



Reprodução & Climatério

<http://www.sbrh.org.br/revista>



Artigo de revisão

Indução de ovulação em pacientes com tumor estrogênio-dependente: diretrizes clínicas da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana[☆]

Bruno Ramalho de Carvalho^{a,b,*}, João Pedro Junqueira Caetano^{b,c}, Mário Cavagna^d, Ricardo Mello Marinho^{b,c}, Adelino Amaral Silva^{a,b} e Hitomi Miura Nakagawa^a

^a Genesis Centro de Assistência em Reprodução Humana, Brasília, DF, Brasil

^b Rede Brasileira de Oncofertilidade, Brasil

^c Pró-Criar Medicina Reprodutiva, Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Centro de Referência em Saúde da Mulher, Hospital Pérola Byington, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 30 de janeiro de 2016

Aceito em 8 de fevereiro de 2016

On-line em 28 de março de 2016

Palavras-chave:

Neoplasias da mama

Preservação da fertilidade

Fertilização *in vitro*

Estimulação ovariana

Oncofertilidade

R E S U M O

A oncofertilidade é um campo de interesse interdisciplinar de desenvolvimento recente que busca mesclar os conhecimentos em oncologia e medicina reprodutiva, com a contribuição das técnicas de reprodução assistida, para o desenvolvimento de estratégias de preservação da função gonadal e oferecer a possibilidade da procriação biológica aos sobreviventes de câncer. As estratégias de preservação da fertilidade feminina em pacientes oncológicas atualmente aceitas para a prática rotineira são a criopreservação de embriões e a criopreservação de oócitos maduros. Ocorre que, para execução de ambos, a indução de ovulação é obrigatória e, com ela, vêm os riscos teóricos de estimulação do crescimento de tumores estrogênio-dependentes e a postergação do início do tratamento antineoplásico. Os protocolos de estimulação ovariana de início aleatório contemplam a intenção de se minimizar o atraso no início da quimioterapia ou radioterapia e o bloqueio ao crescimento tumoral e oferecem resultados satisfatórios, semelhantes aos obtidos em protocolos de início habitual. Apresentamos neste artigo as diretrizes clínicas da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana para indução de ovulação em pacientes com tumor estrogênio-dependente.

© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Estudo conduzido pela Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH), São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: ramalho.b@gmail.com (B.R. de Carvalho).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recli.2016.02.001>

1413-2087/© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Ovulation induction in patients with estrogen-dependent tumors: a Brazilian Society of Human Reproduction clinical practice guideline

A B S T R A C T

Keywords:

Breast neoplasms
Fertility preservation
Fertilization in vitro
Ovarian stimulation
Oncifertilidade

Oncofertility is an interdisciplinary interest field of recent development, which aims to merge the knowledge in oncology and reproductive medicine, with the help of assisted reproductive technologies, to develop strategies for gonadal function preservation and to offer the possibility of biological procreation to cancer survivors. Preservation strategies of female fertility in oncological patients currently accepted for routine practice are the cryo-preservation of embryos and cryopreservation of mature oocytes. It happens that ovulation induction is mandatory for executing both strategies, and with it the theoretical risk of stimulation of estrogen-dependent tumors growth and the postponement of anti-neoplastic treatment. Random-start ovarian stimulation protocols include the intention of minimizing the delay in onset of chemo-radiotherapy and to block tumor growth, providing satisfactory results, similar to those obtained in the usual beginning protocols. This article presents the clinical guidelines of the Brazilian Society of Human Reproduction for ovulation induction in patients with estrogen-dependent tumors.

© 2016 Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. Published by Elsevier Editora Ltda.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Para 2015, o Instituto Nacional do Câncer (Inca) estimou a incidência de 190 mil casos de câncer na mulher brasileira, entre os quais 57.120 seriam tumores da mama, traduzidos em risco estimado de 56 casos por 100 mil mulheres. Os números mundiais para o câncer de mama são semelhantes e indicam ser ele o tipo de malignidade mais prevalente entre as mulheres em todo o mundo, com quase 25% de todos os tumores.¹

A sobrevida ao câncer de mama em cinco anos pode chegar a 85% no Brasil e nos países desenvolvidos, principalmente entre mulheres jovens.¹ O relatório do programa americano Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), do National Cancer Institute, documentou sobrevida em cinco anos de 84,5% entre mulheres que receberam diagnóstico de câncer antes dos 45 anos.²

