual mais seguros e/ou uso dos oócitos destes folículos primordiais.

### Linfomas

Para linfoma de Hodgkin, se for utilizar esquema ABVD, o risco de gonadotoxicidade é baixo, principalmente se pacientes jovens. Mesmo assim, deve-se discutir com a paciente a possibilidade de preservação da fertilidade, uma vez que, se necessitar quimioterapia mais agressiva, uma vez já tendo feito alguma quimioterapia, não se pode mais conge-

lar oócitos ou embriões. Se necessita esquema BEACCOOP (bleomicina, etoposide, Adriamicina<sup>®</sup>, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina, prednisona) ou irradiação de corpo inteiro, deve-se orientar sempre a preservação da fertilidade de acordo com o tempo disponível, idade e condições da paciente (Quadro 12-2).

Para linfomas não-Hodgkin, apesar de baixo risco de gonadotoxicidade na maioria dos esquemas, deve sempre ser discutida a possibilidade de preservação da fertilidade de acordo com o caso.

Um ponto importante é que, nos linfomas em geral, não se pode adiar a quimioterapia; então, a criopreservação de tecido ovariano (com ou sem maturação *in vitro*, simultânea), é a técnica mais empregada. Nas meninas pré-púberes também é a técnica possível e, portanto, deve-se avaliar se o risco de falência ovariana é grande o suficiente para justificar a cirurgia. Vale ressaltar que, diferente de leucemias, a chance de infiltração neoplásica nos ovários pelos linfomas é muito raro, portanto, o transplante de tecido ovariano posterior é seguro.

### Leucemia Mieloide Crônica (LMC)

Os esquemas com hidroxiureia e mercaptopurina não costumam causar dano ovariano. Imatinib (Glivec<sup>®</sup>) também é seguro, mas deve-se evitar gravidez durante seu uso, pelo potencial teratogênico. Como deve-se usar cronicamente, se desejar a gravidez, deve-se discutir com o hematologista a possibilidade de suspender temporariamente o imatinib ou trocá-lo por outro medicamento, como interferon. Pacientes que necessitam de transplante de medula óssea são boas candidatas à preservação da fertilidade.

### Câncer de mama

Em geral, no câncer de mama, há um tempo de quatro a seis semanas da cirurgia até começar a quimioterapia adjuvante e, portanto, normalmente tem-se tempo para criopreservação de oócitos ou embriões, considerada a melhor forma de preservação da fertilidade neste grupo de pacientes. O ideal é a paciente já ser encaminhada ao especialista em reprodução, antes mesmo da cirurgia, possibilitando, às vezes, mais de uma coleta de oócitos até começar a quimioterapia.

Isso garante um maior número de oócitos ou embriões, aumentando a chance de gravidez no futuro.

Entretanto, há uma grande preocupação se a estimulação ovariana pode ser deletéria no câncer de mama com receptores de estrógeno e progesterona positivos, sendo este assunto muito discutido, mas ainda com controvérsias. Alguns especialistas acreditam que às mulheres com câncer de mama receptores hormonais positivos não deva ser oferecida a criopreservação de oócitos ou de embriões, uma vez que os fármacos utilizados para a estimulação ovariana, como parte do tratamento, aumentam os níveis de hormônios sexuais endógenos (estradiol e progesterona) a um nível acima do normal (suprafisiológico). Apesar de ser por um curto período de tempo (cerca de duas semanas), há um potencial risco destes níveis estrogênicos elevados estimularem o crescimento tumoral. Para evitar isso, já foi proposto que se fizesse coleta de oócitos em ciclos naturais, mas a chance de sucesso é muito baixa. Existe uma melhor opção: associar tamoxifeno ou inibidores de aromatase, como o letrozole (Femara®) e anastrozole (Arimidex®). Tamoxifeno é um SERM (modulador seletivo do receptor de estrogênio), tendo efeito antagonista nos receptores mamários e, por isso, é também utilizado como terapia complementar no câncer de mama com receptor de estrogênio positivo. Ao utilizar juntamente à estimulação ovariana, poderia proteger a mama contra os níveis de estradiol elevados. Tem um efeito secundário benéfico na indução do crescimento folicular, pois tem efeito antagonista nos receptores de estrogênio do hipotálamo e hipófise, impedindo o *feedback* negativo deste e, portanto, aumentando o FSH endógeno. Outra opção é utilizar os inibidores de aromatase que bloqueiam a enzima aromatase do ovário, diminuindo a produção de estradiol. Com isso há diminuição no pico deste hormônio. Essa queda do estradiol também tem o efeito secundário de aumentar o FSH endógeno. Após a coleta de oócitos, tamoxifeno ou inibidor de aromatase devem ser mantidos até os níveis de estradiol voltarem ao normal (Capítulo 10).

Alguns autores não recomendam a estimulação ovariana em pacientes com câncer de mama receptor hormonal positivo, sugerindo, nestes casos, a criopreservação de tecido ovariano ou maturação *in vitro* como as únicas opções. Entretanto, estas são técnicas consideradas experimentais e ainda com muitas limitações (Capítulos 9 e 11). Os protocolos de indução acima citados têm demonstrado segurança e eficácia e, portan-

to, a estimulação ovariana é aceitável (Capítulo 10). Estudos demonstram que em pacientes com uso crônico de tamoxifeno, normalmente, já ocorre elevação dos níveis de estradiol, que não provoca efeitos deletérios; pois, simultaneamente, bloqueia os receptores na mama. Com os inibidores de aromatase, mesmo durante a indução, os níveis de estradiol sobem bem menos, embora ainda acima de um ciclo normal sem medicação. Além disso, o *follow-up* de pacientes com câncer de mama que utilizaram estes protocolos de indução não demonstraram aumento de recidivas em relação às que não receberam estímulo hormonal. Quanto à chance de sucesso, estes protocolos mostram número de oócitos e taxa de gravidez semelhantes a protocolos convencionais. Assim, os riscos devem ser discutidos com oncologista e paciente e o congelamento de oócitos e embriões pode ser uma opção para essas pacientes.

Quando a paciente necessita quimioterapia neoadjuvante e não se pode adiá-la, a opção é criopreservação de tecido ovariano e/ou maturação *in vitro*.

### Portadoras da mutação do gene BRCA

Menos de 10% das mulheres com câncer de mama têm mutação do gene BRCA1 ou 2. Portadoras desta mutação têm risco elevado para câncer de mama e de ovário. O risco de câncer de mama varia na literatura, mas chega a 85% nas portadoras da mutação do BRCA1 e 40% para BRCA2. O de câncer de ovário varia de 15-45% para BRCA1 e 10-20% para BRCA2. Para pacientes que descobrem ser portadoras, entre as estratégias para se evitar o câncer estão o rastreamento rigoroso, a mastectomia e salpingooforectomia profiláticas. Além disso, aconselhamento do ponto de vista da fertilidade deve ser realizado, inclusive orientando sobre as técnicas de preservação. Como, em geral, recomenda-se salpingooforectomia entre 35 e 40 anos, após ter completado sua prole, devem ser orientadas que não adiem muito a gravidez.

Entretanto, gravidez neste grupo de pacientes sempre foi um assunto controverso. Vários estudos já demonstraram que mulheres que tiveram alguma gravidez até o termo antes dos 25 anos tem um risco menor de câncer de mama do que nulíparas ou com o primeiro filho após os 30 anos, além de um efeito protetor do aleitamento. Entretanto, em pacientes com mutação do BRCA, estudos mostram resultados contraditórios. Em três estudos com portadoras da mutação, os autores observaram

diminuição no risco de câncer de mama em nulíparas, com aumento do risco de câncer a cada nova gravidez completa, oposto ao que se via na população geral. Entretanto, outros três estudos não observaram esta associação. Dois deles avaliaram a associação de aleitamento e risco de câncer de mama, sendo que um mostrou efeito protetor do aleitamento em mulheres com mutação do BRCA2 e outro mostrou este efeito somente em BRCA1, mas não BRCA2.

Em 2006, em um estudo com 1.601 mulheres das quais 1.187 tinham mutação do BRCA1 e 414, do BRCA2, avaliou-se a relação de gravidez e aleitamento com o risco de câncer. Segundo este estudo, houve um efeito protetor da gravidez e aleitamento nestas pacientes, com redução de 14% a cada nova gravidez de termo, dados semelhantes à população geral. Apesar de ainda sujeito a controvérsias, atualmente, há uma tendência a não se contraindicar gravidez nestas pacientes.

Quando a portadora já teve câncer e deseja gravidez, o assunto é ainda mais controverso pois, apesar de um possível efeito protetor da gravidez em relação ao câncer de mama, a longo prazo, é descrito um risco aumentado de recidiva logo após cada parto. Frente a isso, recomenda-se que se espere pelo menos dois anos após o tratamento do câncer, para se tentar uma gravidez, pois seria o período de maior recidiva, mas a tendência é não contraindicar gravidez nestas pacientes. Entretanto, isso deve ser avaliado caso a caso e muito bem conversado com a paciente e oncologista. Seguindo esta tendência, pode-se indicar técnicas de preservação da fertilidade, se a paciente desejar. Neste caso, o mais recomendado é o congelamento de oócitos ou embriões. E, caso ainda sejam muito jovens para indicar-se ooforectomia, deve-se utilizar, paralelamente, análogo do GnRH durante a quimioterapia, para proteger os ovários. Como estas pacientes têm risco elevado de câncer de ovário, não se aconselha criopreservação de tecido ovariano, embora não tenha relatos de recidiva nos poucos casos de reimplantes descritos na literatura. Maturação *in vitro* também pode ser uma possibilidade.

Pacientes portadoras da mutação do BRCA 1 (e menos frequentemente, do BRCA 2), enfrentam um outro problema em relação à fertilidade: estas pacientes costumam ter uma resposta inferior à estimulação ovariana. Em um estudo de Oktay et al, 2010, observaram que, entre mulheres com a mutação do gene BRCA1, foi encontrada uma maior taxa de baixa resposta à estimulação ovariana do que as com ausência

desta mutação (38 vezes mais), além de um menor número de oócitos na coleta. Uma explicação para isso pode ser o fato de que os processos de reparo do DNA podem ser deficientes quando há mutação deste gene; logo, os oócitos estão mais sujeitos a dano do DNA. Como os folículos se mantêm no ovário por anos, seus oócitos potencialmente acumulam DNA danificado. Quando isso ocorre em excesso, leva à morte celular. Assim, os oócitos com mutação do BRCA podem ser prematuramente eliminados, por mecanismo semelhante, resultando em depleção da reserva ovariana precocemente e, como consequência, falência ovariana precoce. Deve-se ressaltar que nem sempre a mutação do BRCA1 leva à baixa resposta, somente indicando uma susceptibilidade, que, junto com outros fatores pode levar a uma falência ovariana prematura. Esse é mais um motivo para essas pacientes não adiarem muito a gravidez.

Além disso, é importante avaliar bem a reserva ovariana, antes do tratamento (Capítulo 6), para já prever a chance de baixa resposta. Isso é especialmente importante nestas pacientes, uma vez que muitas não terão opção de fazer um novo ciclo, caso seja cancelado por não ter tido resposta.

Por já terem frequentemente uma reserva ovariana diminuída, essas mulheres têm uma vida fértil mais curta e são mais sujeitas à amenorreia permanente, após a quimioterapia. Aquelas que não preservam a fertilidade terão uma chance muito pequena de gravidez, após o tratamento.

Ao realizarem o ciclo de coleta de oócitos e fertilização *in vitro*, os embriões formados podem ser pesquisados quanto à presença da mutação do BRCA através de uma biópsia (diagnóstico genético pré-implantacional) e pode-se optar por não transferir os embriões que apresentam esta mutação.

## PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE E EM TRATAMENTOS NÃO GONADOTÓXICOS

Muitas vezes, o tratamento tem baixo potencial gonadotóxico; entretanto, adia a possibilidade de gravidez. É o caso do tumor de tireoide, por exemplo, cujo tratamento tem risco quase nulo de comprometer a fertilidade. No entanto, não se aconselha gravidez por cerca de um ano. Outro exemplo é a doença trofoblástica gestacional, cujo tratamento



em geral não prejudica a fertilidade, mas é aconselhável esperar de seis meses a dois anos sem gravidez, dependendo do tipo de mola (cinco anos, no caso de coriocarcinoma) (Capítulo 15).

Outros, como câncer de mama, mesmo que o tratamento não seja de alto potencial gonadotóxico, quando tem receptor hormonal positivo, indica hormonioterapia por cinco anos, durante a qual não se deve engravidar. De um modo geral, para a maioria dos cânceres, aconselha-se um tempo mínimo de dois anos para liberar a gravidez (Capítulo 15). Esse tempo, em uma mulher acima dos 35-37 anos ou mesmo mais jovem, mas com reserva ovariana diminuída, pode determinar o fim da chance de gravidez.

Portanto, mesmo quando o tratamento é de baixo risco de falência ovariana, a mulher sempre deve ser orientada sobre o tempo que deverá ficar sem engravidar. A pesquisa da reserva ovariana se faz necessária (Capítulo 6) e, se diminuída, deve-se indicar preservação da fertilidade, antes de iniciar a quimioterapia ou, se não houver tempo, 6 meses após o término do tratamento.

## ALTERNATIVAS QUANDO NÃO FOI POSSÍVEL A PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

Muitas vezes, não é possível realizar técnicas de preservação da fertilidade antes de tratamentos lesivos aos órgãos sexuais. Neste caso, deve-se avaliar a fertilidade após o tratamento (Capítulo 6) e, se desejo de gravidez, avaliar as possibilidades frente à realidade atual. Em alguns casos, a gravidez não é possível mais naturalmente, mas pode ser conseguida com métodos de reprodução assistida. Em geral, são técnicas que não são ideais, mas é o que é possível nestes casos, e devem ser oferecidas aos pacientes.

### OPÇÕES QUANDO O HOMEM COMPROMETEU A FERTILIDADE COM O TRATAMENTO

Com o advento da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), hoje é possível conseguir gravidez mesmo com quantidades mínimas de espermatozoides. Assim, se o homem teve sua produção espermática prejudicada, mas com espermatozoides no ejaculado, a gravidez pode ser obtida com fertilização *in vitro* (FIV) e ICSI. Mesmo quando o homem ficou azoospérmico (sem espermatozoides no ejaculado), é possível utilizar meios alternativos de coleta, buscando espermatozoides diretamente no epidídimo ou testículo através de PESA (aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo), TESA (aspiração de espermatozoides do testículo) ou microTESE (microdissecção testicular) e, então, realizada a ICSI (Capítulo 8). Entretanto, isso só é possível quando há ainda produção espermática, mesmo que mínima. Lembremos ainda que muitas vezes demora muito tempo para o testículo se

recuperar (até cinco anos). Quando realmente não há produção alguma de espermatozoides, a única opção que resta é utilizar sêmen de doador.

### *Sêmen de doador (Banco de sêmen)*

Se não há mais produção alguma de espermatozoides nos testículos, a única opção é utilizar sêmen de doador. Neste caso, a parceira pode ser submetida a um ciclo de inseminação intrauterina (IIU) ou FIV. A IIU tem a vantagem de ser muito mais simples: a mulher recebe pequenas quantidades de medicamentos para estimular a ovulação, quando então o sêmen é injetado por meio de um cateter, diretamente dentro do útero. É um procedimento ambulatorial, indolor e sem necessidade de cirurgia, além de ter custo menor que a FIV. Só é possível se a mulher tiver total integridade do trato reprodutor (incluindo trompas pérvias). A desvantagem é que a taxa de gravidez (até 20% por tentativa) é muito inferior à FIV (50-60%). Se a mulher tiver mais de 37 anos, as chances são ainda menores. Optar por IIU ou FIV vai depender das condições da mulher, expectativas dos resultados, disponibilidade financeira do casal e seu desejo. Muitos optam direto pela FIV, pela maior taxa de sucesso.

O procedimento (FIV ou IIU) é idêntico ao usual, com a diferença que o sêmen usado para inseminação ou fertilização é proveniente de um banco de sêmen. O casal já deve ter escolhido previamente a amostra de sêmen, de acordo com as características físicas e intelectuais que estejam em harmonia com o interesse do casal. Os doadores devem ter idade entre 18 e 45 anos, integridade física e mental comprovada, fertilidade reconhecida e serem sempre anônimos.

A grande desvantagem de utilizar banco de sêmen é o fato de não ter a herança genética do homem, o que nem sempre é aceito. Por outro lado, é uma opção para que a esposa não seja privada de uma gestação, parto e aleitamento, além de ter um filho com a carga genética da esposa. Além disso, pode-se escolher um doador que se assemelhe ao máximo ao paciente. Nos bancos, há as seguintes informações dos doadores: idade, peso, altura, tipagem sanguínea, cor da pele, cor do olho, cor e tipo de cabelo, ascendência, profissão e *hobby*. Muitas vezes, há dificuldade de se encontrar um doador com características compatíveis com as do casal; e, por isso, pode ser necessário recorrer a bancos de sêmen internacionais,

que disponibilizam um número maior de doadores e fornecem informações mais detalhadas a respeito deles, incluindo fotos, histórico escolar, atividades e até voz. Os custos porém, são bem maiores.

## OPÇÕES QUANDO A MULHER COMPROMETEU A FERTILIDADE COM O TRATAMENTO

Quando não foi possível preservar a fertilidade da mulher, se ainda houver função ovariana, mesmo com uma reserva ovariana muito diminuída, pode-se tentar coletar oócitos para fertilização *in vitro*, mesmo que se faça mais de um ciclo até ter um embrião de boa qualidade para transferir. Entretanto, quando os ovários já pararam de responder ao estímulo hormonal, a única opção é utilizar oócitos de doadoras.

Em relação ao útero, se realizada histerectomia ou houver um dano irreversível que impeça a gestação, a opção é útero de substituição, a chamada “barriga-de-aluguel”, onde outra mulher “empresta o útero” à paciente. Entretanto, existem várias restrições e entraves, além de não ser permitido em alguns países. Em 2013, surgiu uma nova opção: o transplante de útero: um procedimento ainda experimental, mas que abre esperança de maternidade para estas mulheres.

### *Doação de oócitos*

Quando o ovário entre em falência e não foi possível a preservação da fertilidade, anteriormente ao tratamento oncológico, existe a opção da mulher gestar sendo receptora de oócitos doados. Neste caso, uma doadora anônima passará pelo ciclo de estimulação ovariana e coleta de oócitos, que serão fertilizados com o sêmen do parceiro da receptora para a formação dos embriões. Os embriões são, então, transferidos para o útero da receptora, que seguirá com a gestação.

O primeiro impacto dessa proposta de tratamento para essas pacientes é sempre de indignação, acompanhada de comentários como: “Dessa maneira não me interessa”, “Então esse filho não será meu”, “Essa criança não terá as minhas características, nem o meu DNA”. Estas afirmações são feitas por quase todas as mulheres, numa fase inicial.

Mesmo quando fornecemos uma vasta quantidade de informações necessárias para a compreensão desse processo, deixam a clínica frustradas e acreditando que desistirão de ter filhos para sempre. Mas, após um período de reflexão e conhecimento, retornam, aceitando essa opção para ter seus filhos. A doação de oócitos é um tratamento sigiloso, que é do conhecimento exclusivo do médico e do casal. As doadoras devem ser anônimas, isto é, não podem ser da própria família nem conhecidas do casal. Devem ter semelhança física, tipo de sangue compatível e saúde física e mental comprovadas por exames. É importante tirarmos das pacientes possíveis preconceitos com a técnica, pois, o que vemos, na prática, é que a incorporação do sentimento de mãe e o espírito de paternidade é tão grande, após a constatação do sucesso da gravidez, que os casais, após esse momento, mal se lembram de que a gestação foi conseguida por oócitos doados. O que importa para essas mães é que o bebê veio do seu próprio ventre. Ela dará à luz, e desse momento em diante, pelo resto de sua vida, aquele será seu filho!

A primeira gestação resultante de uma ovodoação ocorreu em 1984 e, desde então, a técnica se difundiu muito pelo mundo, embora ainda não seja permitida em alguns países. No Brasil, é realizada há mais de dez anos, é ética e legal, contanto que não haja fins comerciais e seja anônima. Portanto, a doadora não saberá a identidade da receptora e vice-versa.

