



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Susana Patrícia Ferreira Lopes

Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos

Maio, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Susana Patrícia Ferreira Lopes
Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia/Obstetrícia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Dra. Florbela Teixeira Gomes

Revista:

Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

Maio, 2010

FMUP

Eu, Susana Patrícia Ferreira Lopes, abaixo assinado, nº mecanográfico 04080151,
aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do
Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão,
assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as
frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou
redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/4/2010

Assinatura: Susana Lopes

Nome: Susana Patrícia Ferreira Lopes

Endereço electrónico: m04151@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos

Nome completo do Orientador:

Florbela Teixeira Gomes

Nome completo do Co-Orientador:

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Ginecologia e Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15/4/2010

Assinatura: Susana Lopes

Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos

Fertility Preservation in Oncologic Patients

Susana Lopes¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo:

O progresso alcançado nas taxas de cura e sobrevida dos doentes oncológicos elevou a importância de se investir no aumento da qualidade de vida destes doentes, nomeadamente na preservação da sua fertilidade. Os tratamentos anti-neoplásicos incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia e todos poderão afectar a função ovárica e/ou uterina, com indução de infertilidade temporária ou definitiva. Nas últimas décadas, tem-se assistido a avanços notáveis no campo da preservação da fertilidade, com o surgimento de um número crescente de técnicas. Tais técnicas podem ser divididas em cirúrgicas, farmacológicas ou técnicas de criopreservação/procriação medicamente assistida, podendo ser aplicadas isoladamente ou em combinação, de modo a aumentar a taxa de sucesso. A escolha da técnica mais apropriada é feita com base em diversos factores, como a idade da doente, existência de companheiro do sexo masculino, tipo de neoplasia e tratamento anti-neoplásico e tempo disponível antes do início do tratamento. Na presente monografia, são revistos os principais efeitos dos tratamentos anti-neoplásicos sobre a fertilidade feminina, bem como as técnicas de preservação da fertilidade em uso clínico e em fase experimental.

Palavras-Chave: cancro, infertilidade, preservação da fertilidade, sexo feminino.

Abstract:

The recent progress in the cure and survival rates in cancer patients showed the importance of investing in the life quality of such patients, namely their fertility preservation. Cancer treatments include surgery, radiotherapy and chemotherapy, and all of them can cause infertility in a temporary or definitive way. In the last decades, there have been remarkable advances in fertility preservation field, with a growing number of techniques being proposed. Such techniques can be classified in surgical, pharmacological and cryopreservation/assisted reproduction and they can be used individually or combined, in order to improve success rates. The choice of the most suitable technique for each patient is based on several factors such as age, presence of a male partner, type of cancer and cancer treatment and also available time before cancer treatment. This work is a review on the major effects of cancer treatments in female fertility as well as on the fertility preservation techniques currently used and on experimental stage.

Key-Words: cancer, infertility, fertility preservation, female.

Índice

1.Introdução	4
2.Metodologia	5
3.Tratamentos Anti-Neoplásicos e Infertilidade.....	5
3.1.Cirurgia.....	5
3.2.Radioterapia.....	6
3.3.Quimioterapia.....	7

4.Técnicas de Preservação da Fertilidade.....	8
4.1.Técnicas Cirúrgicas.....	9
<i>Cirurgia Conservadora</i>	<i>9</i>
<i>Transposição Ovárica.....</i>	<i>11</i>
<i>Transplante de Útero.....</i>	<i>12</i>
4.2.Técnicas Farmacológicas.....	13
<i>Hormonoterapia.....</i>	<i>13</i>
<i>Anti-Oxidantes.....</i>	<i>13</i>
<i>Análogos GnRH.....</i>	<i>13</i>
<i>Inibidores da Apoptose</i>	<i>15</i>
4.3.Técnicas de Criopreservação e PMA.....	15
<i>Criopreservação de Embriões</i>	<i>15</i>
<i>Criopreservação de Ovócitos</i>	<i>16</i>
<i>Criopreservação de Tecido Ovárico.....</i>	<i>18</i>
4.4.Outros Métodos.....	21
5.Quando Engravidar?.....	22
6.Conclusão.....	22
7.Agradecimentos.....	23
8.Bibliografia.....	23
9.Apêndice.....	28