Nesse cenário, em que crianças, adolescentes e mulheres adultas jovens com câncer submetem-se anualmente a tratamentos antineoplásicos bem-sucedidos, pode-se esperar que a cada grupo de 570 mulheres entre 20 e 34 anos que uma seja sobrevivente de câncer na infância ou na adolescência.³

Paralelamente ao cenário em que a mortalidade por câncer decresce mais significativamente do que sua incidência, observamos que muitas mulheres optam por adiar a maternidade em prol de suas carreiras profissionais ou pela inexistência de uma unidade familiar. Nos Estados Unidos, nascimentos entre mulheres na faixa de 20 a 29 anos caem em ritmo de até 2% ao ano; em contrapartida há a ascensão de até 3% a partir dos 30 anos. Em 2013, houve quase 50 nascimentos/1.000 mulheres entre 35 e 39 anos, o que significou maior taxa de nascimentos na faixa etária nos últimos 52 anos.⁴ Da mesma forma, já se observa no Brasil aumento nas taxas de nascidos vivos entre mulheres de 30 a 39 anos, em detrimento das taxas entre as mais jovens.⁵

Os tratamentos antineoplásicos podem agredir os ovários e levar à restrição funcional ou mesmo à falência precoce

(tabela 1). Na quimioterapia para tratamento do câncer de mama, o risco de amenorreia pode variar de 6 a 70%, a depender da faixa etária e do esquema de drogas usado.^{6,7} Considerando-se que a incidência de muitos cânceres aumenta diretamente com a idade, podemos inferir que teremos cada vez mais diagnósticos de câncer em mulheres que ainda não constituíram prole e cada vez mais sobreviventes do câncer interessadas em ser mães.⁸

Não restam dúvidas de que, ao falarmos em preservação da fertilidade depois de um câncer, os maiores ganhos sejam psicoemocionais, já que o sentimento de descontinuidade por não poder deixar um legado biológico é motivo de grande angústia e realça a impotência sentida perante uma doença em geral grave.⁹ Assim, com a intenção de garantir a esses pacientes que, quando livres da doença e em condições de procriar, possam ter chances de tentar a maternidade e/ou paternidade biológica por meio da fertilização *in vitro*, chamou-se de oncofertilidade o resultado da intersecção entre a medicina reprodutiva e a oncologia.¹⁰ Esse campo de atuação multidisciplinar estuda as estratégias de preservação da saúde reprodutiva de sobreviventes ao câncer e tem como horizonte uma sobrevida com qualidade.

Estratégias reprodutivas

As estratégias de preservação da fertilidade feminina em pacientes oncológicas atualmente aceitas são a criopreservação de embriões e a criopreservação de oócitos maduros. O congelamento de embriões é o método de preservação fertilidade mais usado em todo o mundo, com sobrevivência embrionária ao descongelamento de até 80%,¹¹ taxas de gravidez de 29 a 43% e nascidos vivos entre 22 e 32%, a depender da idade e de características individuais de melhor ou pior prognóstico reprodutivo.^{12,13}

O congelamento de oócitos maduros assumiu recentemente grande importância,⁹ foi reconhecido no último

Tabela 1 – Risco de gonadotoxicidade ovariana estimado para diferentes combinações de agentes quimioterápicos antineoplásicos. Adaptado com autorização de Carvalho et al. (2014).⁹

	Alto risco amenorreia permanente > 80% das expostas	Risco intermediário amenorreia permanente 20-80% das expostas	Baixo risco amenorreia permanente 20% das expostas	Risco pouco conhecido
Agentes isolados	Ciclofosfamida Busulfan Melfalan Clorambucil Dacarbazina	Antracíclicos Cisplatina Carboplatina Ara-C (Citarabina)	Metotrexato Bleomicina 5-Fluorouracil Actinomicina-D Alacloides da Vinca	Taxanos Oxaliplatina Irinotecan Anticorpos monoclonais Inibidores da tirosina-quinase
Agentes combinados e/ou radioterapia	Procarbazina Ifosfamida Thiotepa Mostarda nitrogenada Altas doses Ciclofosfa- mida/Busulfan e transplante de células hematopoiéticas Irradiação ovariana CMF, CAF, CEF 6 ciclos mulheres > 40 anos	CMF, CAF, CEF 6 ciclos mulheres 30-39 anos AC, EC 4 ciclos mulheres > 40 anos	Mercaptopurina Etoposide Fludarabina ABVD CMF, CEF, CAF 6 ciclos mulheres < 30 anos MF CHOP, CVP Protocolos para leucemia mieloide, leucemia linfóide aguda AC 4 ciclos mulheres < 40 anos	

AC, doxorubicina + ciclofosfamida; CAF, ciclofosfamida + doxorubicina + fluorouracil; CEF, ciclofosfamida + epirrubina + fluorouracil; CMF, ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracil; MF, metotrexato + fluorouracil; EC, epirrubina + ciclofosfamida; CHOP, ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisolone; CVP, ciclofosfamida + vincristina + prednisone; ABVD, adriamicina + bleomicina + vinblastina + dacarbazina.

consenso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica,¹⁴ ao eliminar dilemas éticos que envolvem o congelamento de embriões, uma vez que não se pode excluir o risco de um desfecho letal na população oncológica.