### Doadoras de oócitos

Oócitos doados podem ser provenientes de três vias:

- **Doação compartilhada:** é a situação mais comum. Nesse caso, a receptora recebe os oócitos doados de uma paciente que necessita de fertilização *in vitro*, é submetida ao tratamento e fornece alguns de seus oócitos coletados em troca do custeio de parte do seu tratamento pela receptora.
- **Pacientes do programa de fertilização *in vitro*** com altas respostas ao estímulo ovariano que, às vezes, desejam de forma voluntária e anônima doar parte dos oócitos obtidos.
- **Doação por generosidade pura:** Algumas mulheres, de maneira altruística ou já beneficiadas por tratamentos anteriores de fertilização *in vitro*, não desejando mais ter filhos e movidas por um sentimento de gratidão, se oferecem para doar seus oócitos sem qualquer bene-

fício. É muito raro, uma vez que para doar, terão que passar por um ciclo de estimulação ovariana e coleta de oócitos, o que é desgastante (Capítulo 10).

Com o avanço da criopreservação de oócitos, as clínicas têm optado por fazer banco de óvulos, provenientes das três situações anteriormente citadas. Para ser doadora, a mulher deve ter as seguintes características:

- idade entre 18 e 35 anos;
- bom nível intelectual;
- histórico negativo de doenças genéticas transmissíveis;
- todas as sorologias, como sífilis, HIV 1 e 2, hepatite B, hepatite C e HTLV 1 e 2 e pesquisa de secreção vaginal normais e realizadas há menos de seis meses;
- tipagem sanguínea compatível com a da receptora (exceto se a receptora não se importar);
- boa reserva ovariana;
- assinar termo de consentimento livre e esclarecido demonstrando que entendeu todas as implicações da ovodoação de forme explícita e detalhada.

No IPGO, a candidata a doadora, além de um exame clínico e laboratorial rigoroso, deve preencher um questionário detalhado sobre sua vida pessoal e médica, incluindo informações sobre antecedentes e características familiares. Detalhes físicos como peso, estatura, tipo e cor dos cabelos, cor dos olhos e da pele são incluídos nesse questionário, acompanhados de uma foto de quando era criança, para que a receptora tenha uma ideia da fisionomia de quem lhe doará os oócitos. Assim, ela se sentirá mais segura, mas sem o risco de um reconhecimento futuro.

### Receptoras

A decisão de partir para oócitos doados nem sempre é fácil, por isso uma avaliação psicológica é fundamental. Deve haver uma conversa franca sobre assuntos relacionados a gerar um filho não biológico, abordando, inclusive, as desvantagens em contar ou não ao filho que irá nascer. Pela resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM nº 2.013/2013), a idade limite da receptora é de 50 anos.

A receptora terá que ter seu útero preparado com hormônios (estradiol e progesterona), antes de receber os embriões, de forma semelhante à transferência de embriões congelados (Capítulo 10). Como a idade máxima da doadora é 35 anos, pela resolução CFM nº 2.013/2013, a receptora só poderá transferir até dois embriões de uma vez, porque o número de embriões transferidos respeita a “idade do oócito” (Capítulo 10). Os hormônios serão mantidos até o terceiro mês de gestação, portanto, quando a placenta passa a ser a responsável pela manutenção da mesma. Após o terceiro mês, a gestação evolui normalmente, sem a necessidade de suporte hormonal. O pré-natal é igual ao de uma gravidez concebida naturalmente, e a mãe poderá amamentar sem nenhuma diferença de uma gravidez espontânea.

A receptora também deve assinar termo de consentimento livre e esclarecido deixando claro que entendeu todas as implicações da ovodoação, explícitas detalhadamente.

### Vantagens e desvantagens da ovodoação

A grande desvantagem desta técnica é que a criança não terá a carga genética da paciente. Entretanto, a receptora também interfere na formação da criança, através de fatores epigenéticos, ou seja, fatores externos ao DNA que determinarão se os genes se expressarão ou permanecerão adormecidos, dependendo de sinais provenientes do exterior da célula. Assim, o ambiente influencia os genes que serão silenciados ou ativados, importando para isso o meio intrauterino, irrigação sanguínea e nutrição. Um mesmo embrião colocado em dois úteros diferentes, geraria pessoas diferentes, mesmo tendo o mesmo DNA. Assim, a receptora influencia muito na formação do seu filho, mesmo não compartilhando o mesmo DNA.

Além disso, a ovodoação tem outras vantagens:

- é um procedimento bem estabelecido na literatura, seguro e com altas taxas de sucesso. Em geral, as taxas de gravidez em ciclos de ovodoação são de 50 a 70%, semelhantes às de pacientes jovens, uma vez que a “idade do oócito” é o principal fator preditivo de sucesso na FIV. Porém, não é garantia de sucesso, e a paciente deve estar ciente disso, para poder lidar com uma falha e não criar expectativas exageradas de sucesso do tratamento;

- paciente poderá ter a experiência da gestação, parto e aleitamento de forma normal, o que cria um vínculo muito forte entre a mãe e o filho;
- a criança terá a carga genética de seu parceiro, que não será privado do sonho de ser pai. Além disso, a receptora pode escolher uma doadora com características fenotípicas semelhantes às suas;
- não necessita procedimento invasivo ou anestesia, somente um preparo endometrial simples e a transferência do embrião, que é indolor.

Existe ainda a opção de se utilizar embriões doados por casais que tiveram embriões excedentes e que não os desejam mais, por já terem conseguido a gestação, por terem se separado ou desistido do tratamento. A desvantagem é que não terá a carga genética de nenhum dos cônjuges.

### *Útero de substituição (“Barriga-de-aluguel”):*

Quando o tratamento do câncer levou à histerectomia ou danificou o útero de forma que a paciente não possa mais desenvolver nem carregar uma gestação, uma opção que existe é o “útero de substituição”. Nesta técnica, a paciente deverá ser submetida a um ciclo de estimulação ovariana e coleta de oócitos, que são fertilizados no laboratório com sêmen do seu parceiro (procedimentos idênticos a um ciclo de FIV normal) (Capítulo 10). Entretanto, os embriões formados não serão transferidos ao seu útero, mas sim ao de outra mulher, que carregará a gestação e terá o parto. Antes da transferência, a “doadora temporária do útero” deverá receber um preparo endometrial semelhante a ciclos de transferência de embriões congelados (Capítulo 10). A doadora deverá passar por avaliação clínica e ginecológica prévia, demonstrando ter condições de manter uma gestação.

Assim como a doação de oócitos, esta técnica não é permitida em alguns países. No Brasil, é legalizada desde que:

- não tenha caráter lucrativo ou comercial;
- a “doadora temporária do útero” pertença à família de um dos parceiros, num parentesco consanguíneo até o quarto grau (pri-



meiro grau – mãe; segundo grau – irmã/avó; terceiro grau – tia; quarto grau – prima);

- a “doadora temporária do útero” tenha no máximo 50 anos.

Apesar de legal e ético, para ser realizado este procedimento, é necessária uma série de documentos que devem constar no prontuário da paciente:

- termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos pacientes (pais genéticos) e pela doadora temporária do útero, consignado;
- relatório médico com o perfil psicológico, atestando adequação clínica e emocional da doadora temporária do útero;
- descrição pelo médico assistente, pormenorizada e por escrito, dos aspectos médicos envolvendo todas as circunstâncias da aplicação de uma técnica de reprodução assistida, com dados de caráter biológico, jurídico, ético e econômico, bem como os resultados obtidos naquela unidade de tratamento com a técnica proposta;
- contrato entre os pacientes (pais genéticos) e a doadora temporária do útero (que recebeu o embrião em seu útero e o deu à luz), estabelecendo claramente a questão da filiação da criança;
- os aspectos biopsicossociais envolvidos no ciclo gravídico-puerperal;
- os riscos inerentes à maternidade;
- a impossibilidade de interrupção da gravidez, após iniciado o processo gestacional, salvo em casos previstos em lei ou autorizados judicialmente;
- a garantia de tratamento e acompanhamento médico, inclusive por equipes multidisciplinares, se necessário, à mãe que doar temporariamente o útero, até o puerpério;
- a garantia do registro civil da criança pelos pacientes (pais genéticos), devendo esta documentação ser providenciada durante a gravidez;
- se a doadora temporária do útero for casada ou viver em união estável, deverá apresentar, por escrito, a aprovação do cônjuge ou companheiro.

O processo é complexo do ponto de vista burocrático, além de não ser fácil encontrar alguma parente com condições de ceder seu útero e

que esteja disposta a isso, uma vez que carregará uma gestação, terá o parto e o filho não será seu. Tem ainda a desvantagem de não proporcionar à paciente a experiência da gestação, parto e aleitamento. Por outro lado, tem o ponto positivo do filho ter sua herança genética.

### *Transplante de útero*

Na última década, estudos em animais vêm sendo desenvolvidos com intuito de tornar possível o transplante de útero. Anteriormente testado em outras espécies por mais de uma década, em 2013, foi iniciado, na Suécia, o primeiro ensaio clínico com nove mulheres sem útero e com desejo gestacional, que foram submetidas a transplante de útero. As doadoras eram mulheres vivas (parentes ou amigas), com prole definida. A técnica é complexa, envolvendo uma cirurgia de 10-12 horas para extrair o útero da doadora, com a dissecação até a porção distal de veias e artérias ilíacas internas, com preservação dos vasos. A cirurgia da receptora demora de 4-6 horas, ligando-se as veias uterinas da peça à veias ilíacas externas da receptora e a divisão anterior das artérias ilíacas internas às suas artérias ilíacas externas.

É necessário uso de imunossuppressores pela receptora. Neste estudo, das nove pacientes submetidas ao transplante, duas tiveram que retirar o útero nos primeiros dois meses: uma por trombose da artéria uterina e outra por infecção. As outras sete voltaram a menstruar normalmente. Houve alguns episódios de rejeição, que foram contornados com aumento dos imunossuppressores. Todas tinham sido submetidas a ciclo FIV prévio, com congelamento de embriões. Das sete, seis obtiveram a gestação. Em 2014, nasceu o primeiro bebê fruto de um transplante uterino. O parto foi cesariana com 31 semanas por pré-eclâmpsia. Além deste grupo sueco, há mais dois casos descritos na literatura, nos quais uma teve que extrair o útero por necrose e outra teve sucesso e engravidou duas vezes, mas evoluiu para aborto.

O transplante de útero é uma técnica muito recente, ainda experimental, realizada em pouquíssimos centros no mundo (ainda não no Brasil), com poucos casos ainda na literatura. Tem a limitação de necessitar uma doadora que aceite ser submetida a uma cirurgia longa e complexa em prol da paciente. A paciente também tem que passar por uma

cirurgia complexa e receber imunossupressão, com risco de rejeição (que é baixo). Além disso, necessita FIV para se conseguir a gestação. Por outro lado, é uma opção de mulheres sem útero gestarem, principalmente em países que não permitem útero de substituição. Essa técnica possibilita que a mulher tenha gestação, parto, aleitamento, além do filho ter a carga genética dos pais. No futuro, talvez a técnica se difunda e seja uma opção para mais mulheres que perderam a função uterina.

### *Transplante heterólogo de ovário*

Uma opção alternativa para mulheres com falência ovariana é o transplante heterólogo de ovário (ou de fragmentos de ovário). A técnica foi descrita em gêmeas monozigóticas; onde uma entrou em falência ovariana. Já que possuem a mesma carga genética, pode ser transplantedo o ovário todo com reanastomose dos vasos, ou de fragmentos de ovário. Tem as vantagens de restaurar a função endócrina, além da fer-

QUADRO 13-1. OPÇÕES QUANDO NÃO FOI

	HOMENS	
OPÇÕES	ICSI com espermatozoides coletados por PESA/ TESA/ microTESE	Sêmen de doador
Definição	Espermatozoides extraídos diretamente do epidídimo ou testículos são utilizados para ICSI.	Parceira é submetida a ciclo de IIU ou FIV/ICSI com sêmen de um doador anônimo.
Estado médico da técnica	Padrão	Padrão
Anestesia	Sim	Não
Taxas de sucesso	Se o espermatozoide é obtido, a taxa é pouco inferior ao método convencional (em torno de 40-50%, dependendo da idade da mulher)	- Se FIV, até 60% por tentativa, dependendo das condições da parceira; - Se IIU, de 15 a 20%

tilidade, e permitir gestação espontânea. Entretanto, só tem valor se for entre irmãs gêmeas monozigóticas, que dispõem do mesmo material genético; logo, é muito restrita. Em outras situações, é melhor utilizar oócitos doados.

## ADOÇÃO

Quando não há meios de se conseguir a gestação e o desejo pela maternidade/paternidade é grande, vale sempre lembrar que a adoção é uma opção válida e deve ser comentada. Tem as desvantagens de não ser filho genético do casal, e envolver um grande processo burocrático que, às vezes, demora muito. Mas é um ato que além de permitir que homens e mulheres impossibilitados de ter um filho geneticamente seu possam ser pais e mães, envolve um ato solidário, que ajuda uma criança.

A seguir, um resumo das opções para homens e mulheres que não puderam preservar sua fertilidade (Quadro 13.1).

### POSSÍVEL PRESERVAR A FERTILIDADE DO CASAL

	MULHERES			AMBOS
Oócitos doados	Transplante heterólogo de ovário/ tecido ovariano	Útero de substituição	Transplante de útero	Adoção
Paciente transfere ao útero embriões provenientes de FIV/ICSI com oócitos de uma doadora anônima.	Um dos ovários ou fragmentos de ovário são transplantados de uma irmã gêmea monozigótica com boa função ovariana para a paciente.	Paciente é submetida a ciclo de FIV e os embriões formados são transferidos ao útero de uma parente que carregará a gestação.	Útero é transplantado de outra mulher para a paciente que não tem útero ou que este não pode carregar uma gestação.	Processo que cria uma relação legal de parentesco.
Padrão	Experimental	Padrão	Experimental	Padrão
Não	Sim	Sim	Sim	Não
Entre 60-70% por transferência embrionária	Poucos resultados na literatura médica	Em torno de 50-60%, dependendo da idade e condições da paciente	Poucos resultados na literatura médica	Muito variável

	HOMENS	
OPÇÕES	ICSI com espermatozoides coletados por PESA/ TESA/ microTESE	Sêmen de doador
Restrições/ Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Só é possível se ainda houver alguma produção de espermatozoides no testículo.</li> <li>-Necessita procedimento cirúrgico ambulatorial e anestesia.</li> <li>-Parceira deverá passar por ciclo de FIV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não tem herança genética do homem.</li> <li>- A parceira deve ser submetida a procedimento de IIU ou FIV/ICSI.</li> </ul>
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> <li>-A última opção de gravidez com próprios espermatozoides quando paciente é ou se tornou azoospermico após o tratamento.</li> <li>- Já está bem estabelecido na literatura médica.</li> <li>- Se espermatozoides puderem ser obtidos, há chance boa de sucesso (dependendo das condições da mulher).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pode escolher o doador fenotipicamente semelhante.</li> <li>- Alta taxa de sucesso.</li> <li>- Já muito bem estabelecido na literatura médica.</li> <li>- Única opção da parceira gestar quando não há produção alguma de espermatozoides.</li> <li>- Mantém herança genética da parceira.</li> </ul>

IIU: inseminação intrauterina; FIV: fertilização in vitro; ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoides; PESA: aspiração percutânea de espermatozoides do epidídimo; TESA: aspiração de espermatozoides do testículo; microTESE: microdissecção testicular.

MULHERES					AMBOS
Oócitos doados	Transplante heterólogo de ovário/ tecido ovariano	Útero de substituição	Transplante de útero	Adoção	
- Não tem herança genética da mulher.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Somente possível com irmãs gêmeas monozigóticas.</li> <li>- A paciente e irmã deverão passar por procedimento cirúrgico.</li> <li>- Técnica ainda experimental.</li> <li>- Poucos casos na literatura médica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não permitida em alguns países.</li> <li>- Necessita ter alguma parente de até quarto grau que aceite ceder o útero.</li> <li>- Paciente deve submeter-se a ciclo de FIV.</li> <li>- Envolve processo burocrático.</li> <li>- Paciente não carregará a gestação, não terá o parto e não aleitará.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Necessita uma doadora com prole definida que aceite doar temporariamente o útero.</li> <li>- Técnica experimental.</li> <li>- Poucos casos na literatura.</li> <li>- Pouquíssimos centros que fazem no mundo.</li> <li>- Envolve cirurgia complexa para paciente e doadora.</li> <li>- Pode ter rejeição ao transplante (infrequente).</li> <li>- Necessita imunossupressão.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não tem herança genética do casal.</li> <li>- Envolve burocracias legais.</li> <li>- Pode demorar.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pode escolher doadora fenotipicamente semelhante.</li> <li>- Alta taxa de sucesso.</li> <li>- Já muito bem estabelecido na literatura médica.</li> <li>- Paciente terá gestação, parto e aleitamento.</li> <li>- Filho terá herança genética do parceiro.</li> <li>- Necessita somente preparo endometrial para transferência embrionária.</li> <li>- Não necessita procedimento invasivo e anestesia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recupera a função endócrina.</li> <li>- Permite gestação espontânea ou por técnicas de reprodução assistida.</li> <li>- Mantém herança genética.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permite filho com a carga genética do casal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente terá a gestação, parto e aleitamento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- É um ato solidário.</li> <li>- Às vezes, é a única forma de ser pai/mãe.</li> <li>- Não necessita procedimentos médicos.</li> </ul>	



## PERSPECTIVAS FUTURAS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

As técnicas de preservação da fertilidade avançaram muito nos últimos anos e, hoje, temos várias opções com resultados satisfatórios. Entretanto, mesmo quando conseguimos realizar os procedimentos padrões (criopreservação de oócitos e embriões), ainda não é garantia de gravidez, pois há um número considerável de falhas. Além disso, há grupos de pacientes onde ainda não há opção viável de preservar a fertilidade e obter gravidez subsequente, como no caso de meninos pré-púberes, em que a criopreservação de tecido testicular avançou, mas ainda não tem aplicação prática. Outro grupo onde ainda não há opção viável é nos casos de leucemias, onde só foi possível a criopreservação de tecido ovariano. Apesar desta técnica já ter bons resultados relatados, não há segurança, no momento, para este tipo de neoplasia, de garantir que não contenha células malignas que podem levar a uma recidiva ao reimplantar os fragmentos criopreservados.

Paralelamente ao avanço dos tratamentos oncológicos, que conseguem cada vez mais taxas de cura, todas as técnicas de preservação da fertilidade têm sido aprimoradas, com taxas de gravidez cada vez maiores. Pesquisas com células-tronco e formação de gametas a partir delas vêm avançando. Apesar de ainda estar longe de ser uma realidade em humanos, abre esperança de que no futuro poderão ajudar muitas pessoas. Neste capítulo, listamos algumas perspectivas futuras no campo da preservação da fertilidade.



## APRIMORAMENTO DE TÉCNICAS JÁ BEM ESTABELECIDAS

### *Evolução dos procedimentos de reprodução assistida*

Desde o primeiro nascimento de um bebê por fertilização *in vitro* (FIV), em 1978, a reprodução assistida avança rapidamente. Os protocolos de indução da ovulação evoluem progressivamente, com drogas mais eficazes e mais seguras, conseguindo um número de oócitos adequado, com cada vez menos risco de complicações, como a síndrome de hiperestimulação ovariana, frequente no passado e, hoje, muito rara (Capítulo 10). A injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI - *intracytoplasmic sperm injection*), introduzida em 1992, permitiu que homens com quantidade mínima de espermatozoides pudessem ter seus filhos, o que era impossível até então. Soma-se a isso, avanços nos meios de cultura e métodos de seleção de embriões, introdução do diagnóstico genético pré-implantacional e testes de receptividade endometrial. As taxas de sucesso com a FIV aumentam progressivamente e espera-se, no futuro, taxas ainda maiores.

### *Evolução na criopreservação de gametas e embriões*

A vitrificação foi um grande avanço na medicina reprodutiva. Melhoraram muito as taxas de embriões congelados (que, hoje, já não perdem a qualidade com o congelamento) e tornou a criopreservação de oócitos uma realidade. As taxas vêm melhorando muito para oócitos criopreservados. Em alguns centros, já se têm taxas muito próximas a oócitos frescos e, num futuro muito próximo, devem estar iguais.

## AVANÇOS EM TÉCNICAS AINDA EXPERIMENTAIS

### *Avanços na criopreservação de tecido ovariano*

A criopreservação de tecido ovariano ainda é uma tecnologia recente, cuja primeira gravidez foi conseguida em 2004, mas também vem

tendo resultados cada vez melhores. Apesar de ainda ser considerada experimental, já tem vários casos de sucesso. Alguns pontos ainda precisam ser aprimorados:

1. Diminuição na taxa de atresia folicular. Logo após o reimplante, mais de 50% dos folículos primordiais são perdidos devido a isquemia e pelo recrutamento folicular acelerado. Melhoras nas técnicas de criopreservação, melhor preparo do leito onde serão reimplantados, e uso de substâncias que melhorem a neovascularização (VEGF - *Vascular Endothelial Growth Factor*, por exemplo) e que diminuam o recrutamento acelerado, poderão no futuro melhorar as taxas de sucesso e longevidade dos implantes.
2. Congelamento do ovário todo. Já se vem tendo sucesso com transplante heterólogo de ovário todo (em gêmeas monozigóticas, em que uma entrou em falência ovariana). Entretanto, a criopreservação do ovário todo com transplante autólogo ainda não é uma realidade. Ao criopreservar o ovário inteiro, mantendo seus pedículos vasculares, espera-se que, ao transplantá-lo, realizando reanastomose dos vasos, se consiga diminuir as taxas de atresia folicular que se tem com o transplante de fragmentos de ovário. Entretanto, precisa haver melhoras na técnica de perfusão do órgão pelas substâncias crioprotetoras, para que se mantenha o ovário íntegro.
3. Maior segurança em detectar doença residual mínima nos fragmentos de ovário. Em alguns tumores como leucemia, ainda há o risco de haver células neoplásicas nos fragmentos de ovário e o reimplante pode levar à recidiva da doença. Avanços na técnicas de detecção de doença residual mínima deverão, no futuro, garantir a segurança do procedimento.

### *Avanços na técnica de maturação in vitro*

Apesar de haver relatos de gravidez com a maturação *in vitro* de oócitos imaturos, as taxas de sucesso ainda são baixas. Muitos, hoje em dia, optam por criopreservar oócitos imaturos e não tentar maturá-los *in vitro*, na esperança de que, no futuro, haja melhores técnicas de maturação. O aprimoramento desta tecnologia aumentará as chances de

pacientes que não podem aguardar a estimulação ovariana para começar a quimioterapia e tem neoplasias de risco elevado de acometimento ovariano, contraindicando o reimplante de fragmentos de ovário.

### *Quimioproteção contra ciclofosfamida*

Um imunomodulador chamado AS101 tem demonstrado proteção contra a gonadotoxicidade da ciclofosfamida. Entre outros motivos, um mecanismo que torna a ciclofosfamida lesiva aos folículos primordiais é ativação da via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/Akt, que induz a um maior recrutamento folicular, com a consequente destruição da reserva ovariana, já que folículos em crescimento são mais sensíveis (Capítulo 4). O AS101 parece bloquear a via PI3K/Akt, diminuindo o recrutamento e, portanto, diminuindo a gonadotoxicidade da ciclofosfamida. Estudos em animais têm demonstrado proteção ovariana contra a ciclofosfamida, sem afetar sua eficácia antitumoral. No sexo masculino, também parece ter efeito protetor, embora não se conheça totalmente por qual mecanismo. Ainda são necessários novos estudos para que este medicamento seja incorporada à prática clínica.

### *Transplante de útero*

O transplante de útero já é uma realidade em caráter experimental, mas ainda com poucos casos descritos. É uma tecnologia nova, que já tem resultados positivos, mas ainda feito somente em alguns centros de pesquisa no mundo. O primeiro parto com útero transplantado foi realizado em 2014 e até 2015, já tinham sido descritos 11 casos, com 6 gravidezes. Frente aos resultados promissores, espera-se que, no futuro, esta tecnologia esteja mais difundida e possa atender a mais mulheres com infertilidade por fator uterino.

### *Estimuladores Akt*

Quando pacientes entram em falência ovariana, não se visualizam mais folículos antrais e, assim, seus ovários não respondem mais a estímulos

hormonais. Entretanto, foi demonstrado que algumas destas pacientes ainda têm folículos primordiais remanescentes que não conseguem ser recrutados. Não se sabe totalmente ao certo as vias que determinam esse crescimento folicular inicial ainda não controlado pelo FSH (Capítulos 3 e 6). Em 2013, Kawamura *et al.* conseguiram demonstrar vias moleculares que controlam este crescimento folicular de primordial até antral, quando o folículo passa a ser sensível ao FSH. Há uma via de sinalização celular (chamada Hippo) que inibe o crescimento de órgãos e, no ovário, inibe o crescimento folicular, mantendo os folículos dormentes. Isso é importante para que os folículos sejam recrutados gradualmente ao longo da vida. Outra via de sinalização celular demonstrada (chamada Akt) estimula este crescimento. Estudos prévios já haviam demonstrado que cortes no ovário aumentam o recrutamento folicular (*drilling* ovariano), mas não se entendia o porquê. Hoje, sabe-se que isto se deve ao fato destes cortes inibirem a via Hippo, “liberando” o crescimento do folículo. O uso de estimuladores da via Akt poderiam contribuir ainda mais para este recrutamento. A associação das duas técnicas se tornou realidade através de um protocolo chamado “ativação *in vitro*”, que consiste em extrair os ovários de mulheres com falência ovariana, fragmentá-los (para inibir a via Hippo) e tratá-los com estimuladores da via Akt em laboratório. Estes fragmentos são, então, reimplantados nas pacientes. Observou-se que os ovários passaram a ter folículos antrais, responder aos estímulos hormonais e produzir oócitos maduros. Até 2015, este protocolo já foi realizado em 27 mulheres com falência ovariana precoce, das quais, cinco conseguiram gerar oócitos maduros e duas engravidaram. Uma condição para o sucesso é a mulher ainda ter folículos primordiais, o que pode ser avaliado por uma biópsia, na hora de extração do ovário. Se já se esgotou por completo, não tem como recrutá-los. Esta técnica é experimental, mas é uma esperança futura para aquelas que estão entrando em falência ovariana precoce.

## TÉCNICAS QUE AINDA NÃO SÃO REALIDADE

### *Aplicação prática da criopreservação de tecido testicular*

Apesar de não ter ainda uso prático, como é a única opção para meninos pré-púberes, a criopreservação de tecido testicular já é feita em

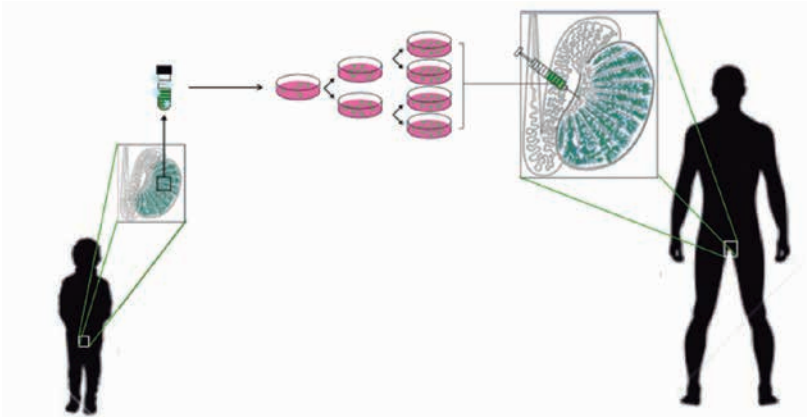
caráter experimental, com a esperança de uso no futuro. O tecido congelado teria três opções de uso: ser reimplantado como tecido; extrair células-tronco germinativas e reimplantá-las nos testículos; ou maturá-las *in vitro* e realizar ICSI.

Transplante de tecido testicular humano em animais foi testado, mas apresenta algumas controvérsias. Em primeiro, costuma haver necrose central dos enxertos por deficiência de circulação. Sugere-se que com fragmentos bem pequenos e uso de fatores de crescimento como VEGF se possa melhorar os resultados futuramente. Entretanto, há o problema de poder conter células malignas, principalmente em casos de leucemias. Além disso, esses fragmentos contêm poucas células-tronco germinativas, sendo insuficientes para restabelecer a espermatogênese adequadamente.

Outra opção é extrair as espermatogônias e maturá-las *in vitro*. Entretanto, esse processo é muito complexo, envolvendo muitos fatores de crescimento e interações com células somáticas, como as de Sertoli. Em ratos, já se conseguiu induzir a meiose e adquirir, a partir de células-tronco germinativas, espermátides *in vitro*, mas ainda não se consegue gametas funcionais.

A melhor opção é extrair células-tronco germinativas dos fragmentos de testículo e reimplantá-las com uma agulha nos túbulos seminíferos. Em ratos, foi testado a primeira vez em 1994, mostrando que essas células eram capazes de migrar para seus espaços fisiológicos entre as células de Sertoli e produzir espermatozoides capazes de fertilizar, mesmo depois de 14 anos criopreservadas. Em 1999, começou a ser realizado em macacos, com os que já se tem resultados positivos, principalmente quando se injeta a suspensão destas células guiado por ultrassom na *rete testis*. Um ponto que é determinante para o sucesso destes implantes é a quantidade de células implantadas. Como a concentração de células-tronco é baixa nos testículos, foi proposto que se expandisse estas células *in vitro*, antes de implantar. Esse procedimento é complexo, também envolvendo interações com células somáticas, fatores de crescimento e sinalizações intracelulares. Hoje, já se tem modelos que simulam os túbulos seminíferos e permite que, em cerca de 60 dias, as células-tronco germinativas expandam seu número em mais de 18.000.

FIGURA 15-1. MODELO DE CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO TESTICULAR E AUTOTRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO GERMINATIVAS QUE PODE SER REALIDADE NO FUTURO



*Fragmentos de testículo são extraídos de meninos pré-púberes e criopreservados. No futuro, células-tronco serão extraídas dos fragmentos, expandidas in vitro e reimplantadas com agulha na rete testis do homem, guiado por ultrassom, esperando-se que ocupem seus espaços nos túbulos seminíferos e restaurem a fertilidade masculina.*

Em humanos, há limitações que impedem sua aplicação prática:

- Não se consegue ainda isolar com segurança as células malignas. Modelos para detectar doença residual mínima que usam PCR para rastrear células leucêmicas demonstraram que estas células parecem ser eliminadas após 26 dias em culturas, sendo uma boa perspectiva. Entretanto precisa-se mais segurança para que sejam aplicados na prática.
- Há a preocupação que algumas células multipotentes tenham potencial carcinogênico, levando a tumores de linhagem germinativa.
- Apesar de já ter sido demonstrado que células-tronco germinativas criopreservadas mantêm estabilidade genética, alguns estudos animais demonstram alterações epigenéticas em espermatozoides derivados delas, embora não se viu alterações na prole. Como não se tem segurança no quanto estas alterações podem repercutir na prole de humanos, ainda não se pode testar em nossa espécie, por questões éticas. Acredita-se que no futuro isso será possível.

Diferente dos testículos, como nos ovários não há células-tronco germinativas, esta tecnologia não tem aplicabilidade em mulheres.

### *Transplante autólogo de células-tronco da medula-óssea para o endométrio*

Algumas mulheres que recebem radioterapia pélvica podem ter seu útero lesado, levando a síndrome de Asherman, isto é, sinéquias uterinas que impedem a regeneração endometrial. Além de muitas não menstruarem, a taxa de gravidez é muito baixa nestas mulheres, além do alto índice de perda gestacional. Correção cirúrgica pode ser tentada por histeroscopia, mas os resultados não são bons. Geralmente, a única opção é útero de substituição, que apresenta algumas restrições (Capítulo 13). Uma nova terapêutica vem sendo testada, baseada em pesquisas prévias que demonstraram normalmente haver células-tronco no endométrio ao longo da vida reprodutiva; e que células-tronco da medula óssea têm a capacidade de colonizar e se implantar no endométrio. Ensaios clínicos vêm sendo realizados com mulheres com síndrome de Asherman submetidas a transplante autólogo de células-tronco extraídas da medula óssea, demonstrando retorno aos ciclos menstruais, com algumas gravidezes obtidas. Ainda são resultados preliminares, mas que pode tornar viável uma nova abordagem, no futuro, para esses casos.

### *Células-tronco embrionárias e induzidas a partir de células somáticas.*

As pesquisas com células-tronco vêm avançando muito e abrem uma esperança de grande uso no futuro. Células-tronco pluripotentes podem vir de células embrionárias ou induzidas a partir de células somáticas adultas. A partir dessas células, poderia promover-se a diferenciação em células-tronco germinativas, que podem ser usadas para repovoar testículos e ovários, restaurando a gametogênese e *in vivo* ou formar gametas *in vitro*. Esta tecnologia ainda precisa evoluir muito para ter aplicabilidade prática, mas abre perspectivas de que, no futuro, a fertilidade seja restaurada a partir de células somáticas autólogas.

Pesquisas em animais também têm sido feitas utilizando células-tronco presentes na medula óssea para gerar células-tronco germinativas e restaurar folículos ovarianos, mas ainda longe de aplicação em humanos.

Outra esperança futura é a formação de órgão artificiais, área em que as pesquisas avançam muito, mas que ainda precisam evoluir muito mais. Essa tecnologia poderá, no futuro, substituir órgãos perdidos, como útero e ovários, sem as complicações imunológicas do transplante heterólogo.





## GRAVIDEZ APÓS O CÂNCER

Uma das grandes preocupações em relação à preservação da fertilidade em pacientes com câncer é o risco que uma gestação no futuro poderá trazer. De uma forma geral, engravidar após o tratamento de câncer é considerado seguro, tanto para a mãe como para o bebê. Entretanto, devemos destacar que alguns tratamentos podem deixar sequelas tardias em alguns órgãos como útero, pulmão e coração, apresentando riscos de complicações durante a gestação, que devem ser informados às pacientes.

Outro grande temor é se a gestação poderia aumentar o risco de recorrência da doença. Ao contrário do que se costuma pensar, a gravidez não parece aumentar esse risco, mesmo em relação ao câncer de mama. Apesar de ter um aumento de incidência de câncer de mama logo após gestações, até agora, nenhum estudo mostrou aumento de recidiva em mulheres que engravidaram após completarem o tratamento de câncer de mama. Mesmo nas mulheres com mutação do BRCA1 e 2, apesar de controverso, a gravidez não parece ter impacto diferente em relação a não carreadoras da mutação. Entretanto os dados ainda são muito limitados e há casos específicos em que “útero de substituição” é aconselhável.

Também motivo de muita discussão é: quanto tempo as mulheres devem esperar após a cura do câncer para tentar engravidar? Não há *guidelines* estabelecidos de quanto tempo esperar, e isto vai depender do tipo de câncer, estágio, tipo de tratamento recebido e idade. Em geral, recomenda-se dois anos, pelo maior risco de recorrência nesse período. Entretanto, há tumores onde é necessária terapia prolongada, como hormonioterapia com tamoxifeno para câncer de mama hormônio-

-dependente ou imatinib (Glivec®) para tumores hematológicos, ambas substâncias teratogênicas e, portanto, que contraindicam uma gravidez durante o uso. Portanto, para essa decisão, é essencial diálogo com oncologista e cada caso deve ser discutido individualmente.

Se os tratamentos oncológicos não deixaram sequelas, incluindo alterações clínicas (hipotireoidismo, lesões renais ou cardiológicas) ou alterações uterinas, as sobreviventes de câncer devem ter um pré-natal de rotina, sem risco elevado. Entretanto, devem ser acompanhadas sempre pelo oncologista durante a gravidez e pós-parto.

Este capítulo busca trazer conteúdo para ajudar na orientação de pacientes que desejam engravidar após a cura do câncer. A decisão por tentar uma gravidez e quando tentar nem sempre é fácil, por isso é importante conhecimento para uma decisão conjunta entre paciente, ginecologista/ obstetra e oncologista.

## COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

### *Quimioterapia:*

Em relação à gravidez após quimioterapia, a maioria dos estudos não demonstram aumento de incidência de complicações obstétricas, incluindo aborto, restrição de crescimento intrauterino e prematuridade.

Um grande estudo com 4.029 gravidezes em mulheres sobreviventes de câncer antes dos 21 anos, tratadas com quimioterapia, não demonstrou diferença de complicações em relação à população geral. Em relação ao câncer de mama, um estudo sueco com 331 partos seguidos ao câncer de mama demonstrou aumento na incidência de parto pré-termo e baixo peso ao nascer, e outro estudo demonstrou maior risco de aborto nesse grupo de pacientes, embora outros três estudos não confirmam esse risco.

Portanto, do ponto de vista de risco obstétrico, considera-se que o tratamento quimioterápico prévio não apresenta risco para o feto, a não ser que a gestante tenha sequelas clínicas do tratamento (lesão renal ou cardiológica, por exemplo). Para o câncer de mama, o tratamento quimioterápico prévio também não parece apresentar risco de complicações obstétricas, mas frente a esse antecedente, um pré-natal rigoroso deve ser feito.

### *Radioterapia:*

Já a radioterapia pélvica pode reduzir o volume uterino, prejudicar a distensão por fibrose miometrial, lesar a vascularização e o endométrio. Com isso, pode levar a maior incidência de complicações obstétricas, como aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino e alterações placentárias, como placenta acreta.

Pacientes com tumor de Wilms que tiveram irradiação abdominal apresentam piores resultados obstétricos que as que não foram irradiadas, com maior taxa de aborto, baixo peso ao nascer, parto prematuro e óbito fetal. O mesmo vale para linfoma de Hodgkin que necessitou irradiação e transplante de medula óssea com irradiação de corpo inteiro.

Os riscos pós-radioterapia são maiores se a gravidez ocorrer em menos de um ano após a irradiação, aconselhando-se esperar pelo menos um a dois anos para conceber.

### *Cirurgia do colo:*

Pacientes com traquelectomia radical e mesmo conização, por câncer de colo, ao engravidar, têm maior risco de prematuridade (10% antes de 32 semanas). Há risco de incompetência istmo-cervical, necessitando, muitas vezes, cerclagem. Um estudo mostrou que pacientes que engravidaram após traquelectomia radical tiveram 22,4% de abortos de primeiro trimestre (pouco acima da população geral), 10,3% de abortos de segundo trimestre (duas vezes mais alto que a população geral) e 26,6% de parto prematuro. Menos da metade dos casos nasceram ao termo.

## **ANOMALIAS GENÉTICAS E CROMOSSÔMICAS**

Não se deve engravidar durante uso da quimio e radioterapia e até seis meses após, pela ação gonadotóxica sobre os oócitos em divisão. Após esse período, o risco de anomalias congênitas e desordens genéticas é baixo e não parece haver aumento de incidência na prole de sobreviventes de câncer.

Em relação ao câncer de mama, o mesmo estudo sueco citado anteriormente é o único que demonstrou uma maior incidência de malformação congênita na prole de sobreviventes de câncer de mama. Um outro estudo demonstrou uma tendência de maior risco de anomalia congênita em sobreviventes de tumor de Wilms. Entretanto, de um modo geral, outros estudos não demonstram esse risco aumentado em relação a mulheres sem o antecedente de câncer, o que se confirma em um estudo com 25 mil sobreviventes de diferentes tumores.

Cuidado somente se deve ter quando se usa hormonioterapia em câncer de mama com receptores hormonais positivos como tamoxifeno, o que normalmente se mantém por cinco anos. Este medicamento tem ação teratogênica e, portanto, deve-se evitar gestação no período. Imatinib (Glivec®), medicamento usado como manutenção após tratamento de leucemia mieloide crônica (LMC) também tem ação teratogênica e, portanto, contraindicando gestação durante o uso.

## COMPLICAÇÕES CLÍNICAS

### *Cardiotoxicidade*

Algumas quimioterapias podem ter efeito cardiotoxíco, como as que usa antracíclicos, que incluem: doxorubicina (Adriamicina®), daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina e mitoxantrona). Além disso, radioterapia de abdome superior e tórax também pode levar à lesão cardíaca, embora haja técnicas para minimizar a irradiação do coração. Nesses casos, é necessária uma boa avaliação cardiovascular prévia da gestação, para evitar complicações cardiológicas durante gravidez, trabalho de parto e puerpério.

### *Hipotireoidismo*

Pacientes com tumores tireoidianos, normalmente, se tornam hipotireoideas e, portanto, a função tireoideana deve ser muito bem controlada durante pré-natal, para evitar complicações obstétricas como aborto, óbito fetal e déficit neurológico na prole.

### *Outras complicações clínicas*

Dependendo do tumor e quimioterapia, podem ocorrer outras disfunções clínicas como perda da função pulmonar e nefrotoxicidade. Portanto, antes de engravidar, a mulher deve ser bem avaliada clinicamente, para evitar que essas complicações causem prejuízos na gestação.

## RISCO DE CÂNCER NA PROLE

Apesar de muitas pessoas terem esse receio, estudos demonstram não haver risco aumentado de crianças nascidas de sobreviventes de câncer desenvolverem neoplasias em relação à população geral. Exceção deve ser feita a casos de neoplasias de caráter hereditário, como nas portadoras de mutação do gene BRCA1 e 2. Nesses casos, um aconselhamento genético pode ser necessário para avaliar os riscos. Em alguns casos, pode ser feita fertilização *in vitro* com biópsia embrionária para diagnóstico genético pré-implantacional (PGD).