De acordo com estudo de Cobo et al. (2013),¹⁵ em ciclos terapêuticos com oócitos criopreservados e aquecidos as taxas de implantação e de gravidez variam de 10 a 60% e de 30 a 60%, respectivamente, com resultados reprodutivos muito próximos aos obtidos com embriões oriundos da junção de gametas a fresco.¹⁵

Ocorre que, para execução de ambos os tratamentos com melhores resultados, a indução de ovulação é obrigatória e, com ela, incitam-se certos riscos. Fato de grande preocupação para os oncologistas, os quais precisamos sensibilizar,¹⁶ é que a indução de ovulação necessária para obtenção de oócitos ou embriões pode estimular os tumores estrogênio-dependentes, que representam 60 a 81% dos cânceres de mama.¹⁷ Outro elemento limitante é a necessidade de adiamento do tratamento antineoplásico para a estimulação ovariana.

Indução da ovulação: esquemas

A definição do esquema de estimulação ovariana geralmente é feita de acordo com as preferências do médico assistente ou os protocolos do serviço, sofre influência direta do tempo

disponível até o início do tratamento antineoplásico.¹⁸ Não há evidências suficientes que comparem resultados de protocolos com o uso de agonistas e antagonistas do GnRH em mulheres com câncer. Cabe registrar que, independentemente do protocolo escolhido, a estimulação ovariana em pacientes oncológicas comumente resulta em resposta folicular aquém da obtida em mulheres saudáveis da mesma faixa etária,¹⁹ o que foi particularmente demonstrado para o câncer de mama.²⁰

O protocolo clássico de estimulação ovariana, com análogo agonista do GnRH, requer quatro a cinco semanas para ser concluído, uma vez que a inibição hipofisária deve ser iniciada na fase lútea média do ciclo que antecede ao terapêutico. Dessa forma, para a paciente oncológica, cujo tempo é escasso, ganha importância o desenvolvimento de protocolos opcionais, de início independente da fase do ciclo menstrual.

Os protocolos de estimulação ovariana de início aleatório (*random-start protocols*), com o uso de análogos antagonistas do GnRH, têm sido desenvolvidos e usados com resultados satisfatórios e semelhantes aos obtidos em protocolos de início habitual,²¹⁻²³ marcam um grande avanço da medicina reprodutiva e contemplam a intenção de se minimizarem os efeitos eventualmente causados pelo atraso no início do tratamento antineoplásico.

Da mesma forma, como não há preocupação com a qualidade do endométrio, tem-se usado a indução da