## RISCO DE RECORRÊNCIA

O maior medo em relação à gravidez após tratamento de câncer é se isso pode aumentar o risco de recorrência. Entretanto, estudos demonstram que a gravidez não aumenta esse risco.

### *Câncer de mama*

Caso especial neste tópico é em relação ao câncer de mama, pois uma grande preocupação que sempre se teve era se os altos níveis de estradiol, durante a gestação, poderiam estimular células cancerígenas dormentes hormônio-dependentes. Dessa forma, a gravidez após câncer de mama sempre foi desencorajada.

Entretanto, uma meta-análise de Azim *et al*, incluindo 1.244 casos e 18.145 controles, demonstrou um efeito protetor da gravidez sobre a mama, com uma redução de 41% no risco de morte, principalmente

se axila negativa. O motivo disso não é claro, mas se acredita que há um viés, pois, geralmente, as mulheres que engravidam após câncer de mama são as de melhor prognóstico, já que os casos mais graves, geralmente, tinham medo de uma gravidez, distorcendo a análise dos dados. Acredita-se ainda que o tecido mamário de mulheres que já tiveram filho tem redução significativa na expressão gênica do receptor de estrógeno, receptor de progesterona e ERBB2 (Her2/neu) por mais de 10 anos após a gravidez, o que poderia diminuir o risco de recidiva.

Por outro lado, apesar do possível efeito protetor da gravidez em relação ao câncer de mama, a longo prazo, há um aumento temporário deste risco logo após um parto.

Em portadoras da mutação do BRCA1 e 2 é ainda mais complicado pois os estudos que avaliam o efeito da gravidez sobre o risco de câncer de mama têm resultados contraditórios (Capítulo 12).

Atualmente, não se contraindica gestação em mulheres com antecedente de câncer de mama. Mesmo em portadoras da mutação do BRCA, a tendência atual é liberar que engravide, mas as pacientes devem estar muito cientes dos riscos. Deve-se avaliar caso a caso. Em casos de risco muito elevado de recorrência, a gravidez é questionável, podendo ser indicado útero de substituição (Capítulo 12).

## MELHOR MOMENTO PARA SE ENGRAVIDAR APÓS O CÂNCER

O melhor momento para engravidar após a cura do câncer ainda não é claro e depende do prognóstico do paciente, idade e situação pessoal. Como a terapia antineoplásica tem efeito tóxico sobre os oócitos em crescimento, aconselha-se esperar pelo menos seis meses, antes de tentar engravidar. Entretanto, como a taxa de recorrência é maior durante os primeiros dois anos, o ideal é esperar este período, antes de tentar uma gestação.

### *Câncer de mama*

Na neoplasia mamária, uma análise de cinco estudos, com 187 pacientes que engravidaram antes e após dois anos do tratamento de câncer de

mama, não viu diferença no risco e, realmente, não há evidência científica consistente que este intervalo é realmente necessário. Apesar disso, costuma-se recomendar dois anos para tentar engravidar.

Nos casos de necessidade de terapia hormonal, como uso de tamoxifeno em câncer de mama, não se pode engravidar durante o uso, pelo potencial teratogênico da droga, que, normalmente, é mantida por cinco anos. O ideal é esperar este período, mas na impossibilidade de aguardar (por exemplo em idade avançada), aconselha-se pelo menos dois a três anos de terapia, pelos seguintes motivos:

- A taxa de recorrência é maior nos dois primeiros anos.
- A terapia hormonal por pelo menos dois a três anos tem grande impacto na sobrevida.
- Há um aumento temporário do risco de câncer logo após um parto. Portanto, a gravidez não é aconselhável que seja no período de maior incidência de recidivas (primeiros dois anos).

### *Leucemia mieloide crônica (LMC)*

Nesta neoplasia, geralmente, recomenda-se uso crônico de inibidores da tirosina quinase, como o imatinib (Glivec®), como terapia de manutenção, para o resto da vida. Apesar de alguns casos de gravidezes em uso de imatinib serem descritas sem intercorrências, na literatura, pelo potencial teratogênico da droga em estudos animais, contraindica-se engravidar durante o uso. A grande discussão neste caso é se parar a medicação para engravidar pode aumentar o risco de recorrência. Cada caso deve ser discutido com hematologista, pesando os riscos de suspender a medicação. Muitas vezes, isso possível, mas as pacientes devem estar cientes dos riscos. Uma possibilidade é substituí-lo por drogas sem esse potencial teratogênico, como interferon.

### *Doença trofoblástica gestacional*

Em casos de mola hidatiforme, recomenda-se um ano sem gestação, após o tratamento uma vez, que é o período de maior recidiva, e a gra-



videz prejudica o *follow-up* que é feito através da dosagem de  $\beta$ -hCG, que deve permanecer negativo. Entretanto, um estudo que envolveu 1.029 mulheres com mola completa demonstrou que não houve doença persistente ou metastática entre as que apresentaram regressão espontânea dos níveis de  $\beta$ -hCG, após o esvaziamento uterino. Outro estudo, com 238 pacientes portadoras de mola parcial, mostrou, também, que não houve casos de recidiva quando houve negatificação espontânea após esvaziamento uterino. Assim, tem sido sugerido, nos casos de mola hidatiforme (não invasora ou metastática), que, se negativou espontâneo após esvaziamento uterino, possa ser liberada para engravidar após somente seis meses. Nos casos de mola invasora, recomenda-se adiar dois anos, e de coriocarcinoma, cinco anos.

### Tireoide

Quando utilizado radioiodoterapia, a mulher deve evitar por pelo menos um ano uma gravidez, pois é o tempo para eliminar o material radioativo, que tem potencial teratogênico, somando ao tempo que folicúlos em crescimento podem ter tido algum efeito da radiação ainda vigente.

## GRAVIDEZ APÓS CÂNCER NO HOMEM

Os espermatozoides podem permanecer alterados por anos, após quimioterapia e radioterapia, com maior índice de aneuploidia além de mais fragmentação do DNA do espermatozoide. Entretanto, ainda é controverso se isso gera mais risco para a prole. Alguns estudos não observam este risco. Entretanto, um estudo com 8.760 crianças cujos pais tiveram história de tratamentos de câncer mostraram um aumento de 17% no risco de anomalias congênitas (3,7% x 3,2%), independente de terem sido concebidas espontaneamente ou com reprodução assistida. Entretanto, este risco ainda é baixo.

Alguns autores acreditam que se respeitar um tempo de recuperação, não haveria este risco. Não existe consenso de quanto tempo deva esperar. Muitos autores recomendam dois anos, sem muito embasamento

teórico para isso. Quando não houve azoospermia, ou teve rápida recuperação, pode reduzir este tempo para um ano, embora também sem muito respaldo na literatura médica, uma vez que alguns homens levam mais tempo para recuperar (até cinco anos).

## ALEITAMENTO APÓS CÂNCER

O aleitamento materno é muito importante para a saúde neonatal durante os primeiros seis meses de vida da criança, do ponto de vista nutricional assim como imunológico. Estudos não demonstram impacto negativo do aleitamento em sobreviventes de câncer de mama. Mesmo na mama que sofreu cirurgia conservadora e radioterapia, pode-se aleitar, apesar de, em geral, ter menos leite.

Na vigência de qualquer tratamento quimioterápico, não se deve amamentar, pelo risco de as drogas citotóxicas passarem pelo leite.

## DIFICULDADE EM DECIDIR ENGRAVIDAR

Pacientes sobreviventes de câncer têm que lidar constantemente com o medo da recidiva, o que torna mais difícil para a paciente decidir por uma gravidez. Às vezes, deve decidir se para a hormonioterapia com tamoxifeno, no câncer de mama, ou se substitui o imatinib (Glivec®), na LMC; o que gera grande *stress* para ela e para o parceiro. O medo da recidiva torna-se ainda mais estressante quando pensa que o filho poderá ficar sem a mãe (ou o pai, no caso do homem). Para tomar essa decisão, muitas vezes, precisa de suporte psicológico. O oncologista e obstetra devem dar informações consistentes e saber respeitar a decisão, que é muito pessoal, dentro do que é aceitável.



# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## Capítulo 1

1. Balthazar U, Deal AM, Fritz MA, Kondapalli LA, Kim JY, Mersereau JE. The current fertility preservation consultation model: Are we adequately informing cancer patients of their options? *Hum Reprod.* 2012 Aug;27(8):2413-9.
2. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril.* 2005 Jun;83(6):1622-8.
3. Fertility Hope. *Câncer & Fertility. Fast Facts for Reproductive Professionals.* New York: Fertility Hope; 2008.
4. Forman EJ1, Anders CK, Behera MA. A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1652-6.
5. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003 Jan-Feb;53(1):5-26.
6. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations of fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2917-31.
7. Letourneau JM1, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer.* 2012 Mar 15;118(6):1710-7.
8. Nieman CL, Kinahan KE, Yount SE, et al. Fertility preservation and adolescent cancer patients: Lessons from adult survivors of childhood cancer and their parents. *Cancer Treat Res.* 2007;138:201-17.
9. Quinn GP, Knapp CA, Malo TL, et al. Physicians' undecided attitudes toward posthumous reproduction: Fertility preservation in cancer patients with a poor prognosis. *J Support Oncol* 10:160-165, 2012.
10. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors.
11. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 1;20(7):1890-7.

12. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004 May-Jun;10(3):251-66.
13. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005 Apr;6(4):209-18.

## Capítulo 2

1. Achille MA, Rosberger Z, Robitaille R, et al. Facilitators and obstacles to sperm banking in young men receiving gonadotoxic chemotherapy for cancer: The perspective of survivors and health care professionals. *Hum Reprod*. 2006 Dec;21(12):3206-16.
2. Balthazar U, Deal AM, Fritz MA, Kondapalli LA, Kim JY, Mersereau JE. The current fertility preservation consultation model: Are we adequately informing cancer patients of their options? *Hum Reprod*. 2012 Aug;27(8):2413-9.
3. de Vries MC, Bresters D, Engberts DP, Wit JM, van Leeuwen E. Attitudes of physicians and parents towards discussing infertility risks and semen cryopreservation with male adolescents diagnosed with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Sep;53(3):386-91.
4. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1622-8.
5. Fertility Hope. *Câncer & Fertility. Fast Facts for Reproductive Professionals*. New York: Fertility Hope; 2008.
6. Lambertini M, Ginsburg ES, Partridge AH. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Feb;27(1):98-107.
7. Letourneau JM1, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012 Mar 15;118(6):1710-7.
8. Meiorow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001 Nov-Dec;7(6):535-43.
9. Nieman CL, Kinahan KE, Yount SE, et al. Fertility preservation and adolescent cancer patients: Lessons from adult survivors of childhood cancer and their parents. *Cancer Treat Res*. 2007;138:201-17.
10. Quinn GP, Knapp CA, Malo TL, et al. Physicians' undecided attitudes toward posthumous reproduction: Fertility preservation in cancer patients with a poor prognosis. *J Support Oncol* 10:160-165, 2012.
11. Scanlon M, Blaes A, Geller M, Majhail NS, Lindgren B, Haddad T. Patient satisfaction with physician discussions of treatment impact on fertility, menopause and sexual health among pre-menopausal women with cancer. *J Cancer*. 2012;3:217-25.
12. Yee S, Abrol K, McDonald M, Tonelli M, Liu KE. Addressing oncofertility needs: Views of female cancer patients in fertility preservation. *J Psychosoc Oncol*. 2012;30(3):331-46.

### Capítulo 3

1. Charak BS, Gupta R, Mandrekar P, et al. Testicular dysfunction after cyclophosphamide-vincristine-procarbazine-prednisolone chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. A long-term follow-up study. *Cancer*. 1990 May 1;65(9):1903-6.
2. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertil Steril*. 2015 Feb;103(2):478-86.e1.
3. Fertility Hope. *Câncer & Fertility. Fast Facts for Reproductive Professionals*. New York: Fertility Hope; 2008.
4. García A, Herrero MB, Holzer H, Tulandi T, Chan P. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2015 Jun;9(2):208-14.
5. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl*. 2002 Oct;25(5):269-76.
6. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):12-7.
7. Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):239-45.
8. Littley MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *Q J Med*. 1991 Mar;78(287):265-74.
9. Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol*. 1996 Aug;27(2):74-8.
10. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Feb;130(2):148-55.
11. Romerius P, Ståhl O, Moe Il C, et al: Sperm DNA integrity in men treated for childhood cancer. *Clin Cancer Res*. 2010 Aug 1;16(15):3843-50.
12. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res*. 1974 Sep;59(3):665-78.
13. Schwartz CL. *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Multidisciplinary Approach*, 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Springer, 2005: p. 22.
14. Speiser B, Rubin P, Casarett G. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1973 Sep;32(3):692-8.
15. Stahl O, Boyd H, Giwercman A, et al. Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:398 – 406.
16. Vigersky RA, Chapman RM, Berenberg J, Glass AR. Testicular dysfunction in untreated Hodgkin's disease. *Am J Med*. 1982 Oct;73(4):482-6.
17. Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1985 May;21(5):601-5.
18. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005 Apr;6(4):209-18.

19. Wallace WH, Anderson RA, Meiorow D. The effect of chemotherapy and radiotherapy on the human reproductive system. In: Donnez J, Kim SS. eds. Principles and practice of fertility preservation. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. 2011. pp. 11-22.
20. Wallace WH, Shalet SM, Lendon M, Morris-Jones PH. Male fertility in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Androl*. 1991 Oct;14(5):312-9.
21. Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, Todd I, Crowther D, Beardwell CG. The effects of Hodgkin's disease and combination chemotherapy on gonadal function in the adult male. *Cancer*. 1982 Feb 1;49(3):418-22.

## Capítulo 4

1. Bath LE, Anderson RA, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WH. Hypothalamic-pituitary-ovarian dysfunction after prepubertal chemotherapy and cranial irradiation for acute leukaemia. *Hum Reprod*. 2001 Sep;16(9):1838-44.
2. Behringer K, Breuer K, Reineke T et al. 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: 7555-64.
3. Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol*. 2012 Jul;23(7):1818-25.
4. Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma: Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21(10):2052-60.
5. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1718-29.
6. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: an underused procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Feb;188(2):367-70.
7. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas*. 2012 Nov;73(3):191-6.
8. Creasy RK, Resnik R. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia: Ed. WB Saunders, 1994. p. 7.
9. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 2010 Feb;20(2):280-5.
10. Dolmans MM, Van Lagendonck A. Cryopreservation and transplantation of isolated follicles. In: Donnez J, Kim SS. eds. Principles and practice of fertility preservation. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. pp. 305-9.
11. Fertility Hope. *Câncer & Fertility. Fast Facts for Reproductive Professionals*. New York: Fertility Hope; 2008.
12. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2365-70.

13. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986;1:81-7.
14. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2677-85.
15. Kiserud CE, Fosså A, Holte H, Fosså SD. Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. *Br J Cancer*. 2007 May 7;96(9):1442-9.
16. Korde LA, Gralow JR. Breast cancer therapy and reproduction pp. 62-72. In: Donnez J, Kim SS. eds. *Principles and practice of fertility preservation*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. pp. 305-9.
17. Lambertini M, Anserini P, Levaggi A, Poggio F, Del Mastro L. Fertility counseling of young breast cancer patients. *J Thorac Dis*. 2013 Jun;5 Suppl 1:S68-80.
18. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2917-31.
19. Little MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *Q J Med*. 1991 Mar;78(287):265-74.
20. Meirou D, Dor J. Epidemiology and Infertility in Cancer Patients. In: Tulandi T, Gosden LG, eds. *Preservation of Fertility*. London: Taylor and Francis, 2004. pp. 21-38.
21. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Fertility and menopausal outcomes in young breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer*. 2008 Feb;8(1):65-9.
22. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, Sukumvanich P. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1045-51.
23. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet*. 2001 Jul 28;358(9278):271-6.
24. Sanders JE, Hawley J, Levy W et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3045-52.
25. Solheim O, Tropé CG, Rokkones E, et al. Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the cisplatin era. *Gynecol Oncol*. 2015 Feb;136(2):224-9.
26. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004 May-Jun;10(3):251-66.
27. Speroff L, Fritz MA. Chapter 2: Hormone Biosynthesis, Metabolism, and Mechanisms of Action. Stereoidogenesis. In Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp. 109-16.
28. Speroff L, Fritz MA. Chapter 3: The ovary: embryology and development. In Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp. 215-16.
29. Speroff L, Fritz MA. Chapter 5: Neuroendocrinology. In Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp. 295-6. Speroff L, Fritz MA. Chapter 6: Regulation of the Menstrual



- Cycle. In Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp. 348-83.
30. Swain SM, Land SR, Ritter MW, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Jan;113(2):315-20.
  31. Van Der Kaaij MA, Heutte N, Le Stang N et al. Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2825-32.
  32. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005 Apr;6(4):209-18.
  33. Wallace WH, Anderson RA, Meirow D. *The effect of chemotherapy and radiotherapy on the human reproductive system*. Cambridge: Cambridge University Press, 2011. pp. 11-22.
  34. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010 Jan 27;5(1):e8772.
  35. Wallace WH, Thomson AB and Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):117-21.
  36. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 1;62(3):738-44.
  37. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM. Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Dec 20;24(36):5769-79.
  38. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Apr 1;73(5):1304-12.

## Capítulo 5

1. Bromberg, MHF. *A psicoterapia em situações de Perdas e Lutos*. Campinas: Psy II, 1998.
2. Carvalho MMC. *Psico-Oncologia: História, Características e Desafios*. São Paulo: Psicol. USP, 2002. vol.13, n.1, p. 151-66.
3. Carvalho VA, Franco MHP, Kovács MJ, et al. *Temas em psico-oncologia*. São Paulo: Summus Editorial, 2008.
4. Gasparini, EVR. Aspectos Psicológicos da Infertilidade In: Cambiaghi AS, Leão RBF. *Manual Prático de Reprodução Humana assistida para o ginecologista*. São Paulo: La Vida Press, 2013. p 509-19.
5. Krubler-Ross E. *Sobre a morte e o morrer*. São Paulo: Martins Fontes, 1987.
6. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pre-treatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012 Mar 15;118(6):1710-7.

7. Linkeviciute A, Boniolo G, Chiavari L, Peccatori FA. Fertility preservation in cancer patients: the global framework. *Cancer Treat Rev*. 2014 Sep;40(8):1019-27.
8. Parkes CM. Luto, estudos sobre a perda na vida adulta. São Paulo: Summus Editorial, 1998.
9. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Oct 15;22(20):4174-83.
10. Schover RL. Patients attitudes towards fertility preservation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Aug;53(2):281-4.
11. Tschudin, S. Bitzer, J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. *Hum Reprod Update* 2009 Sep-Oct, 15(5):587-97.

## Capítulo 6

1. Alviggi C, Humaidan P, Ezcurra D. Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Feb 6;10:9.
2. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):328–36.
3. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, et al. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):1044-51.
4. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013 Jan-Feb;19(1):26-36.
5. Das M, Shehata F, Son WY, Tulandi T, Holzer H. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy. *Hum Reprod*. 2012 Aug;27(8):2509-14.
6. Dzik A, Banzato P, Miklos T. Reserva Ovariana. In: Dizik A, Pereira D, Cavagna M, Amaral W. eds. *Tratado de Reprodução Assistida*. São Paulo: segmento Farma, 2010. pp. 83-90.
7. Fleming R, Kelsey TW, Anderson RA, Wallace WH, Nelson SM. Interpreting human follicular recruitment and antimüllerian hormone concentrations throughout life. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1097-102.
8. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986;1:81–7.
9. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, et al. The number of small antral follicles (2–6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007;22:1925–31.
10. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl*. 2002 Oct;25(5):269-76.
11. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):12-7.

12. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD. Antral follicle counting in predicting the retrieved oocyte number after ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:320-4.
13. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One*. 2011;6(7):e22024.
14. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod*. 2009 Sep;24(9):2264-75.
15. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010 Mar-Apr;16(2):113-30.
16. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, et al. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006 Dec;21(12):3103-7.
17. La Marca A. Whatever its variability, antimüllerian hormone remains the most stable hormonal predictor *Fertil Steril*. 2013 Jul;100(1):e1.
18. Nelson SM, Telfer EE, Anderson RA. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum Reprod Update*. 2013 Jan-Feb;19(1):67-83.
19. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril*. 2013 Mar 15;99(4):963-9.
20. Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature Ovarian Failure: A Critical Condition in The Reproductive Potential with Various Genetic Causes. *Int J Fertil Steril*. 2014 Apr;8(1):1-12.
21. Schwartz CL. *Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: A Multidisciplinary Approach*, 2<sup>nd</sup> ed. Berlin: Springer, 2005: p. 22.
22. Speroff L, Fritz MA. Chapter 3: The ovary: embryology and development. In Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: pp. 215-16.
23. Streuli I, Fraise T, Chapron C, et al. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):226-30.
24. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One*. 2010 Jan 27;5(1):e8772.
25. World Health Organization. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. Geneva: WHO press, 2010.