Protocolo de início em fase folicular precoce, regime fixo

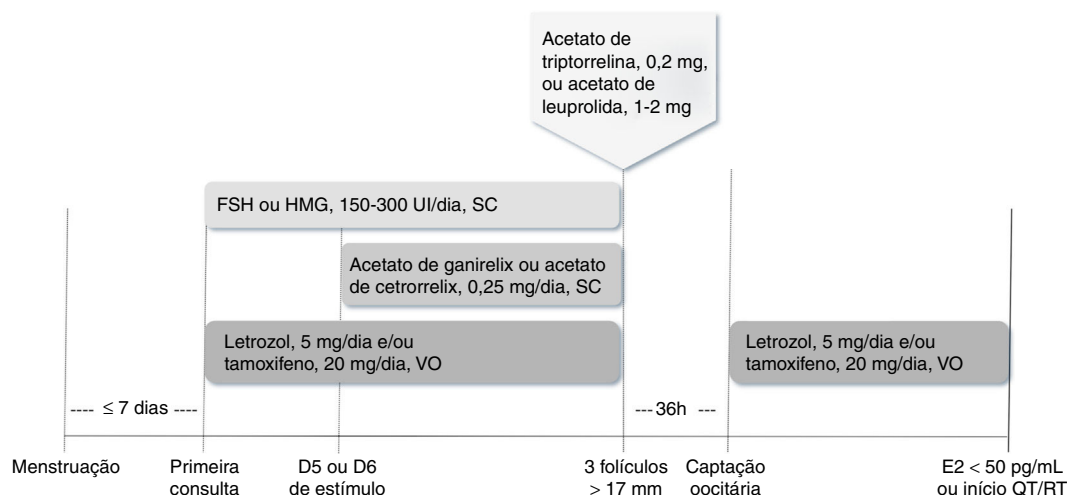


Figura 1 – Inicia-se a estimulação ovariana preferencialmente até o quinto dia do ciclo menstrual com FSH ou HMG, associado ao letrozol e/ou ao tamoxifeno. Inicia-se o antagonista do GnRH (acetato de cetorrelis ou acetato de ganirelix) no quinto ou sexto dia de estimulação, independentemente da avaliação folicular. Quando pelo menos três folículos estiverem com diâmetro > 17 mm, suspendem-se medicamentos e procede-se ao trigger com agonista do GnRH (acetato de triptorrelina ou acetato de leuprolida). A captação oocitária deve ser feita 36 horas depois, reinicia-se proteção com letrozol e/ou tamoxifeno até níveis séricos de estradiol < 50 pg/mL ou início da quimioterapia ou radioterapia.

maturidade folicular final (*trigger*) com o análogo agonista do GnRH, na intenção de minimizar os riscos de síndrome de hiperestimulação ovariana.^{18,20,24-26}

Embora não se tenha certeza sobre o real benefício, qualquer protocolo que impeça a interferência da elevação estrogênica sobre o comportamento do tumor será considerado ideal.²⁷ Para isso, duas são as estratégias possíveis: bloqueio da conversão de androgênios a estrogênios pela aromatase ou bloqueio dos receptores estrogênicos em tecidos-alvo.

Vários estudos têm documentado o uso do letrozol,²⁸ inibidor da enzima aromatase, e do tamoxifeno,^{29,30} modulador seletivo do receptor estrogênico, associados às gonadotrofinas comumente usadas para estimulação ovariana, com resultados satisfatórios e sem piora do prognóstico ou aumento aparente da recorrência do câncer em curto prazo. As drogas coadjuvantes podem ser usadas simultaneamente na presença de receptores estrogênicos positivos à imunohistoquímica do tumor.^{25,31}

Quando a mulher encontra-se na fase folicular inicial

Inicia-se a estimulação ovariana preferencialmente até o quinto dia do ciclo menstrual ou, opcionalmente, depois do quinto dia, desde que não exista dominância folicular à ultrassonografia (folículo com diâmetro médio > 10 mm). As doses recomendadas de FSH ou HMG variam entre 150 UI/dia a 300 UI/dia e dependerão do protocolo estabelecido pelo serviço. Cavagna et al. (2013)²⁵ sugerem que a dose de gonadotrofina seja definida pela contagem de folículos antrais (CFA), a saber: CFA > 15 folículos = FSH ou HMG 150 UI/dia; CFA entre 10 e 15 folículos = FSH 225 UI/dia; e CFA < 10 folículos = FSH ou

HMG 300 UI/dia. Os mesmos autores recomendam adição de letrozol, na dose diária de 5 mg, iniciado juntamente com a gonadotrofina, independentemente da presença de receptores estrogênicos. O primeiro controle ultrassonográfico deve ser feito no sexto dia de estimulação ovariana.²⁵

Há duas maneiras de se fazer o bloqueio hipofisário. No regime fixo, inicia-se o análogo antagonista do GnRH (acetato de cetorrelis ou acetato de ganirelix, 0,25 mg/dia, via subcutânea) no quinto ou sexto dia de estimulação, independentemente da avaliação do crescimento folicular (fig. 1). No regime flexível, o análogo antagonista do GnRH deve ser introduzido quando o primeiro folículo dominante atingir diâmetro médio ≥ 14 mm (fig. 2).³²

Quando pelo menos três folículos monitorados atingem diâmetro médio > 17 mm, suspendem-se todos os medicamentos e procede-se ao *trigger* pela administração de um agonista do GnRH (acetato de triptorrelina, 0,2 mg, ou acetato de leuprolida, 1 a 2 mg, dose única, subcutânea).^{24,32,33} A aspiração folicular para captação oocitária deverá acontecer cerca de 36 horas após a administração do agonista.^{25,32}