## Capítulo 7

1. Bisseling KC, Bekkers RL, Rome RM, Quinn MA. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2007 Dec;107(3):424-30.
2. Daraï E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update* 2013;19(2 (Mar-Apr)):151-66.
3. Ditto A, Martinelli F, Bogani G, et al. Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer patients: oncologic and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Mar;25(3):493-7.

4. Eskander RN, Randall LM, Berman ML, Tewari KS, Disaia PJ, Bristow RE. Fertility preserving options in patients with gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Aug;205(2):103-10.
5. Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C, Carone V, Scambia G, Fanfani F. Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1109-12.
6. Fastrez M, Houba C, Vandromme J, Rozenberg S. Fertility-sparing management of gynecological cancers. *Maturitas*. 2015 Jun 26. pii: S0378-5122(15)00735-5.
7. Finger TN, Nezhat FR. Robotic-assisted fertility-sparing surgery for early ovarian cancer. *JSLs*. 2014 Apr-Jun;18(2):308-13.
8. Gien LT, Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2):350-7.
9. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol*. 2007 Oct;24(9):531-9.
10. Lanowska M, Mangler M, Speiser D, et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Mar;24(3):586-93.
11. Leblanc E, Narducci F, Ferron G, Querleu D. Indications and teaching of fertility preservation in the surgical management of gynecologic malignancies: European perspective. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2 Suppl):S32-6.
12. Mathevet P, Ciobanu A. Fertility-saving surgery for cervical cancer. In: Donnez J, Kim SS. eds. *Principles and practice of fertility preservation*, Cambridge: Cambridge University Press, 2011. pp. 257-65.
13. Menczer J. Conservative fertility-sparing surgical treatment of invasive epithelial ovarian cancer: when is it acceptable? *Isr Med Assoc J*. 2013 Feb;15(2):116-20.
14. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Jul;21(5):951-63.
15. Morice P, Uzan C, Gouy S. Results of conservative management of ovarian malignant tumors. In: Donnez J, Kim SS. eds. *Principles and practice of fertility preservation*, 2011. pp. 266-78.
16. Ostör AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol*. 2000 Nov;79(2):207-10.
17. Palomba S, Falbo A, Del Negro S, et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Hum Reprod* 2010;25:1966-72.
18. Ramirez P, Frumovitz M, Bodurka D, Sun C, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95:133-8.
19. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy,

- or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* 2014 Jan;132(1):254-9.
20. Ribeiro Cubal AF, Ferreira Carvalho JI, Costa MF, Branco AP. Fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:936534.
  21. Ronn R, Holzer HE. Oncofertility in Canada: gonadal protection and fertility-sparing strategies. *Curr Oncol.* 2013 Dec;20(6):e602-7.
  22. Silva-Filho AL, Carmo GA, Athayde GR, et al. Safe fertility-preserving management in gynecological malignancies. *Obstet.* 2007 May;275(5):321-30.
  23. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;123:1897–901.
  24. Solheim O, Tropé CG, Rokkones E, et al. Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the cisplatin era. *Gynecol Oncol.* 2015 Feb;136(2):224-9.
  25. Speiser D, Mangler M, Köhler C, et al. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Dec;21(9):1635-9.
  26. Uzan C, Muller E, Kane A, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol.* 2014 Jan;25(1):166-71.
  27. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(5):620-31.

## Capítulo 8

1. Achille MA, Rosberger Z, Robitaille R, et al. Facilitators and obstacles to sperm banking in young men receiving gonadotoxic chemotherapy for cancer: The perspective of survivors and health care professionals. *Hum Reprod.* 2006 Dec;21(12):3206-16.
2. Babayev SN, Arslan E, Kogan S, Moy F, Oktay K. Evaluation of ovarian and testicular tissue cryopreservation in children undergoing gonadotoxic therapies. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Jan;30(1):3-9.
3. Bizet P1, Saias-Magnan J, Jouve E, et al. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year mono centric experience. *Reprod Biomed Online.* 2012 Mar;24(3):321-30.
4. Chang HC, Chen SC, Chen J, Hsieh JT. Initial 10-year experience of sperm cryopreservation services for cancer patients. *J Formos Med Assoc.* 2006 Dec;105(12):1022-6.
5. Choi BB, Goldstein M, Moomjy M, Palermo G, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Births using sperm retrieved via immediate microdissection of a solitary testis with cancer. *Fertil Steril.* 2005 Nov;84(5):1508.
6. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CE-COS). *Fertil Steril.* 2015 Feb;103(2):478-86.e1.

7. de Vries MC, Bresters D, Engberts DP, Wit JM, van Leeuwen E. Attitudes of physicians and parents towards discussing infertility risks and semen cryopreservation with male adolescents diagnosed with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Sep;53(3):386-91.
8. Edge B, Holmes D, Makin G. Sperm banking in adolescent cancer patients. *Arch Dis Child*. 2006 Feb;91(2):149-52.
9. Fallat ME, Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1461-9.
10. Fertility Hope. *Câncer & Fertility. Fast Facts for Reproductive Professionals*. New York: Fertility Hope; 2008.
11. García A, Herrero MB, Holzer H, Tulandi T, Chan P. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2015 Jun;9(2):208-14.
12. Ginsberg JP, Brinster RL. Transplantation of cryopreserved spermatogonia. In: Donnez J, Kim SS. eds. *Principles and practice of fertility preservation*, 2011. pp. 199-208.
13. Ginsberg JP, Carlson CA, Lin K, et al. An experimental protocol for fertility preservation in prepubertal boys recently diagnosed with cancer: a report of acceptability and safety. *Hum Reprod*. 2010 Jan;25(1):37-41.
14. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2008 Sep;90(3):557-63.
15. Howell SJ, Shalet SM. Effect of cancer therapy on pituitary-testicular axis. *Int J Androl*. 2002 Oct;25(5):269-76.
16. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):12-7.
17. Hsiao W, Grill E, Schlegel PN. Assisted reproductive techniques and donor sperm in cancer patients. In: Donnez J, Kim SS. eds. *Principles and practice of fertility preservation*, 2011. pp. 225-38.
18. Ishiguro H, Yasuda Y, Tomita Y, et al. Gonadal shielding to irradiation is effective in protecting testicular growth and function in long-term survivors of bone marrow transplantation during childhood or adolescence. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Apr;39(8):483-90.
19. Johnson MD, Cooper AR, Jungheim ES, Lanzendorf SE, Odem RR, Ratts VS. Sperm banking for fertility preservation: a 20-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):177-82.
20. Keros V, Hultenby K, Borgström B, Fridström M, Jahnukainen K, Hovatta O. Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Hum Reprod*. 2007 May;22(5):1384-95.
21. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Feb;130(2):148-55.
22. Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril*. 2000 Oct;74(4):743-8.

23. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5):533-8.
24. Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertil Steril*. 2013 Nov;100(5):1203-9.
25. Nazmy MS, El-Taher MM, Attalla EM, El-Hosiny HA, Lotayef MM. Shielding for scattered radiation to the testis during pelvic radiotherapy: is it worth? *J Egypt Natl Canc Inst*. 2007 Jun;19(2):127-32.
26. Ping P, Zhu WB, Zhang XZ, et al. Sperm banking for male reproductive preservation: A 6-year retrospective multi-centre study in China. *Asian J Androl*. 2010 May;12(3):356-62.
27. Ronn R, Holzer HE. Oncofertility in Canada: gonadal protection and fertility-sparing strategies. *Curr Oncol*. 2013 Dec;20(6):e602-7.
28. Singhal MK, Kapoor A, Singh D. Scattered radiation to gonads: role of testicular shielding for para-aortic and homolateral iliac nodal radiotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2014 Jun;26(2):99-101.
29. Vutyavanich T, Lattiwongsakorn W, Piromlertamorn W, Samchinchom S. Repeated vitrification/warming of human sperm gives better results than repeated slow programmable freezing. *Asian J Androl*. 2012 Nov;14(6):850-4.
30. Wyns C. Cryopreservation and transplantation of testicular tissue. In: Donnez J, Kim SS. eds. *Principles and practice of fertility preservation*, 2011. pp. 209-24.

## Capítulo 9

1. Ata B, Chian RC, Tan SL. Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation for female cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Feb;24(1):101-12.
2. Babayev SN, Arslan E, Kogan S, Moy F, Oktay K. Evaluation of ovarian and testicular tissue cryopreservation in children undergoing gonadotoxic therapies. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Jan;30(1):3-9.
3. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):694-7.
4. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):906-14.e1-4.
5. Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al: No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma: Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21(10):2052-60.
6. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update*. 2008 Nov-Dec;14(6):543-5.

7. Borini A, Bianchi V. Cryopreservation of mature and immature oocytes. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Dec;53(4):763-74.
8. Das M, Shehata F, Son WY, Tulandi T, Holzer H. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy. *Hum Reprod.* 2012 Aug;27(8):2509-14.
9. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy – induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: A randomized trial. *JAMA.* 2011 Jul 20;306(3):269-76.
10. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1503-13.
11. Fallat ME, Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics.* 2008 May;121(5):e1461-9.
12. Fertility Hope. *Câncer & Fertility. Fast Facts for Reproductive Professionals.* New York: Fertility Hope; 2008.
13. Gerber B, Ortmann O. Prevention of Early Menopause Study (POEMS): is it possible to preserve ovarian function by gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa)? *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Dec;290(6):1051-3.
14. Ginsberg JP, Li Y, Carlson CA, et al. Testicular tissue cryopreservation in prepubertal male children: an analysis of parental decision-making. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Sep;61(9):1673-8.
15. Han SS, Kim YH, Lee SH, et al. Underuse of ovarian transposition in reproductive-aged cancer patients treated by primary or adjuvant pelvic irradiation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011 Jul;37(7):825-9.
16. Huang JY, Chian RC, Gilbert L, et al. Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am J Surg.* 2010 Jul;200(1):177-83.
17. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J: Fertility preservation in girls during childhood: Is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update.* 2010 Nov-Dec;16(6):617-30.
18. Kuohung W, Ram K, Cheng DM, Marcus KJ, Diller LR, Laufer MR. Laparoscopic oophorectomy prior to radiation for pediatric brain tumor and subsequent ovarian function. *Hum Reprod.* 2008 Jan;23(1):117-21.
19. Lambertini M, Anserini P, Levaggi A, Poggio F, Del Mastro L. Fertility counseling of young breast cancer patients. *J Thorac Dis.* 2013 Jun;5 Suppl 1:S68-80.
20. Lambertini M, Ginsburg ES, Partridge AH. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Feb;27(1):98-107.
21. Loibl S, Gerber B. Gonadotropin-releasing hormone analogue for premenopausal women with breast cancer. *JAMA.* Oct 26;306(16):1760, 2011; author reply 1760-1.
22. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H, Gourtsoyiannis N. Radiation dose to laterally transposed ovaries during external beam radiotherapy for cervical cancer. *Acta Oncol* 2006;45:702–7.



23. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):923-32.
24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S142-7.
25. Ronn R, Holzer HE. Oncofertility in Canada: gonadal protection and fertility-sparing strategies. *Curr Oncol*. 2013 Dec;20(6):e602-7.
26. Sonmezer M, Oktay K. Assisted reproduction and fertility preservation techniques in cancer patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Dec;15(6):514-22.
27. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004 May-Jun;10(3):251-66.
28. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist*. 2006 May;11(5):422-34.
29. Tan SL, Child Tj, Gulekli B. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocytes retrieved by early follicular phase ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Apr;186(4):684-9.
30. Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophoropexy: A relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):935.e15-6.
31. Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before irradiation. *Fertil Steril*. 1998 Aug;70(2):381-3.
32. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005 Apr;6(4):209-18.

## Capítulo 10

1. Abou-Setta AM. What is the best site for embryo deposition? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect comparisons. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(5):611-9.
2. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD001302.
3. Aboulghar MA, Mansour RT. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures. *Hum Reprod Update*. 2003 May-Jun;9(3):275-89.
4. Almog B, Azem F, Gordon D, et al. Effects of cancer on ovarian response in controlled ovarian stimulation for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2012 Oct;98(4):957-60.
5. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2197-200.
6. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2630-5.

7. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):381-6.
8. Bergh T, Lundkvist O. Clinical complications during in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod*. 1992 May;7(5):625-6.
9. Borini A, Bianchi V. Cryopreservation of mature and immature oocytes. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):763-74.
10. Buckett WM. A meta-analysis of ultrasound-guided versus clinical touch embryo transfer. *Fertil Steril*. 2003 Oct;80(4):1037-41.
11. Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):728-34.
12. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1476-84.
13. Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Jun;27(3):215-21.
14. Cao YX, Xing Q, Li L, Cong L, Zhang ZG, Wei ZL, Zhou P. Comparison of survival and embryonic development in human oocytes cryopreserved by slow-freezing and vitrification. *Fertil Steril*. 2009 Oct;92(4):1306-11.
15. Checa MA, Brassesco M, Sastre M, et al. Random-start GnRH antagonist for emergency fertility preservation: a self-controlled trial. *Int J Womens Health*. 2015 Feb 12;7:219-25.
16. Checa Vizcaíno MA, Corchado AR, Cuadri ME, Comadran MG, Brassesco M, Carreras R. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jun;24(6):606-10.
17. Chian RC, Huang JYJ, Tan SL, et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008 May;16(5):608-611.
18. Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013 Aug;100(2):492-9.e3.
19. Cil AP, Seli E. Current trends and progress in clinical applications of oocyte cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013 Jun;25(3):247-54.
20. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):277-85.
21. Cobo A, Domingo J, Perez S, Crespo J, Remohi J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2008 May;10(5):268-73.
22. Cobo A, Kuwayama M, Perez S, Ruiz A, Pellicer A, Remoh\_1 J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008 Jun(6);89:1657-64.
23. Derks RS, Farquhar C, Mol BW, Buckingham K, Heineman MJ. Techniques for preparation prior to embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007682.
24. Devroey P. GnRH antagonists. *Fertil Steril*. 2000 Jan;73(1):15-7.
25. Domingo J, Guillén V, Ayllón Y, Martínez M, Muñoz E, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil Steril*. 2012 Apr;97(4):930-4.

26. Felberbaum RE, Albano C, Ludwig M, et al. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Hum Reprod.* 2000 May;15(5):1015-20.
27. Fluker M, Grifo J, Leader A, et al. Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):38-45.
28. Forman EJ, Li X, Ferry KM, et al. Oocyte vitrification does not increase the risk of embryonic aneuploidy or diminish the implantation potential of blastocysts created after intracytoplasmic sperm injection: a novel, paired randomized controlled trial using DNA fingerprinting. *Fertil Steril.* 2012 sep;98(3):644-649.
29. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziel A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):125-33..
30. Glujovsky D, Blake D, Farquhar C, Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11;7:CD002118.
31. Goldman KN, Kramer Y, Hodes-Wertz B, Noyes N, McCaffrey C, Grifo JA. Long-term cryopreservation of human oocytes does not increase embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2015 Mar;103(3):662-8.
32. Goldman KN, Noyes NL, Knopman JM, McCaffrey C, Grifo JA. Oocyte efficiency: does live birth rate differ when analyzing cryopreserved and fresh oocytes on a per-oocyte basis? *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):712-7.
33. Grifo JA, Noyes N. Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(2):391-6.
34. Hershlag A, Paine T, Kvapil G, Feng H, Napolitano B. In vitro fertilization - intracytoplasmic sperm injection split (an insemination method to prevent fertilization failure). *Fertil Steril.* 2002 Feb;77(2):229-232.
35. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG; Copenhagen GnRH Agonist Triggering Workshop Group. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update.* 2011 Jul-Aug;17(4):510-24.
36. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014 Jul;20(4):530-41.
37. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, Kim JW, Yoon TK. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Dec;28(12):1167-70.
38. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskői B, Cseh S. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *Biomed Res Int.* 2014;2014:307268.
39. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo S. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online.* 2005 Sep;11(3):300-8.
40. Lan VT, Tuan PH, Canh LT, Tuong HM, Howles CM. Progesterone supplementation during cryopreserved embryo transfer cycles: efficacy and convenience of two vaginal formulations. *Reprod Biomed Online.* 2008 Sep;17(3):318-23.

41. Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? *Fertil Steril*. 2012 Oct;98(4):961-4.e1.
42. Li LL, Zhou J, Qian XJ, Chen YD. Meta-analysis on the possible association between in vitro fertilization and cancer risk. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jan;23(1):16-24.
43. Lore AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.
44. Ludwig M, Diedrich K. Evaluation of an optimal luteal phase support protocol in IVF. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 May;80(5):452-66.
45. Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, et al. Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogestan: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jun 10;103(1):48-52.
46. Meirou D, Raanani H, Maman E, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):488-495.e3.
47. Michaan N, Ben-David G, Ben-Yosef D, et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Apr;149(2):175-7.
48. Nagy ZP, Chang CC, Shapiro DB, et al. Clinical evaluation of the efficiency of an oocyte donation program using egg cryo-banking. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):520-6.
49. Noyes N, Knopman JM, Melzer K, Fino ME, Friedman B, Westphal LM. Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2011 Sep;23(3):323-33.
50. Noyes N, Melzer K, Druckenmiller S, Fino ME, Smith M, Knopman JM. Experiences in fertility preservation: lessons learned to ensure that fertility and reproductive autonomy remain options for cancer survivors. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Oct;30(10):1263-70.
51. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):769-76.
52. Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod*. 2003 Jan;18(1):90-5.
53. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4347-53.
54. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4347-53.
55. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: A meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86(1):70-80.

56. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2010 Jun;20(6):783-8.
57. Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3858-9.
58. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos N, et al. New algorithm for OHSS prevention. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011 Nov 3;9:147.
59. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2083-7.
60. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Mature Oocyte Cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):37-43.
61. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S188-93.
62. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S142-7.
63. Rashidi BH, Tehrani ES, Ghaffari F. Ovarian stimulation for emergency fertility preservation in cancer patients: A case series study. *Gynecol Oncol Rep*. 2014 Oct 1;10:19-21.
64. Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1363-9.
65. Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Jul;31(7):927-32.
66. Reissmann T1, Schally AV, Bouchard P, Riethmüller H, Engel J. The LHRH antagonist cetorelix: a review. *Hum Reprod Update*. 2000 Jul-Aug;6(4):322-31.
67. Rienzi L, Romano S, Albricci L, et al. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*. 2010 Jan;25(1):66-73.
68. Rudick B, Opper N, Paulson R, et al. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2642-2646.
69. Sallam HN, Sadek SS. Ultrasound-guided embryo transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2003 Oct;80(4):1042-6;
70. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Reducing the dose of human chorionic gonadotrophin in high responders does not affect the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):841-6.
71. Sergentanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C, Kanavidis P, Skalkidou A, Petridou ET. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jan-Feb;20(1):106-23.
72. Simunic V, Tomic V, Tomic J, Nizic D. Comparative study of the efficacy and tolerability of two vaginal progesterone formulations, Crinone 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support. *Fertil Steril* 2007 Jan;87(1):83-7.

73. Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer-a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):105-23.
74. Smith GD, Serafini PC, Fioravanti J, et al. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2088–2095.
75. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004 May-Jun;10(3):251-66.
76. Sonmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):2125.e9-11.
77. Stoop D, Nekkebroeck J, Devroey P. A survey on the intentions and attitudes towards oocyte cryopreservation for non-medical reasons among women of reproductive age. *Hum Reprod*. 2011 Mar;26(3):655-61.
78. Terriou P, Sapin C, Giorgetti C, Hans E, Spach JL, Roulier R. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril*. 2001 Mar;75(3):525-31.
79. The European Orgalutran Study Group. Borm G, Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. *Hum Reprod*. 2000 Jul;15(7):1490-8.
80. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD009154.
81. Youssef MAF, Ven Wely M, Hassan MA, et al. Can dopamine agonists reduce the incidence and severity of OHSS in IVF/ICSI treatment cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010 Sep-Oct;16(5):459-66.
82. Zarutskie PW, Phillips JA. A meta-analysis of the route of administration of luteal phase support in assisted reproductive technology: vaginal versus intramuscular progesterone. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):163–9.

## Capítulo 11

1. Andersen CY, Silber SJ, Berghold SH, et al. Long-term duration of function of ovarian tissue transplants: Case reports. *Reprod Biomed Online*. 2012 Aug;25(2):128-32.
2. Anderson RA, Wallace WH, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: Indications and outcomes. *Reproduction*. 2008 Dec;136(6):681-9.
3. Babayev SN, Arslan E, Kogan S, Moy F, Oktay K. Evaluation of ovarian and testicular tissue cryopreservation in children undergoing gonadotoxic therapies. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Jan;30(1):3-9.
4. Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, et al Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):483-506

5. Bockstaele L, Boulenouar S, Van Den Steen G. Evaluation of quantitative polymerase chain reaction markers for the detection of breast cancer cells in ovarian tissue stored for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2015 Aug;104(2):410-417.e4.
6. Detti L, Martin DC, Williams LJ. Applicability of adult techniques for ovarian preservation to childhood cancer patients. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Sep;29(9):985-95.
7. Dittrich R, Lotz L, Keck G, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):387-90.
8. Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Mar;30(3):305-14.
9. Donnez J, Dolmans MM. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):787-96.
10. Donnez J, Squifflet J, Jadoul P, et al. Pregnancy and live birth after autotransplantation of frozen-thawed ovarian tissue in a patient with metastatic disease undergoing chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1787.e1-4.
11. Donnez J1, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1503-13.
12. Fallat ME, Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1461-9. ????????
13. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Hum Reprod*. 2014 Sep;29(9):1931-40.
14. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J: Fertility preservation in girls during childhood: Is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):617-30.
15. Jadoul P, Donnez J, Dolmans MM, Squifflet J, Lengele B, Martinez-Madrid B. Laparoscopic ovariectomy for whole human ovary cryopreservation: technical aspects. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):971-5.
16. Lotz L, Montag M, van der Ven H, et al. Xenotransplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with ovarian tumors into SCID mice--no evidence of malignant cell contamination. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30;95(8):2612-4.
17. Macklon KT, Jensen AK, Loft A, Ernst E, Andersen CY. Treatment history and outcome of 24 deliveries worldwide after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue, including two new Danish deliveries years after autotransplantation. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Nov;31(11):1557-64.
18. Meirrow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):318-21.
19. Meirrow D. Fertility preservation in cancer patients using stored ovarian tissue: clinical aspects. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Dec;15(6):536-47.
20. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA*. 2001 Sep 26;286(12):1490-3.

21. Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update*. 2001 Nov-Dec;7(6):526-34.
22. Oktay KH, Yih M. Preliminary experience with orthotopic and heterotopic transplantation of ovarian cortical strips. *Semin Reprod Med*. 2002 Feb;20(1):63-74.
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S142-7.
24. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Recent advances in oocyte and ovarian tissue cryopreservation and transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012 Jun;26(3):391-405.
25. Rosendahl M, Greve T, Andersen CY. The safety of transplanting cryopreserved ovarian tissue in cancer patients: a review of the literature. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Jan;30(1):11-24.
26. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004 May-Jun;10(3):251-66.
27. Sonmezer M, Oktay K. Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Feb;24(1):113-26.

## Capítulo 12

1. Almog B, Azem F, Gordon D, et al: Effects of cancer on ovarian response in controlled ovarian stimulation for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2012 Oct;98(4):957-60.
2. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst*. 2006 Apr 19;98(8):535-44.
3. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2197-200.
4. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2630-5.
5. Balthazar U, Deal AM, Fritz MA, Kondapalli LA, Kim JY, Mersereau JE. The current fertility preservation consultation model: Are we adequately informing cancer patients of their options? *Hum Reprod*. 2012 Aug;27(8):2413-9.
6. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):381-6.
7. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):906-14.e1-4.
8. Chang-Claude J, Becher H, Eby N, Bastert G, Wahrendorf J, Hamann U. Modifying effect of reproductive risk factors on the age at onset of breast cancer for German BRCA1 mutation carriers. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:272-9.



9. Checa Vizcaíno MA1, Corchado AR, Cuadri ME, Comadran MG, Brassesco M, Carreras R. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jun;24(6):606-10.
10. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas*. 2012 Nov;73(3):191-6.
11. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1622-8.
12. Fallat ME, Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1461-9.
13. Goldrat O, Kroman N2, Peccatori FA, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer*. 2015 Aug;51(12):1490-6.
14. Han SS, Kim YH, Lee SH, et al. Underuse of ovarian transposition in reproductive-aged cancer patients treated by primary or adjuvant pelvic irradiation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011 Jul;37(7):825-9.
15. Harel S, Ferrn e C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2011 Nov;96(11):1692-9.
16. Hartge P, Chatterjee N, Wacholder S, Brody LC, Tucker MA, Struewing JP. Breast cancer risk in Ashkenazi BRCA1/2 mutation carriers: effects of reproductive history. *Epidemiology* 2002;13:255-61.
17. Huang JY, Chian RC, Gilbert L, et al. Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am J Surg*. 2010 Jul;200(1):177-83.
18. ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Jun;29(6):465-8.
19. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J: Fertility preservation in girls during childhood: Is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update*. 2010 Nov-Dec;16(6):617-30.
20. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999;354:1846-50.
21. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, Kim JW, Yoon TK. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogenic bone marrow transplantation. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Dec;28(12):1167-70.
22. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J*. 2010 Jul-Aug;16(4):404-11.
23. Lambertini M, Anserini P, Levaggi A, Poggio F, Del Mastro L. Fertility counseling of young breast cancer patients. *J Thorac Dis*. 2013 Jun;5 Suppl 1:S68-80.
24. Lambertini M, Ginsburg ES, Partridge AH. Update on fertility preservation in young women undergoing breast cancer and ovarian cancer therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Feb;27(1):98-107.
25. Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? *Fertil Steril*. 2012 Oct;98(4):961-4.e1.

26. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, Moy F, Oktay K. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4683-6.
27. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations of fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2917-31.
28. Lin WT, Beattie M, Chen LM, et al. Comparison of age at natural menopause in BRCA1/2 mutation carriers with a non-clinic-based sample of women in northern California. *Cancer*. 2013 May 1;119(9):1652-9.
29. Loibl S, Gerber B. Gonadotropin-releasing hormone analogue for premenopausal women with breast cancer. *JAMA*. Oct 26;306(16):1760, 2011; author reply 1760-1.
30. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Feb;130(2):148-55.
31. McClellan Misiewicz H. Fertility issues of breast cancer survivors. *J Adv Pract Oncol*. 2012 Sep;3(5):289-98.
32. Meiorow D, Raanani H, Maman E, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):488-495.e3.
33. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 10;30(5):533-8.
34. Narod SA, Goldgar D, Cannon-Albright L, et al. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 1995;64: 394-8.
35. Noyes N, Knopman JM, Melzer K, Fino ME, Friedman B, Westphal LM. Oocyte cryopreservation as a fertility preservation measure for cancer patients. *Reprod Biomed Online*. 2011 Sep;23(3):323-33.
36. Noyes N, Melzer K, Druckenmiller S, Fino ME, Smith M, Knopman JM. Experiences in fertility preservation: lessons learned to ensure that fertility and reproductive autonomy remain options for cancer survivors. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Oct;30(10):1263-70.
37. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4347-53.
38. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3885-90.
39. Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):240-4.
40. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F. Fertility Preservation Success Subsequent to Concurrent Aromatase Inhibitor Treatment and Ovarian Stimulation in Women With Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 1;33(22):2424-9.

41. Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3858-9.
42. Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. Development and pilot testing of a fertility decision aid for young women diagnosed with early breast cancer. *Breast J*. 2011 Jan-Feb;17(1):112-4.
43. Pentheroudakis G, Pavlidis N, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May;20 Suppl 4:178-81.
44. Perri T, Lifshitz D, Sadetzki S, et al. Fertility treatments and invasive epithelial ovarian cancer risk in Jewish Israeli BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1305-12.
45. Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, et al. Modification of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. *Cancer Res* 2001;61:5420-4.
46. Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1363-9
47. Ronn R, Holzer HE. Oncofertility in Canada: gonadal protection and fertility-sparing strategies. *Curr Oncol*. 2013 Dec;20(6):e602-7.
48. Schmidt KT, Andersen CY; ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Jun;29(6):473-7.
49. Sergeantanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C, Kanavidis P, Skalkidou A, Petridou ET. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jan-Feb;20(1):106-23.
50. Shapira M, Raanani H, Cohen Y, Meirou D. Fertility preservation in young females with hematological malignancies. *Acta Haematol*. 2014;132(3-4):400-13.
51. Shapira M, Raanani H, Meirou D. IVF for fertility preservation in breast cancer patients-efficacy and safety issues. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Jul 1.
52. Siristatidis C, Sergeantanis TN, Kanavidis P, et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer-a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):105-23.
53. Sonmezer M, Oktay K. Assisted reproduction and fertility preservation techniques in cancer patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Dec;15(6):514-22.
54. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*. 2004 May-Jun;10(3):251-66.
55. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist*. 2006 May;11(5):422-34.
56. Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2013 Feb 13;5(172):172ra21.
57. Tryggvadottir L, Olafsdottir EJ, Gudlaugsdottir S, et al. BRCA2 mutation carriers, reproductive factors and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2003;5:R121-8.
58. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1681-5.e1.

59. Wang ET, Pisarska MD, Bresee C, et al. BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2014 Dec;102(6):1723-8.

### Capítulo 13

1. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):607-16.
2. Check JH, Wilson C, Jamison T, Choe JK, Cohen R. The sharing of eggs by infertile women who are trying to conceive themselves with an egg recipient for financial advantages does not jeopardize the donor's chance of conceiving. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2012;39(4):432-3.
3. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Mar;76(3):245-51.
4. Fauque P. Ovulation induction and epigenetic anomalies. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):616-23.
5. Feigenberg MI, Choufani S, Butcher DT, Roifman M, Weksberg R. Basic concepts of epigenetics. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):607-15.
6. Garrido N, Zuzuarregui JL, Meseguer M, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Sperm and oocyte donor selection and management: experience of a 10 year follow-up of more than 2100 candidates. *Hum Reprod*. 2002 Dec;17(12):3142-8.
7. Gürtin ZB, Ahuja KK, Golombok S. Egg-sharing, consent and exploitation: examining donors' and recipients' circumstances and retrospective reflections. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jun;24(7):698-708.
8. Hajj N, Haa T. Epigenetic disturbances in vitro cultured gametes and embryos: implications for human assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):632-41.
9. Horsthemke B, Ludwig M. Assisted reproduction: the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update*. 2005 Sep-Oct;11(5):473-82.
10. Hsiao W, Grill E, Schlegel PN. Assisted reproductive techniques and donor sperm in cancer patients. In: Donnez J, Kim SS. eds. *Principles and practice of fertility preservation*, 2011. pp. 225-38.
11. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Jul;20(4):530-41.
12. Laskov I, Michaan N, Cohen A, et al. Maternal Outcome of twin pregnancy in women  $\geq 45$  years old: a retrospective cohort study. *Fetal Neonatal Med*. 2013 May;26(7):669-72.
13. Norton W, Crawshaw M, Hudson N, Culley L, Law C. A survey of UK fertility clinics' approach to surrogacy arrangements. *Reprod Biomed Online*. 2015 Jun 19.
14. Rice F, Thapar A. Estimating the relative contributions of maternal genetic, paternal genetic and intrauterine factors to offspring birth weight and head circumference. *Early Hum Dev*. 2010 Jul;86(7):425-32.
15. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J. A series of monozygotic twins discordant for ovarian failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. *Human Reproduction Vol.23, No.7 pp. 1531–1537*.

16. Skillern A, Cedars M, Huddleston H. Egg Donor Informed Consent Tool (EDICT): development and validation of a new informed consent tool for oocyte donors. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1733-8.

## Capítulo 14

1. Babayev SN, Arslan E, Kogan S, Moy F, Oktay K. Evaluation of ovarian and testicular tissue cryopreservation in children undergoing gonadotoxic therapies. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Jan;30(1):3-9.
2. Bedaiwy MA, Falcone T. Whole ovary transplantation. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):797-803.
3. Bedaiwy MA, Hussein MR, Biscotti C, Falcone T. Cryopreservation of intact human ovary with its vascular pedicle. *Hum Reprod*. 2006 Dec;21(12):3258-69.
4. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):607-16.
5. Carmely A, Meirow D, Peretz A, Albeck M, Bartoov B, Sredni B. Protective effect of the immunomodulator AS101 against cyclophosphamide-induced testicular damage in mice. *Hum Reprod*. 2009 Jun;24(6):1322-9.
6. Gies I, De Schepper J, Tournaye H. Progress and prospects for fertility preservation in prepubertal boys with cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015 Jun;22(3):203-8.
7. Ginsberg JP, Brinster RL. Transplantation of cryopreserved spermatogonia. In: Donnez J, Kim SS. eds. *Principles and practice of fertility preservation*, 2011. pp. 199-208.
8. Ginsberg JP, Carlson CA, Lin K, et al. An experimental protocol for fertility preservation in prepubertal boys recently diagnosed with cancer: a report of acceptability and safety. *Hum Reprod*. 2010 Jan;25(1):37-41.
9. Ginsberg JP, Li Y, Carlson CA, et al. Testicular tissue cryopreservation in prepubertal male children: an analysis of parental decision-making. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Sep;61(9):1673-8.
10. Goossens E, Van Saen D, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation and transplantation: from research to clinic. *Hum Reprod*. 2013 Apr;28(4):897-907.
11. Jadoul P, Donnez J, Dolmans MM, Squifflet J, Lengele B, Martinez-Madrid B. Laparoscopic ovariectomy for whole human ovary cryopreservation: technical aspects. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):971-5.
12. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med*. 2013 May 15;5(185):185ra62.
13. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 22;110(43):17474-9.
14. Keros V, Hultenby K, Borgström B, Fridström M, Jahnukainen K, Hovatta O. Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Hum Reprod*. 2007 May;22(5):1384-95.

15. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J. Ethical considerations in the era of the uterine transplant: an update of the Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation. *Fertil Steril*. 2013 Oct;100(4):924-6.
16. Nagori CB, Panchal SY, Patel H. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2011 Jan;4(1):43-8.
17. Nichols-Burns SM, Lotz L, Schneider H, et al. Preliminary observations on whole-ovary xenotransplantation as an experimental model for fertility preservation. *Reprod Biomed Online*. 2014 Nov;29(5):621-6.
18. Sadri-Ardekani H, Atala A. Testicular tissue cryopreservation and spermatogonial stem cell transplantation to restore fertility: from bench to bedside. *Stem Cell Res Ther*. 2014 May 28;5(3):68.
19. Singh N, Mohanty S, Seth T, Shankar M, Bhaskaran S, Dharmendra S. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy. *J Hum Reprod Sci*. 2014 Apr;7(2):93-8.
20. Vassena R, Eguizabal C, Heindryckx B, et al. Stem cells in reproductive medicine: ready for the patient? *Hum Reprod*. 2015 Jul 22. pii: dev181.
21. Wyns C. Cryopreservation and transplantation of testicular tissue. In: Donnez J, Kim SS. eds. *Principles and practice of fertility preservation*, 2011. pp. 209-24.
22. Zheng P, Zhao XW, Zheng XM, Khalid A, Zhao Q, Zhang GX. In vitro differentiation of sperm from male germline stem cell. *Genet Mol Res*. 2015 Apr 10;14(2):2964-9.

## Capítulo 15

1. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst*. 2006 Apr 19;98(8):535-44.
2. Asztalos S, Gann PH, Hayes MK, et al. Gene expression patterns in the human breast after pregnancy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010 Mar;3(3):301-11. [50] Azim Jr HA, Pectoratori FA, de Azambuja E, Piccart MJ. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011 Feb;11(2):287-98
3. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jun;92(6):2197-200.
4. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2630-5.
5. Azim Jr HA, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):74-83.
6. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of a international multicenter study comprising 545 patients. *Fertil Steril*. 2015 Jul 3.

7. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol.* 1999 Jul;33(1):29-33.
8. Chie WC, Hsieh C, Newcomb PA, et al. Age at any full-term pregnancy and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2000 Apr 1;151(7):715-22.
9. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas.* 2012 Nov;73(3):191-6.
10. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e336.
11. de Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, Melissas J, Tsiftsis DD. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *J Surg Oncol.* 2010 May 1;101(6):534-42.
12. Dempsey KS. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in women. *Heart Fail Clin.* 2011 Jul;7(3):427-35.
13. Dow KH, Harris JR, Roy C. Pregnancy after breast-conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994;(16):131-7.
14. Fagotti A, Gagliardi ML, Moruzzi C, Carone V, Scambia G, Fanfani F. Excisional cone as fertility-sparing treatment in early-stage cervical cancer. *Fertil Steril.* 2011 Mar 1;95(3):1109-12.
15. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev.* 2001 Feb;27(1):1-7.
16. Green DM, Lange JM, Peabody EM, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the national Wilms tumor long-term follow-up study. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 10;28(17):2824-30.
17. Green DM, Whitton JA, Stovall M, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct;187(4):1070-80.
18. Hawkins MM, Smith RA. Pregnancy outcomes in childhood cancer survivors: probable effects of abdominal irradiation. *Int J Cancer.* 1989 Mar 15;43(3):399-402.
19. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol.* 2007 Oct;24(9):531-9.
20. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J.* 2010 Jul-Aug;16(4):404-11.
21. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Jan 16;94(1):142-6.
22. loyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *F J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7685-96.
23. Malamos NA, Stathopoulos GP, Keramopoulos A, Papadiamantis J, Vassilaros S. Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology.* 1996 Nov-Dec;53(6):471-5.
24. Pagani O, Partridge A, Korde L, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat.* 2011 Sep;129(2):309-17.
25. Pentheroudakis G, Pavlidis N, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009 May;20 Suppl 4:178-81.

26. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet*. 2001 Jul 28;358(9278):271-6.
27. Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet*. 2001 Jul 28;358(9278):271-6.
28. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: “healthy mother effect”. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Mar;170(3):818-23.
29. Speiser D, Mangler M, Köhler C, et al. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Dec;21(9):1635-9.
30. Stahl O, Boyd H, Giwercman A, et al. Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:398 – 406.
31. Uberti EMH, Diestel MCF, Lubbe LP, Zubaran GM, Costa PL. Controle ambulatorial pós-molar: importância da motivação continuada e do atendimento personalizado na adesão da paciente ao tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1992;14(6):267-71.
32. Uzan C, Muller E, Kane A, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):166-71.
33. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424–32.
34. Winther JF, Boice JD Jr, Frederiksen K, et al. . Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. *Clin Genet*. 2009 Jan;75(1):50-6.
35. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Apr 1;73(5):1304-12.
36. Wolfberg AJ, Feltmate CM, Goldstein DP, Berkowitz RS, Lieberman E. Low risk of relapse after achieving undetectable HCG levels in women with complete molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004 Sep;104(3):551-4.
37. Yasmin E, Davies MC Pregnancy after fertility preservation. In: Jauniaux E, Rizk B. eds. *Pregnancy After Assisted Reproductive Technology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2012. pp. 124-36.