Embora não exista ainda um posicionamento claro na literatura, letrozol ou tamoxifeno devem ser reiniciados logo depois da aspiração folicular e sugere-se que sejam continuados até que os níveis séricos de estradiol sejam < 50 pg/mL²⁸ ou que se dê início ao tratamento antineoplásico.²⁹

Quando a mulher encontra-se na fase folicular tardia

Define-se como fase folicular tardia qualquer momento após o sétimo dia do ciclo menstrual com folículo dominante de diâmetro > 10-13 mm e níveis plasmáticos de progesterona < 2 ng/mL.^{21,25,34} Como o tempo para início da quimioterapia

Protocolo de início em fase folicular precoce, regime flexível

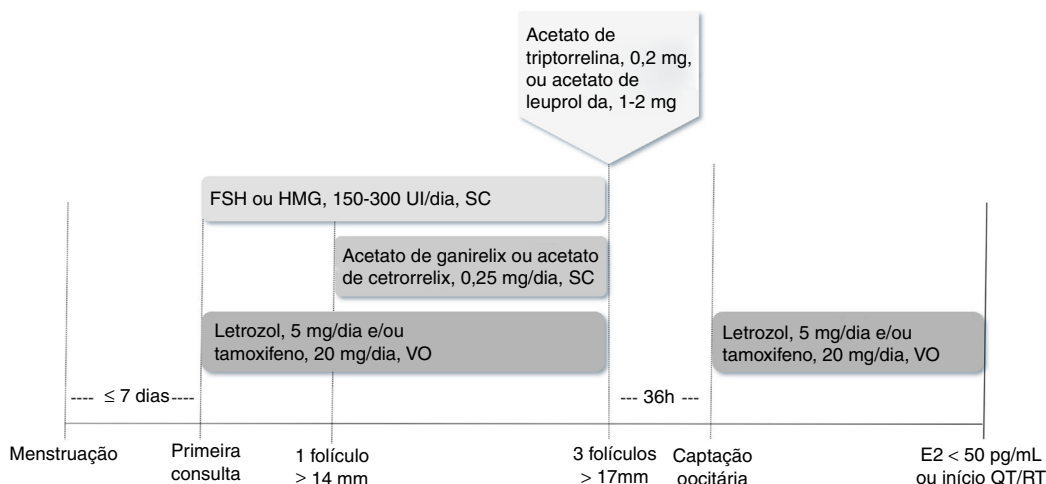


Figura 2 – Inicia-se a estimulação ovariana preferencialmente até o quinto dia do ciclo menstrual com FSH ou HMG, associado ao letrozol e/ou ao tamoxifeno. Inicia-se o antagonista do GnRH (acetato de cetrorelix ou acetato de ganirelix) quando o folículo dominante atingir diâmetro ≥ 14 mm. Quando pelo menos três folículos atingem diâmetro > 17 mm, suspendem-se medicamentos e procede-se ao *trigger* com agonista do GnRH (acetato de triptorelina ou acetato de leuprolida). A captação oocitária deve ser feita 36 horas depois, reinicia-se proteção com letrozol e/ou tamoxifeno até níveis séricos de estradiol < 50 pg/mL ou início da quimioterapia ou radioterapia.

normalmente é escasso, o folículo dominante pode ser desconsiderado. Nesses casos, iniciam-se simultaneamente a estimulação ovariana com FSH ou HMG em doses entre 150 UI/dia e 300 UI/dia, o antagonista do GnRH e o letrozol ou o tamoxifeno. Quando pelo menos três folículos dominantes atingem diâmetro médio > 17 mm, suspendem-se todos os medicamentos em uso e procede-se ao *trigger* com análogo agonista, programa-se a captação oocitária para que aconteça

36 horas depois.^{25,26,31,32} A proteção com letrozol e/ou tamoxifeno deve ser reiniciada logo depois da aspiração folicular e mantida até que os níveis séricos de estradiol sejam < 50 pg/mL²⁸ ou que se inicie o tratamento antineoplásico (fig. 3).²⁹

Quando o tempo é favorável, pode-se estimular o crescimento do folículo existente com FSH ou HMG em doses de 75 UI/dia juntamente com o antagonista do GnRH e uma droga coadjuvante (letrozol e/ou tamoxifeno), até que ele atinja