# ÍNDICE REMISSIVO

## #

5-fluorouracil 17, 48, 51, 52, 59

## A

aborto 16, 41, 43, 47, 56, 81, 183, 200, 201, 202

abstinência sexual 70, 89

ABVD 34, 37, 41, 42, 52, 53, 58, 59, 60, 166, 168

AC 51, 52, 58, 59

acetato de megestrol 84

acrossoma 31

ACTH 33

actinomicina D 17, 48, 54, 83

adenocarcinoma de colo 80, 156

adoção 184, 185, 186

adolescente 15, 89, 125, 160

Adriamicina® 34, 42, 48, 51, 52, 59, 60, 166, 169

agonista do GnRH 94, 109, 119, 122, 124, 126, 127, 129, 135, 138

agonista dopaminérgico 135

Akt 192, 193

albumina 135

alcalinização da urina 91

aleitamento 171, 172, 176, 181, 183, 184, 187, 207

alquilantes 17, 18, 34, 48, 51, 52, 53

alteração seminal 29, 35

amenorreia 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 77, 110

análogo do GnRH 165, 172

anastrozole (Arimidex®) 127, 170

androgênios 32

anestesia 129, 130, 140, 141, 161, 181, 186

aneuploidia 57, 104, 106, 107, 143, 147, 149, 163, 166, 167

anomalias congênitas 41, 95, 143

anomalias cromossômicas 94

anovulação 45, 54

antagonista do GnRH 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128

antibióticos antitumorais 17

anticoagulação 137

anticorpos antiespermatozoides 33

antimetabólitos 17

antimitóticos 17

antracíclicos 202

antraciclina 52

apoptose 48, 72

aromatase 127, 128

artéria hipogástrica inferior 155

artéria ilíaca 137 artéria ovárica 155

artérias ilíacas externas 183

artérias ilíacas internas 183

artéria uterina 152, 183

AS101 192

- ascite 134, 136, 137  
 astenospermia 71  
 ativação *in vitro* 193  
 atraso puberal 54  
 atresia 45, 48, 118, 191  
 avaliação cardiovascular 202  
 Azim 203  
 azoospermia 29, 34, 35, 38, 40, 71  
 azoospermicos 33, 39, 69
- B**
- β-estradiol 139  
 β-hCG 142, 205  
 baixo peso ao nascer 200, 201  
 banco de sêmen 176  
 BEACCOOP 52, 59, 169  
 BEACOPP-escalonado 52  
 BEP 83  
 bevacizumabe 42, 59  
 bexiga 90  
 bicarbonato de sódio 90, 130  
 blastocisto 133, 139  
 bleomicina 17, 48, 52, 54, 59, 60, 83, 166, 169  
 bloqueio hipofisário 119, 121  
 Bravelle® 120  
 BRCA1 127, 171, 172, 173, 199, 203, 204  
 BRCA2 127, 171, 172  
 bussulfano 17, 36, 37, 41, 48, 53, 58
- C**
- CAF 51, 52, 58, 59  
 câncer de cólon 156  
 câncer de endométrio 84, 86  
 câncer de mama 50, 58, 59, 126, 127, 128, 129, 138, 155, 160, 169, 170, 171, 172, 174, 199, 200, 202, 203, 204, 206, 207  
 câncer de ovário 81  
 câncer de testículo 33, 36, 37, 41  
 câncer lobular invasivo de mama 156  
 carboplatina 17, 36, 41, 83  
 carcinoma de colo uterino 80, 156  
 carcinoma ductal invasivo de mama 156  
 cardiotoxicidade 202  
 carmustina 17, 36, 42  
 CBV 36, 37, 42  
 células da granulosa 44, 45, 48, 73, 118, 135  
 células de Leydig 32, 33, 38, 40, 77  
 células de Sertoli 32  
 células germinativas 31, 32, 33, 38, 77, 88, 94  
 células multipotentes 195  
 células peritubulares mioides 32  
 células pré-granulosas 45  
 células-tronco 189, 194, 195, 196, 197  
 cerclagem 201  
 cetorelix (Cetrotide®) 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129  
 cetuximabe 42, 59  
 ChlVPP 52, 59  
 ChlVPP/EVA 34, 37, 41, 42, 58, 60  
 CHOP 53, 58, 60  
 Choragon® 123, 125  
 Choriomon® 123, 125  
 ciclofosfamida 17, 34, 35, 36, 41, 42, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 60, 83, 169, 192  
 ciclo menstrual 45, 49, 72, 73, 76, 118, 120, 121, 126  
 cigarro 72  
 cisplatina 36, 37, 42, 48, 83  
 cistectomia 82  
 citarabina 36, 52, 53, 58, 60  
 classificação de Tanner 70  
 clorambucil 17, 34, 42, 48, 52, 59, 60  
 clormetina (mecloretamina) 17  
 cola de fibrina 151, 152  
 coleta de oócitos 25, 26, 129, 160, 167, 169, 170, 173, 177, 179, 181

- colo uterino 43 , 79, 80, 85, 138  
colo vesical 91  
complicações obstétricas 43, 56, 200, 201, 202  
congelamento lento 89, 103, 117, 131, 150  
conização 80, 81, 201  
contagem de folículos antrais (CFA) 72, 73, 75, 76, 134  
COPP 35, 37, 41, 42, 53, 58, 59, 60  
coração 199, 202  
corifolitropina alfa (Elonva®) 123  
corpo lúteo 142  
corpúsculo polar 46, 131  
Crinone 8%® 139  
criopreservação de embriões 92, 96, 98, 102, 103, 105, 117, 129, 164  
criopreservação de espermatozoides 90  
criopreservação de oócitos 21, 22, 25, 26, 77, 101, 102, 105, 106, 107, 117, 119, 123, 126, 133, 142, 144, 147, 157, 160, 162, 164, 167, 169, 170, 189, 190  
criopreservação de sêmen 19, 21, 27, 77, 87, 88, 89, 95, 97, 98, 160, 162, 166  
criopreservação de tecido ovariano 102, 106, 107, 147, 148, 155, 157, 159, 160, 163, 169, 170, 171, 172  
criopreservação de tecido testicular 25, 87, 93, 106, 161, 166, 189, 193  
crioprotetores 117, 155, 191  
critérios de Edimburgo 148  
cromossomo X 72  
curetagem 84
- D**  
dacarbazina 17, 52, 59, 60, 166  
daunorrubicina 202  
depressão 64
- derrame pericárdico 134  
derrame pleural 134  
descongelamento de oócitos 138, 139, 142, 144  
dexametasona 53, 60  
diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) 173, 203  
dioxinas 72  
disfunção erétil 34  
disfunção sexual 78  
disgerminomas 83  
diuréticos 137  
doadora de oócito 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 186  
doença cardiovascular 34  
doença trofoblástica gestacional 173, 205  
doxorubicina 17, 35, 42 , 53, 59, 60, 202  
*drilling* ovariano 193
- E**  
ECG 130  
eixo hipotálamo-hipofisário 54, 94, 125  
ejaculação 29  
ejaculação retrógrada 90, 161  
Eleonora Porcu 117  
eletroejaculação 91, 96, 161  
embriões 18, 92, 93, 96, 103, 104, 117, 118, 119, 123, 126, 132, 133, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 153, 160, 163, 164, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 189, 190  
embriologista 130, 140  
endométrio 121, 122, 138, 139  
enoxaparina 136  
enzimas hepáticas 136  
epidídimo 91, 92  
epirrubicina 35, 42, 51, 59, 202  
ERBB2 (Her2/neu) 203

- erlotinibe 42, 59  
 espermátides 31, 38, 194  
 espermatócito I 30  
 espermatogênese 30, 32, 33, 35, 37, 39, 40, 94  
 espermatogônias 30, 38, 93, 194  
 espermatozoides 16, 29, 30, 31, 32, 33, 36, 38, 39, 40, 69, 70, 71, 87, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 98, 101, 105, 161, 162, 166, 190, 194, 195  
 espermograma 30, 33, 36, 39, 70, 77  
 estadiamento do câncer de colo 85  
 estadiamento do câncer de endométrio 86  
 estadiamento do câncer de ovário 85  
 esteroidogênese 46, 118  
 estimulação ovariana 25, 26, 72, 73, 75, 76, 119, 120, 149, 153, 157, 162, 163, 164, 167, 170, 172, 177, 179, 181, 192  
 estimulação vibratória peniana 90, 161  
 estimuladores Akt 192  
 estradiol 45, 46, 72, 118, 119, 126, 127, 128, 138, 139, 142, 170, 171, 203  
 Estradot® 139  
 estrógeno 170, 203  
 etoposide 34, 35, 36, 42, 52, 54, 59, 60, 83, 169  
 Evocanil® 139
- F**  
 falência ovariana 15, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 69, 73, 77, 83, 102, 110, 144, 148, 149, 150, 155, 167, 168, 169, 173, 174, 184, 193  
 falência renal 137  
 falência testicular 26, 29  
 fase lútea 126, 138  
 FEC 51, 52, 58, 59  
 fertilidade 15, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 26, 29, 32, 34, 35, 43, 49, 50, 52, 54, 56, 57, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 72, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 87, 88, 93, 95, 97, 101, 102, 104, 106, 159, 160, 162, 166, 167, 169, 171, 172, 173, 175, 176, 177, 184, 185  
 fertilização in vitro (FIV) 27, 90, 103, 105, 108, 118, 122, 130, 132, 139, 153, 175, 190, 203  
 flagelo 31  
 folículos antrais 73, 75  
 folículos primordiais 69, 72, 106, 147, 149, 152, 163, 168, 191, 192  
 fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) 48, 192  
 Fostimon® 120  
 FSH 31, 34, 36, 37, 39, 45, 46, 53, 72, 73, 118, 120, 121, 123, 125, 127, 128, 170, 193  
 furanos 72  
 furosemida 137
- G**  
 gametas 21, 25, 27, 77, 189, 190, 194, 196  
 ganirelix (Orgalutran®) 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129  
 gêmeas monozigóticas 184, 186, 191  
 gemelar 46  
 gestação 16, 25, 43, 44, 46, 47, 49, 79, 80, 81, 83, 141, 143, 147, 199, 202, 203, 204, 205  
 gestações múltiplas 141  
 GnRH 31  
 gônadas 16, 17, 55  
 gonadotoxicidade 16, 17, 22, 34, 39, 40, 48, 50, 168, 169, 192  
 gonadotrofina 35, 45, 54, 94, 109, 119, 121, 123, 125, 126, 127, 153  
 Gonal-F® 120

goserelina (Zoladex®) 110  
 goteira parietocólica 108, 109  
 gravidez 21, 22, 23, 25, 26, 69, 72, 76,  
 77, 79, 81, 82, 83, 84, 87, 95, 96,  
 102, 103, 105, 106, 108, 110, 117,  
 120, 141, 142, 143, 144, 145, 150,  
 153, 154, 155, 157, 159, 168, 169,  
 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176,  
 178, 180, 182, 186, 189, 190, 191,  
 192, 196, 199, 206

## H

hCG 119, 123, 124, 125, 129, 134,  
 135, 138, 142  
 hematócrito 137  
 hemoconcentração 134, 136,  
 137  
 hemograma 136  
 heparina 136  
 hepatite 89, 148, 179  
 hepatoblastoma 18  
 hidratação 136, 137  
 hidroxetilamido 135  
 hidroxíureia 169  
 hipercoagulabilidade 134  
 hiperpotassemia 137  
 hiperprolactinemia 77  
 hipófise 31, 45, 119, 121, 125, 127,  
 128, 170  
 hipogonadismo 33, 34  
 hipospermia 71  
 hipotálamo 31, 33, 46, 54, 118, 119,  
 125, 127, 128, 170  
 hipotensão 136  
 hipotireoidismo 200, 202  
 hipovolemia 137  
 hippo 193  
 histerectomia 56, 80, 81, 83, 84, 177,  
 181  
 histeroscopia 196  
 HIV 89, 148, 179

hMG 120, 121, 124  
 hormônio antimulleriano (AMH) 72,  
 73, 74, 75, 76, 134  
 HTLV 89, 179  
 hyper-CVAD 53, 60

## I

idarrubicina 202  
 ifosfamida 17  
 imatinib (Glivec®) 53, 59, 169, 200,  
 202, 205, 207  
 implantes peritoneais 82  
 imunohistoquímica 84, 156, 168  
 imunossupressores 183  
 incompetência istmo-cervical 201  
 índice de massa corpórea (IMC) 134  
 infância 17, 44, 45, 55  
 infecção 72, 137, 183  
 infertilidade 16, 17, 18, 22, 24, 29,  
 36, 65, 66, 67, 69, 79, 80, 82, 159,  
 192  
 infundíbulo pélvico 154  
 inibidor de aromatase 127, 170  
 inibina 72, 118  
 injeção intracitoplasmática  
 de espermatozoides (ICSI -  
 intracytoplasmic sperm injection)  
 90, 92, 93, 95, 96, 132, 133, 175,  
 184, 186, 190, 194  
 inseminação intrauterina (IIU) 27,  
 90, 91, 95, 176, 184, 186  
 insuficiência lútea 54  
 interceed® 151, 152  
 interferon 42, 169, 205  
 irinotecano 42, 59  
 irradiação 16, 17, 38, 39, 40  
 irradiação abdominal 201  
 irradiação craniana 54  
 irradiação da pelve 55  
 irradiação de corpo inteiro 17, 40,  
 53, 55, 56, 149, 166, 169, 201

irradiação do coração 202  
 irradiação pélvica 17, 55  
 irregularidade menstrual 49  
 isquemia 152, 154

## K

Kawamura 193  
*kissing ovaries* 134  
 Kuwayama 118

## L

laparotomia 137  
 lavado peritoneal 82, 83, 85  
 leite peritoneal 152, 154  
 lesões renais 200  
 letrozole (Femara<sup>®</sup>) 127, 128, 163, 170  
 leucemia linfóide aguda (LLA) 18, 35, 52, 168  
 leucemia mieloide aguda (LMA) 18, 35, 52, 167  
 leucemia mieloide crônica (LMC) 53, 169, 202, 205  
 leucemias 29, 30, 35, 52, 88, 155, 156, 157, 166, 167, 168, 169, 189, 194  
 leuprorrelina (Lupron kit<sup>®</sup>) 122, 123, 124, 126, 128, 129  
 LH 31, 36, 46, 54, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 138  
 ligamento largo 152  
 ligamento útero-ovárico 109, 155  
 linfadenectomia pélvica 81, 83  
 linfoma de Burkitt 155, 156  
 linfoma de Hodgkin 18, 29, 32, 34, 37, 39, 41, 42, 53, 58, 59, 88, 156, 166, 168, 201  
 linfoma não-Hodgkin (LNH) 18, 35, 37, 41, 42, 53, 58, 59, 156, 166, 169  
 linfonodos pélvicos 80, 86  
 líquido folicular 130

loja peritoneal 152  
 lomustina 17  
 Lorelin<sup>®</sup> 139  
 luteinização prematura 122

## M

malformação congênita 202  
 masturbação 70, 87, 89, 90, 96, 98, 160, 166  
 maturação *in vitro* 107, 147, 149, 157, 160, 163, 167, 169, 170, 171, 191  
 mecloretamina 34, 35, 42, 52, 59, 60  
 medroxiprogesterona 84  
 medula óssea 196, 197  
 meiose 45, 46, 47, 119, 122  
 melfalano 36, 41, 42, 48, 53, 58  
 menarca 70, 104, 105, 107, 144  
 meninas pré-púberes 76, 163, 169,  
 meninos pré-púberes 32, 39, 58, 99, 161, 162, 166, 189, 193, 195  
 menopausa 43, 46, 49, 69, 72, 74, 77  
 menopausa precoce 15, 43, 49, 101  
 Menopur<sup>®</sup> 120, 125  
 mercaptopurina 17, 169  
 metáfase I 131  
 metáfase II 46, 47, 119, 122, 131  
 metástase 155, 156  
 métodos de detecção de doença residual 156, 157, 168, 191, 195  
 metotrexato 17, 48, 51, 53, 59, 60  
 microTESE (microdissecção testicular) 92, 96, 161, 162, 175, 184, 186  
 minilaparotomia 150  
 mitose 30, 44, 45  
 mitoxantrona 202  
 mola hidatiforme 205  
 MOPP 34, 52, 58, 59, 60  
 morfologia de Krueger 71  
 morfologia do espermatozoide 70  
 mostardas nitrogenadas 17

motilidade 70

MVPP 34, 37, 41, 42

## N

Natifa® 139

necrospemia 71

nefrotoxicidade 202

neuroblastoma 17, 155, 156

nitrogênio líquido 89, 131, 143

## O

óbito 133, 137

óbito fetal 201, 202

obstetra 200, 207

Oktay 127

óleo mineral 130

oligospermia 33, 35, 38, 40, 71

oligospérmicos 33, 35

oligúria 136

omentectomia 82, 83

oncofertilidade 21

oócito 21, 22, 25, 26, 43, 44, 47, 57, 69,  
72, 73, 75, 76, 77, 101, 102, 103, 104,  
105, 106, 107, 117, 119, 122, 131,  
132, 139, 147, 149, 153, 154, 157,  
160, 163, 164, 167, 168, 169, 170,  
171, 172, 173, 190, 191, 193, 201, 204

oócito primário 44

oócito secundário 46

ooforectomia 57

ooforopexia 108

oogônias 44

orquiectomia 36

osteoporose 34, 77

osteossarcoma 18, 37, 44

ovário 21, 43, 47, 49, 53, 54, 55, 79,  
81, 82, 83, 84, 85, 86, 101, 106, 107,  
109, 134, 138, 147, 149, 150, 151,  
152, 153, 154, 155, 156, 157, 163,  
167, 168, 170, 171, 172, 173, 177,  
184, 191, 192, 193, 196, 197

Ovidrel® 123, 125

ovodocação 178, 179, 180

ovulação 45, 46, 120, 121, 122, 127,  
138

oxaliplatina 59

oxímetro 130

## P

paclitaxel 83

paracentese 136, 137

parto 192

parto prematuro 43, 56, 81, 200, 201

PCB 72

PCR 156, 168, 195

Pergoveris® 120

peritônio 150, 152

PESA (aspiração percutânea de  
espermatozoides do epidídimo)  
91, 96, 161, 162, 175, 184, 186

pico de LH 119

pioglitazona 135

placa de cultivo 130

placenta acreta 56, 201

paclitaxel 83

potássio 136

prednisona 34, 35, 42, 52, 53, 59, 60,  
169

prematividade 200, 201

pré-natal 180, 199, 200, 202

preparo endometrial 119, 138,  
139

preservação da fertilidade 18, 21, 22,  
23, 24, 25, 62, 65, 72, 80, 83, 87,  
88, 89, 92, 93, 94, 96, 101, 102, 103,  
106, 108, 109, 110, 111, 118, 125,  
126, 127, 137, 147, 159, 160, 162,  
165, 166, 167, 168, 169, 172, 174,  
175, 189, 199

procabazina 17, 34, 35, 41, 42, 48,  
52, 58, 59, 60, 169

prófase I 44, 45, 107, 122, 131



progesterona 46, 84, 139, 142, 170, 180, 203  
 progesterona micronizada 139  
 propofol 129, 130  
 prostaglandinas 46, 119  
 psicologia 21, 62  
 puberdade 15, 16, 29, 30, 32, 38, 40, 44, 45, 49, 54, 70, 76, 77, 87, 92, 93, 96, 98, 101, 102, 106, 107  
 puerpério 202  
 pulmão 37, 199  
 Puregon® 120

## Q

qualidade de vida 78, 101  
 quimioproteção 94, 11, 113, 115, 192  
 quimioterapia 15, 16, 18, 21, 22, 24, 29, 32, 33, 35, 36, 41, 43, 47, 48, 49, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 81, 83, 102, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 126, 144, 147, 148, 149, 157, 160, 163, 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 200, 202, 206  
 quimioterapia adjuvante 24, 83, 169  
 quimioterapia neoadjuvante 81, 171

## R

rabdomiossarcoma 44, 59, 156  
 radiação 17, 38, 39, 40, 41, 54, 55, 56, 58, 94, 96  
 radiação abdominal fracionada 40, 55, 56  
 radioiodoterapia 205  
 radioterapia 15, 16, 17, 18, 21, 29, 37, 43, 54, 55, 57, 58, 69, 88, 94, 96, 98, 108, 111, 148, 153, 154, 201  
 radioterapia abdominal 55, 58, 202  
 radioterapia pélvica 81, 108, 115, 154, 165, 196, 201

receptora de oócito 177, 178, 179, 180, 181, 183  
 recidiva 80, 82, 84, 107, 129, 155, 171, 172, 189, 191, 199, 203, 205, 207  
 recrutamento folicular 45, 48, 57, 152  
 reimplante de tecido ovariano 106, 147, 148, 150, 151, 152, 154, 157, 163, 168, 172, 191, 192  
 reposição hormonal 76, 77  
 reserva ovariana 16, 18, 69, 72, 73, 74, 75, 77, 107, 108, 120, 125, 127, 148, 153, 159, 163, 173, 174, 177, 179  
 Resolução CFM 2.013/2013 104, 140, 144, 179, 180  
 ressonância nuclear magnética 84, 156  
 restrição de crescimento intrauterino 16, 56, 200, 201  
 retinoblastoma 18  
 robô 80, 150

## S

salpingooforectomia 81, 82, 83, 84  
 sarcoma 18, 30, 41, 44, 57, 58, 80, 156  
 sarcoma de Ewing 18, 44, 156  
 sarcoma de Kaposi 59  
 sarcoma osteogênico 156  
 saúde mental 64, 66, 67  
 saúde reprodutiva 67  
 saúde sexual 77, 78  
 secreção vaginal 179  
 sêmen 21, 22, 27, 29, 30, 70, 77, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 161, 166, 176, 177, 181, 184  
 sêmen do doador 176  
 SERM (modulador seletivo do receptor de estrogênio) 127, 128, 170  
 sífilis 89, 179  
 síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) 26, 75, 123, 125, 134, 135, 136, 190

síndrome de Asherman 196  
 síndrome dos ovários policísticos 134  
 síndrome metabólica 34  
 sinéquias uterinas 196  
 sódio 136  
*status* puberal 29, 33, 43, 163  
 stress 24, 65

## T

TAC 51, 59  
 tamoxifeno 127, 128, 129, 163, 170,  
 171, 199, 202, 204, 207  
 Taxotere® 51, 59  
 teratospermia 71  
 termo de consentimento 179, 180,  
 182  
 TESA (aspiração de espermatozoides  
 do testículo) 92, 96, 161, 162, 175,  
 186  
 testículo 15, 29, 31, 32, 33, 37, 41, 42,  
 71, 78, 91, 92, 93, 94, 96, 166, 194,  
 196  
 testosterona 16, 32, 33, 36, 40  
 tireoide 77, 205  
 tomografia computadorizada 156  
 toracocentese 137  
 trabalho de parto 201, 202  
 trabalho de parto prematuro 201  
 transferência de embriões 140, 141,  
 181  
 transplante de medula óssea 35, 52,  
 53, 56, 58, 166, 168, 169, 201  
 transplante de tecido testicular 194  
 transplante de útero 177, 183, 192  
 transplante heterólogo de ovário 184  
 transplante heterotópico 150, 153,  
 154  
 transplante ortotópico 150, 153, 154  
 transposição dos ovários 108, 109,  
 165  
 traquelectomia radical 80, 81, 201

trastuzumabe 52, 59  
 triptorrelina (Gonapeptyl daily®)  
 122, 123, 124, 126, 128, 129  
 trombose 137, 155  
 trompas 43, 79, 155  
 túbulos seminíferos 30, 33, 194, 195  
 tumor *boderline* 81  
 tumor cerebral 17  
 tumor de testículo 29, 30, 88  
 tumor de tireoide 173  
 tumor de Wilms 18, 156, 201, 202  
 Tumor Estromal Gastrointestinal  
 (GIST) 42, 59  
 tumor pulmonar 33, 42, 59  
 tumores germinativos 82  
 tumores ginecológicos 22, 79  
 tumores hematológicos 34, 43, 52,  
 92, 200  
 tumores hormônio-dependentes 144,  
 147, 160  
 tumores ósseos 30  
 tumores ovarianos 43, 53, 83  
 tumores ovarianos epiteliais 83  
 tumores pulmonares 33

## U

ultrassom 72, 75, 120, 121, 129, 130,  
 136, 137, 138, 139, 140, 141, 156  
 ultrassom abdominal 141  
 ultrassom transvaginal 75, 120, 129,  
 130, 135  
 unidade semi-intensiva 137  
 ureia 136  
 uretra 90, 91  
 útero 16, 43, 54, 56, 79, 83, 85, 86,  
 105, 109, 119, 138, 139, 176, 177,  
 180, 181, 182, 183, 184, 186, 192,  
 196, 197, 199, 204  
 útero de substituição 177, 181, 184  
 UTI 137  
 Utrogestan® 139

## V

VAC 83

vagina 140, 141

valerato de estradiol (Primogyna®)  
139

VEEP 35, 37, 42

VEGF (*Vascular Endothelial Growth  
Factor*) 134 152, 191, 194

veia íliaca externa 155, 183

veias ovarianas 155

veias uterinas 183

vesícula germinativa 131

vesículas seminais 91

videolaparoscopia 21, 80, 106, 109,  
110, 149, 150, 152, 154, 156

vimblastina 17, 34, 35, 52, 59, 60, 166

vincristina 17, 34, 35, 42, 48, 52, 53,  
54, 59, 60, 83, 169

vitalidade 70

vitriificação 89, 92, 103, 105, 117, 118,  
120, 131, 133, 141, 143, 150, 190

## X

xenotransplante 156, 157, 168

# OUTROS LIVROS PUBLICADOS PELO IPGO



## Manual Prático de Reprodução Assistida para o Ginecologista – Direto ao assunto

Arnaldo Schizzi Cambiaghi e Rogério B. F. Leão

O *Manual Prático de Reprodução Assistida para o Ginecologista – Direto ao assunto* tem um formato inusitado de comunicação que representa um marco na Reprodução Assistida pela facilidade de compreensão e utilização de esquemas simplificados. Indica o nome comercial de cada medicamento relacionado ao seu princípio ativo e orienta os profissionais a selecionar e individualizar seus pacientes para o tratamento. O IPGO espera que após a leitura do *Manual Prático de Reprodução Assistida para o Ginecologista – Direto ao assunto*, os ginecologistas tenham maior confiança e segurança para realizar procedimentos de baixa ou alta complexidade até o limite do conhecimento de cada profissional. Pretende da mesma forma, que os profissionais tenham noções claras sobre banco de sêmen, doação de óvulos, diagnóstico pré-implantacional, congelamento de óvulos e embriões, preservação da fertilidade e, atrelado a tudo isso, atuem de forma consciente e ética.



## Coito Programado e Inseminação Intrauterina – Direto ao assunto

Arnaldo Schizzi Cambiaghi, Rogério B. F. Leão e Patrícia F. do Nascimento

Este é um livro para o ginecologista que quer saber mais detalhes sobre os tratamentos de baixa e média complexidade.

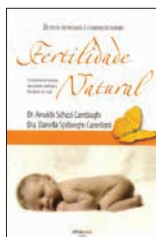
O Coito programado e a inseminação intrauterina são considerados as possibilidades mais simples e possíveis de serem executadas pelo profissional não especialista em infertilidade e capaz de produzir taxas e sucesso semelhantes às clínicas especializadas, desde que o passo-a-passo seja seguido com rigor. E esta é a proposta deste livro, com capítulos e ilustrações que descrevem como as pacientes devem ser selecionadas, como realizar a estimulação ovariana adequada, a técnica de inseminação e as possíveis complicações, dentre outras interessantes considerações.



## Fertilidade e Alimentação - Guia alimentar para homens e mulheres que desejam preservar ou melhorar sua fertilidade

Arnaldo Schizzi Cambiaghi e Débora de Souza Rosa

Esta obra procura alertar homens e mulheres sobre como a alimentação pode interferir em casos como: infertilidade, endometriose, abortos, ovários policísticos e envelhecimento ovariano. Descreve ainda os principais exames e tratamentos para aqueles que não conseguem engravidar, além de dar orientações de como preservar a fertilidade, dicas para uma gravidez sadia e receitas e sugestões de alimentos mais propícios para cada situação.



## Fertilidade Natural

Dr. Arnaldo S. Cambiaghi e Dra. Daniella S. Castellotti

Um livro para aqueles que querem saber mais sobre os tratamentos alternativos que podem melhorar a fertilidade do casal. Capítulos: O que é infertilidade; A escolha da clínica certa e do médico ideal; O processo reprodutivo normal; Os exames que avaliam a fertilidade do casal; A infertilidade inexplicável; Alimentação; Hábitos; Fator emocional; Acupuntura; Fitoterapia; Aromaterapia; Homeopatia; Reflexologia e shiatsu; Yoga; Fé e religiosidade; Terapia floral e tratamentos convencionais.



## Ser ou não ser fértil? As questões e respostas

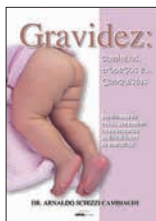
Este livro tem um aspecto objetivo e didático, numa linguagem simples em forma de questões e respostas. Capítulos: Questões iniciais, Respostas fundamentais, Pre-servação da fertilidade (prevenção e proteção), Exames para a avaliação da fertilidade do homem e da mulher, Infertilidade inexplicável ou esterilidade sem causa aparente (ESCA), Infertilidade masculina, Abortamento de repetição (AR), Síndrome dos ovários policísticos, Miomas uterinos, Endometriose, *Coito programado* – indução da ovulação, IAIU *inseminação artificial*, Fertilização *in vitro*, A fertilidade dos 35 aos 45 anos, A fertilidade dos 46 anos aos 55 anos e daí em diante, A fertilidade após vasectomia e laqueadura tubária, DPI biópsia embrionária, Congelamento de embriões, Óvulos e ovário, A gravidez após os tratamentos de fertilização assistida.



## Os tratamentos de fertilização e as religiões – O permitido e o proibido

Dr. Arnaldo S. Cambiaghi

O livro apresenta como cada religião avalia os tratamentos de fertilização. Não é preciso estar envolvido em algum tratamento contra infertilidade para entender o quão envolvente e interessante pode ser conhecer a diversidade de opiniões entre os representantes religiosos e as leis das doutrinas que cada um representa: o proibido, o perigoso e o interpretado.



## Gravidez: Caminhos, tropeços e... Conquistas

O livro apresenta depoimentos envolventes – de pacientes que se trataram no IPGO (Instituto Paulista de Ginecologia, Obstetrícia e Medicina da Reprodução) – comentados pelo autor, que emocionam leitores de todas as idades, homens e mulheres, independente de terem ou não dificuldade para engravidar. São casos reais de mulheres que ficaram grávidas utilizando as técnicas de Reprodução Assistida e as suas variações – como a doação de óvulos, a barriga de aluguel, o banco de sêmen (comenta como os homens enfrentaram a infertilidade), além da superação das dificuldades nos casos de endometriose, idade avançada e problemas emocionais.



## Fertilidade é assunto sério

Como homens e mulheres podem prevenir que os inconvenientes da vida atrapalhem sua fertilidade. O autor explica que cada um de nós é responsável por grande parte das causas da infertilidade. O uso de drogas e bebidas, tabagismo, bem como a falta de cuidado com doenças sexualmente transmissíveis são considerados fatores de risco. Além disso, pacientes com endometriose ou curados de um câncer podem preservar a fertilidade através de um diagnóstico precoce. Sabe-se também que cerca de 15% dos casais encontrará dificuldade para ter filhos, na época que desejarem engravidar. Problema que gera ansiedade, frustração e altos gastos com tratamentos especializados. Com uma linguagem simples e esclarecedora, o autor mostra como mudanças de estilo de vida e cuidados básicos com a própria saúde podem evitar que a infertilidade aconteça.



## Doadoras e receptoras de óvulos: uma integração perfeita e ética que ajuda a construir famílias

Dr. Arnaldo S. Cambiaghi e Dra. Daniella S. Castellotti

*“A doação de óvulos não consiste em um simples ato de entrega descontrolada, mas sim em uma atitude pensada e generosa com o objetivo maior de proteger, preservar, eternizar, restaurar e conservar a família e o amor.”*

É um livro que trata de um tema polêmico que desperta interesse entre os casais e curiosidade aos médicos. É dedicado às mulheres que não possuem óvulos capazes de serem fertilizados e têm dificuldade em aceitar óvulos doados e também àquelas que querem doar seus óvulos, mas desconhecem como isso pode ser realizado. É um livro ético que explica o aspecto legal e descreve passo-a-passo o procedimento para doação de óvulos. Mostra também depoimentos de mulheres que doaram e receberam óvulos.



## Por que os tratamentos de fertilização *in vitro* podem falhar?

Este livreto descreve as possíveis causas do insucesso dos tratamentos de fertilização *in vitro*, como diagnosticá-las e os possíveis tratamentos. Se o seu tratamento ainda não deu certo, muitos destes diagnósticos poderão ajudar a aumentar a chance de gravidez em uma próxima tentativa.



## Grávida feliz, obstetra feliz

Um livro de dicas para médicos e pacientes terem um relacionamento feliz em perfeita harmonia.

Capítulos: O milagre da vida, Como fazer o cálculo para saber a data provável do parto, Exames realizados durante a gestação, Alterações orgânicas durante a gravidez, Descobrimo o sexo do bebê, Ameaças ao bem-estar da mamãe e do bebê, Aspectos psicológicos da gravidez, Cuidados com a alimentação, Ginástica na gravidez, Cuidados estéticos, O parto harmonizado, Aprenda a anotar suas dúvidas antes das consultas, Cuidados maternos após o nascimento do bebê, Ginástica pós-parto.



## Bem Estar da Mulher – a essência da vida

É um livro completo da saúde feminina. Escrito por vários autores colaboradores, explica aspectos gerais da saúde da mulher, como: Saúde Ginecológica, Ovários policísticos, Sexualidade, Síndrome do Coração Partido, Relações Afetivas, Qualidade de Vida, Dores de Cabeça, Problemas Digestivos, Envelhecimento Saudável etc...



## No manual da preservação da fertilidade em pacientes com câncer - Para pacientes

É um livro de bolso, pequeno no tamanho, mas com muitas informações para pacientes que serão tratadas de câncer e se preocupam com o seu futuro reprodutivo. Descreve os avanços tecnológicos dos últimos anos que a oncologia tem proporcionado aos pacientes e os tratamentos que revolucionaram a esperança de uma vida melhor. Jovens, que tinham muitas vezes um futuro desenganado, podem agora olhar com esperanças concretas a cura de sua doença. Entretanto, essa evolução nem sempre tem evitado o prejuízo da saúde reprodutiva, causado pelas cirurgias, quimioterápicos ou radioterapias, comuns a essas pacientes.



### Grávida feliz, obstetra feliz – *Em braille*

Livro escolhido pela Fundação Dorina Nowill para Cegos. A iniciativa, do Dr. Arnaldo Schizzi Cambiaghi e que foi patrocinada pelo Bradesco, mereceu a homenagem intitulada “Parceiros de Visão”.

RECEBEU O “TROFÉU CORUJA” -  
SÍMBOLO DA SABEDORIA  
Este livro se encontra disponível na Fundação Dorina Nowill para Cegos



### Um Bebê e 2 Cegonhas – Um bebê conta sua história de fertilização

Arnaldo Schizzi Cambiaghi

Um bebê e 2 cegonhas é um livro infantil com seriedade científica e conta a história emocionante da trajetória de um casal que busca a gravidez pelas técnicas de fertilização *in vitro* e consegue realizar este sonho.



### DVD - A Reprodução Assistida em Foco (para casais que querem engravidar)

Este DVD explica passo-a-passo e por imagens os tratamentos de infertilidade: a Indução Ovulação, o *coito programado*, a *inseminação artificial*, a fertilização *in vitro* (ICSI), e o Diagnóstico. Pré-Implantacional (DPI - Biópsia Embrionária)



### Fertilização um ato de amor - 4ª edição Acompanha DVD

Nova edição que descreve tratamentos atualizados sobre a utilização da imunologia, yoga e acupuntura no combate à Infertilidade. Acompanha um DVD que descreve com imagens e em detalhes como é feita a Indução de Óvulos, a inseminação artificial, a fertilização *in vitro* (ICSI) e a Biópsia Embrionária.

Adquira o seu exemplar direto com a Editora LaVidaPress, pelo site:

[www.lavidapress.com.br](http://www.lavidapress.com.br)

# QUEM SOMOS



## Dividindo sonhos... Multiplicando alegrias **Centro de Reprodução Humana do IPGO**

O Centro de Reprodução Humana do IPGO (Instituto Paulista de Ginecologia, Obstetrícia e Medicina Reprodutiva) vem, há muitos anos, trabalhando em prol do bem-estar da mulher. Em Reprodução Humana, acolhe com sucesso vários casais vindos de todo o Brasil e do exterior com problemas para engravidar.

Atuando na área de Infertilidade, desenvolve e aprimora técnicas de Reprodução Assistida, que envolvem novos tratamentos e exames para diagnósticos das causas que impedem a gravidez.

Ter todas as tecnologias de ponta utilizadas para o acompanhamento da saúde física é parte de uma das metas da clínica: a manutenção da integração corpo-mente. Por esse motivo, o IPGO dispõe de um corpo clínico multidisciplinar, com profissionais que avaliam e tratam a mulher sob todos os problemas ligados ao seu bem-estar: Ginecologia Geral, Obstetrícia, Clínica, Cardiologia, Mastologia, Fisioterapia, Reeducação Alimentar, sexualidade, apoio psicológico, tensão pré-menstrual (TPM), videolaparoscopia e videohisteroscopia.



O IPGO entende que os cuidados com as mulheres não se restringem ao consultório. Por isso, além dos livros publicados com finalidade educativa e esclarecedora, faz da internet um importante canal de comunicação para aprofundar a relação médico-paciente, por meio da criação de vários sites:

**[www.ipgo.com.br](http://www.ipgo.com.br)**: o Centro de Reprodução Humana do IPGO é considerado uma das clínicas mais conceituadas do Brasil, devido ao sucesso obtido nos tratamentos de infertilidade. O coordenador desse instituto, Dr. Arnaldo Schizzi Cambiaghi, além de ser um grande estudioso da reprodução humana, cuida da manutenção do equilíbrio do sistema reprodutor feminino, essencial para o bem-estar da mulher.

**[www.fertilidadedohomem.com.br](http://www.fertilidadedohomem.com.br)**: um site feito para os homens que pretendem construir uma família.

**[www.guiaendometriose.com.br](http://www.guiaendometriose.com.br)**: dedicado às mulheres que sofrem dessa doença e aos que estão próximos a elas, para esclarecer as principais dúvidas.

**[www.doadorasdeovulos.com.br](http://www.doadorasdeovulos.com.br)**: site dedicado às mulheres que precisam receber óvulos doados para conseguir a própria gestação. São mulheres que querem ter uma família, mas não tem óvulos capazes de serem fertilizados. Orienta, também, como é possível doar óvulos.

**[www.trigemeos.com.br](http://www.trigemeos.com.br)**: é um canal de informações para pessoas interessadas em aprender sobre trigêmeos, com espaço para troca de experiências entre os pais e esclarecimento de dúvidas.

**[www.vidaconcebida.com.br](http://www.vidaconcebida.com.br)**: um site informativo que apresenta como cada religião avalia os tratamentos de fertilização. Não é preciso estar envolvido em algum tratamento contra infertilidade para entender o quão envolvente e interessante pode ser conhecer a diversidade de opiniões entre os representantes religiosos e as leis das doutrinas que cada um representa: o proibido, o permitido e o interpretado. É um tema inédito sobre os tratamentos de Reprodução Humana, algo que só poderia ser escrito por um especialista com vontade e sensibilidade para entender o lado espiritual dos seus pacientes. À primeira vista, esse assunto pode parecer espinhoso, mas estimula instigantes discussões, seja o leitor religioso ou não.

**[www.fertilidadenatural.com.br](http://www.fertilidadenatural.com.br)**: traz esclarecimentos sobre os tratamentos naturais e como eles podem melhorar a fertilidade do casal.

**[www.gravidafeliz.com.br](http://www.gravidafeliz.com.br)**: é um site direcionado às mulheres e aos homens “grávidos” que querem saber mais sobre esse período mágico da vida.

**[www.preservesua fertilidade.com.br](http://www.preservesua fertilidade.com.br)**: mostra como alguns comportamentos e hábitos de vida inadequados podem prejudicar a fertilidade das pessoas. Inclui uma importante seção sobre preservação da fertilidade em pacientes com câncer.

**[www.oncovidas.com.br](http://www.oncovidas.com.br)**: preservando a fertilidade de pacientes com câncer – é um site dedicado a todos os pacientes em idade reprodutiva (crianças, jovens e adultos) que serão, ou já foram tratados de câncer que colocam em risco a sua fertilidade e que desejam protegê-la, para no futuro terem a sua família.

**[www.dietadafertilidade.com.br](http://www.dietadafertilidade.com.br)**: guia alimentar para homens e mulheres que desejam preservar ou melhorar sua fertilidade.

**[www.menopausaprecoce.com.br](http://www.menopausaprecoce.com.br)**: site dedicado às mulheres que precisam saber mais sobre a falência ovariana prematura.

**[www.semeandoavida.com.br](http://www.semeandoavida.com.br)** / **[www.sementesda vida.com.br](http://www.sementesda vida.com.br)**: o diagnóstico de câncer é considerado um dos mais sofridos na vida de uma pessoa. Entretanto, se por um lado essa realidade causa pânico ao se pensar no futuro que vem pela frente, a posterior notícia de que os tratamentos para este mal estão cada vez mais eficazes pode trazer algum conforto. Uma das mais importantes considerações a ser feita ao se determinar qual será o tipo de tratamento a que o paciente será submetido, principalmente para as crianças antes da puberdade, adolescentes e homens e mulheres jovens que não têm filhos, mas que ainda os desejam ter, é: qual será o prejuízo da fertilidade após a recuperação.

**Em breve:** **[www.cauihomem.com.br](http://www.cauihomem.com.br)**: site dedicado a infertilidade masculina.

## NOSSA MISSÃO

Usar a arte da medicina, o conhecimento nas demais áreas da saúde e a mais moderna tecnologia em prol do bem-estar da mulher, valorizando no atendimento as relações entre médicos, equipe e paciente.

Enfatizar que o Universo Humano não se limita à esfera orgânica. A saúde perfeita envolve também aspectos emocionais e afetivos.

## NOSSOS VALORES

Respeito, honestidade e transparência nas relações com os clientes e colegas da área de saúde. Valorizar, sem exceção, os princípios éticos que regem a medicina. Acreditar que a excelência dos resultados depende não só do nosso trabalho, mas também da fé, da credibilidade e da vontade do cliente em ser tratado.

## NOSSA VISÃO

Atingir o máximo de sucesso nos procedimentos médicos realizados, utilizando o que há de melhor e mais atual na ciência, sem esquecer a ética e a humanização dos tratamentos.