Protocolo de início em fase folicular tardia, com dominância

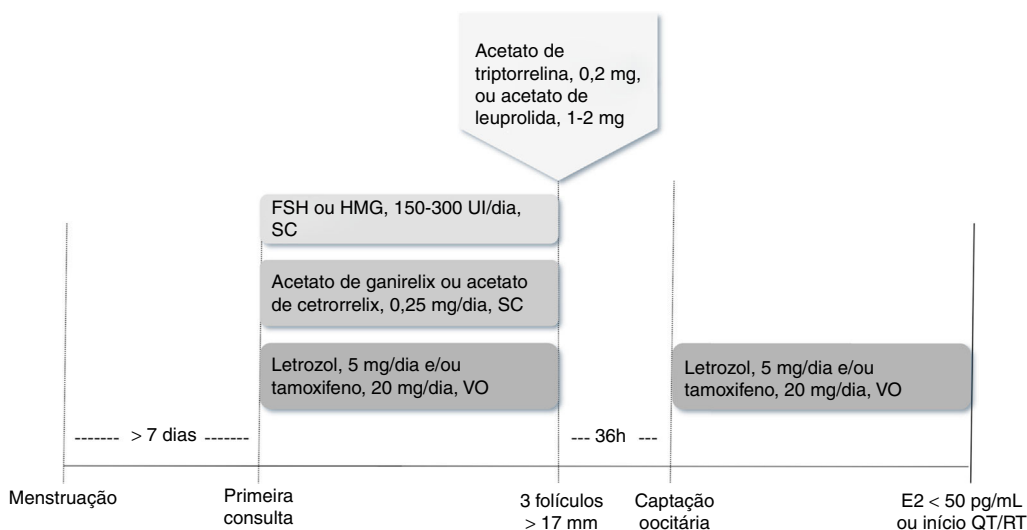


Figura 3 – Inicia-se simultaneamente a estimulação ovariana com FSH ou HMG, o antagonista do GnRH (acetato de ganirelix ou cetrorelix) e o letrozol, e/ou o tamoxifeno. Quando pelo menos três folículos estiverem com diâmetro > 17 mm, suspendem-se medicamentos e procede-se ao *trigger* com análogo agonista (acetato de triptorelina ou acetato de leuprolida). A captação oocitária deve ser feita 36 horas depois, reinicia-se a proteção com letrozol e/ou tamoxifeno até níveis séricos de estradiol < 50 pg/mL ou início da quimioterapia ou radioterapia.

Protocolo de início em fase lútea

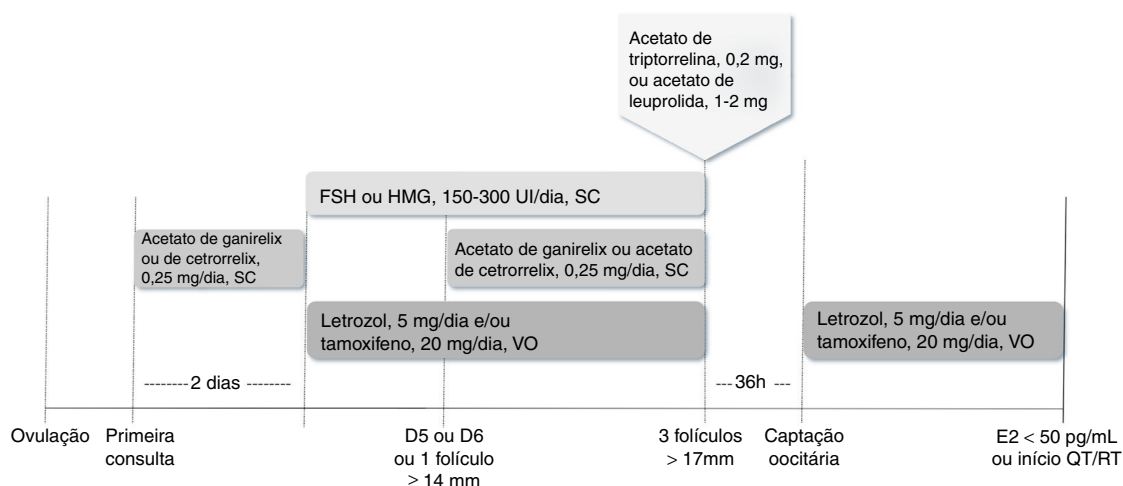


Figura 4 – Administra-se antagonista do GnRH por dois dias, período depois do qual se procede à estimulação com FSH ou HMG em doses entre 150 UI/dia e 300 UI/dia, associado a letrozol e/ou tamoxifeno. O antagonista pode ser reintroduzido em regime fixo ou flexível. Quando pelo menos três folículos estiverem com diâmetro > 17 mm, suspendem-se medicamentos e procede-se ao trigger com análogo agonista (acetato de triptorelina ou acetato de leuprolida). A captação oocitária deve ser feita 36 horas depois, reinicia-se proteção com letrozol e/ou tamoxifeno até níveis séricos de estradiol < 50 pg/mL ou início da quimioterapia ou radioterapia.

diâmetro médio > 17 mm, quando se deve proceder ao trigger com agonista do GnRH. Passadas 36 horas, procede-se à aspiração desse folículo para captação e criopreservação oocitária. Em seguida, mantém-se apenas o antagonista por dois a três dias para luteólise. Depois de dois a três dias do bloqueio hipofisário exclusivo, sem que se suspenda o antagonista, inicia-se estimulação ovariana e seguem-se as diretrizes acima mencionadas.^{25,26,31,32}

Quando a mulher encontra-se na fase lútea

Quando a estimulação ovariana inicia-se na fase lútea, administra-se o antagonista do GnRH por dois dias, período depois do qual se procede à estimulação com FSH ou HMG em doses entre 150 UI/dia e 300 UI/dia, associado ao letrozol e/ou tamoxifeno. O antagonista deve ser reintroduzido quando o primeiro folículo dominante atingir diâmetro médio > 13 mm ou em regime fixo e são mantidos os medicamentos em uso concomitante até o dia do trigger, nos moldes anteriormente (fig. 4).^{23,25}

Há na literatura relato de início concomitante de todas as drogas no primeiro dia de tratamento.^{23,35} Assim, pode-se opcionalmente iniciar imediatamente a estimulação com FSH ou HMG em doses entre 150 UI/dia e 300 UI/dia, juntamente com o antagonista do GnRH e letrozol e/ou tamoxifeno, que devem ser usados concomitantemente até o dia do trigger, nos moldes anteriores.

Por fim, como opção mais conservadora, Humaidan et al. (2005)³⁶ descreveram protocolo com luteólise induzida, pelo qual se administra o antagonista do GnRH em dose única na fase lútea (acetato de cetrorelix 3 mg, indisponível no Brasil), que leva a paciente à menstruação em dois a quatro dias. A vantagem reside na antecipação do fluxo menstrual para

início breve do estímulo gonadotrófico nos moldes acima mencionados para a fase folicular inicial.³⁶

Preservação da fertilidade em mulheres que já tenham recebido tratamento antineoplásico

A estimulação ovariana depois de a mulher ter sido submetida a tratamento antineoplásico resulta em números reduzidos de oócitos, além de existir efeito deletério sobre a qualidade de gametas e embriões gerados a partir deles. Dessa forma, não há respaldo para preservação de gametas de mulheres que já tenham recebido tratamento antineoplásico e a prática não é recomendada.³⁷

Indução da ovulação em pacientes com tumor estrogênio-independente

Os protocolos descritos aplicam-se igualmente à indução da ovulação em mulheres portadoras de tumor estrogênio-independente, torna-se facultativo o uso das drogas promotoras (letrozol e tamoxifeno), a depender das condutas protocoladas em cada serviço.

Preservação da fertilidade em pacientes não oncológicas

A preservação da fertilidade também surge como opção para mulheres em situação não oncológica, como na motivação social, quando desejam adiar a procriação, quando portadoras de doenças não neoplásicas cujos tratamentos possam agredir irreversivelmente os ovários, como em doenças autoimunes e hematológicas,³⁸ nas portadoras de doenças progressivas,

como a endometriose,³⁹ ou em doenças que impliquem na necessidade de extirpação das gônadas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (Inca). Coordenação Geral de Ações Estratégicas. In: Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2014: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2013.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. (editors). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponível em: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/. Acesso em 15 de setembro de 2015.
3. Henderson TO, Friedman DL, Meadows AT. Childhood cancer survivors: transition to adult-focused risk-based care. *Pediatrics*. 2010;126(1):129-36.
4. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJK, Curtin SC. Births: Preliminary Data for 2013. National Vital Statistics Reports. 2014;63(2). Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63.02.pdf>. Acesso em 15 de setembro de 2015.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise da Situação de Saúde. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC. Nascidos Vivos Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. Acesso em 15 de setembro de 2015.
6. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas*. 2012;73(3):191-6.
7. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, ESMO Guidelines Working Group. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v266-73.
8. Carvalho BR. Oncofertilidade: bases para a reflexão bioética. *Reprod Clim*. 2015;30(3):132-9.
9. Carvalho BR, Rodrigues JK, Campos JR, Marinho RM, Caetano JPJ, Rosa-e-Silva ACJS. Visão geral sobre preservação da fertilidade feminina depois do câncer. *Reprod Clim*. 2014;29(3):123-9.
10. Woodruff TK. The emergence of a new interdisciplinary: oncofertility. *Cancer Treat Res*. 2007;138:3-11.
11. Michelmann HW, Nayudu P. Cryopreservation of human embryos. *Cell Tissue Bank*. 2006;7(2):135-41.
12. Check JH, Choe JK, Brasile D, Cohen R, Horwath D. Comparison of pregnancy rates following frozen embryo transfer according to the reason for freezing: risk of ovarian hyperstimulation vs inadequate endometrial thickness. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2012;39:434-5.
13. Edgar DH, Bourne H, Speirs AL, McBain JC. A quantitative analysis of the impact of cryopreservation on the implantation potential of human early cleavage stage embryos. *Hum Reprod*. 2000;15:175-9.
14. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013;31:2500-10.
15. Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohí J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril*. 2013;99(6):1485-95.
16. Carvalho BR. Preservação da fertilidade mulheres com câncer: o que é preciso saber? *Femina*. 2014;42(letter):243-5.
17. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão de literatura). *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(4):377-88.
18. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1476-84.
19. Friedler S, Koc O, Gidon 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;97(1):125-33.
20. Moria A, Das M, Shehata F, Holzer H, Son WY, Tulandi T. Ovarian reserve and oocyte maturity in women with malignancy undergoing in vitro maturation treatment. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1621-3.
21. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1673-80.
22. Sönmezer M, Turkcuoglu I, Coskun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2125.e9-11.
23. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1360-5.
24. Nayak SR, Wakim AN. Random-start gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist-treated cycles with GnRH agonist trigger for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2011;96(1):e51-4.
25. Cavagna M, Dzik A, Donadio N, Silva PT, Saldanha FL, Gebrim LH. Protocolos de estimulação ovariana controlada para criopreservação de oócitos em pacientes com câncer de mama. *Reprod Clim*. 2013;28(2):86-8.
26. Marinho RM, Amaral MC, Caetano JPJ. Indução da ovulação em pacientes oncológicos. In: Marinho RM, Rosa e Silva ACJS, Caetano JPJ, Rodrigues JK, editors. Preservação da fertilidade. Medbook: Rio de Janeiro; 2015. p. 145-7.
27. Dahhan T, Balkenende E, van Wely M, Linn S, Goddijn M. Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD010240.
28. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safo B, Cil A, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):3885-90.
29. Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, 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;102(2):488-95.
30. Franco JG Jr, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Baruffi R, Cavagna M. Adjuvant therapy with GnRH agonists/tamoxifen in breast cancer should be a good council for patients with hormone receptor-positive tumours and wish to preserve fertility. *Med Hypotheses*. 2012;78(4):442-5.
31. Cavagna M, Dzik A, Donadio NF, Freitas GC, Cavagna F, Gebrim LH. A novel protocol of ovarian stimulation for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril*. 2012;98:S120-1.
32. Silva AA, Carvalho BR. Técnicas de reprodução assistida de alta complexidade. In: Primo WQSP, Correa FJS, editors. Manual de Ginecologia da Sociedade de Ginecologia e Obstetrícia de Brasília. Brasília: Livre Expressão; 2011. p. 197-212.
33. Kummer NE, Feinn RS, Griffin DW, Nulsen JC, Benadiva CA, Engmann LL. Predicting successful induction of oocyte

- maturation after gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger. *Hum Reprod.* 2013;28(1):152–9.
34. 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;23(16):3858–9.
35. Bedoschi GM, Albuquerque FO, Ferriani RA, Navarro PA. Ovarian stimulation during the luteal phase for fertility preservation of cancer patients: case reports and review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* 2010;2(8):491–4.
36. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Hald F, Agerholm I, Blaabjerg J, et al. Reproductive outcome using a GnRH antagonist (cetrorelix) for luteolysis and follicular synchronization in poor responder IVF/ICSI patients treated with a flexible GnRH antagonist protocol. *Reprod Biomed Online.* 2005;11(6):679–764.
37. Koch J, Ledger W. Ovarian stimulation protocols for onco-fertility patients. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(2):203–6.
38. Marder W, Fisseha S, Ganer MA, Somers EC. Ovarian Damage During chemotherapy in Autoimmune Diseases: Broad Health Implications beyond Fertility. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2012;(6):9–18.
39. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, et al. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod.* 2015;30(6):1280–6.