Lista de Abreviaturas

FIV – Fertilização *In Vitro*

FOP – Falência Ovárica Prematura

GnRH – Hormona Libertadora de Godadotrofinas

ISCI – Microinjecção Intracitoplasmática de Espermatozóide

MIV – Maturação *In Vitro*

PMA – Procriação Medicamente Assistida

TR – Traquelectomia Radical

1.Introdução

A preservação da fertilidade nos doentes oncológicos tornou-se um assunto fulcral nos dias de hoje. Por um lado, nas últimas décadas os avanços notáveis nas taxas de cura e sobrevida dos doentes oncológicos permitiram que mais doentes alcançassem a idade reprodutiva, evidenciando a importância de se investir na sua qualidade de vida^{1,2,3,4}. Por outro lado, o facto de cerca de 8% dos cancros afectar mulheres com menos de 40 anos, aliado à tendência crescente de adiar a maternidade para idades mais tardias, faz aumentar o número de mulheres submetidas a tratamentos oncológicos que desejam preservar a fertilidade^{1,5}.

Os vários tratamentos anti-neoplásicos afectam a função ovárica parcial ou definitivamente, podendo originar menopausa precoce, com todos os riscos inerentes, nomeadamente infertilidade^{2,6}. Várias doenças não neoplásicas, como as hematológicas ou auto-imunes, estão a ser tratadas eficazmente com radioterapia ou quimioterapia, pelo que o

desenvolvimento de técnicas de preservação da fertilidade pode, também, beneficiar estes doentes^{5,7,8}.

Este trabalho tem como objectivos evidenciar os efeitos dos diferentes tratamentos anti-neoplásicos na fertilidade feminina e rever os métodos de preservação da fertilidade actuais e aqueles ainda experimentais.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa na *PubMed* utilizando os termos “*fertility preservation*” *AND cancer*, limitando os resultados aos termos presentes no título e/ou no resumo, às línguas inglesa, francesa, espanhola ou portuguesa e aos artigos publicados nos últimos três anos. Obtiveram-se, assim, 135 artigos, nos quais se leram os resumos. Após aplicação dos critérios de inclusão (sexo feminino, efeitos do tratamento do cancro na fertilidade e técnicas de preservação da fertilidade em uso ou experimentais), foram seleccionados 34 resumos, dos quais se obtiveram 30 artigos integrais. De seguida, foram incluídos mais 17 artigos referenciados que se mostravam relevantes.

3. Tratamentos Anti-Neoplásicos e Infertilidade

Os tratamentos anti-neoplásicos incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Todos poderão causar infertilidade, quer por remoção dos órgãos reprodutores ou por provocarem Falência Ovária Prematura (FOP) - amenorreia hipergonadotrófica antes dos 40 anos^{2,5}. Para além destes efeitos, quando ocorre gravidez, há um aumento do risco de complicações, como abortamentos, parto pré-termo ou baixo peso ao nascimento².

3.1. Cirurgia

A cirurgia é o método de primeira linha no tratamento dos cânceros ginecológicos e geralmente consiste em histerectomia e/ou ooforectomia^{6,9}. Por exemplo, perante uma neoplasia do colo uterino, aplica-se frequentemente a histerectomia total associada a linfadenectomia pélvica ou a radio ou quimioterapia adjuvantes, o que inviabiliza a fertilidade¹⁰. A histerectomia total associada a salpingooforectomia é, também, o tratamento padrão no cancro do endométrio, bem como em muitos casos de cancro ovárico^{6,11,12,13,14}.

3.2.Radioterapia

A radioterapia craniana usada no tratamento de tumores cerebrais pode originar hipogonadismo hipogonadotrófico, devido à sua acção sobre o hipotálamo e hipófise, levando a amenorreia e infertilidade^{5,15,16}. Constine e col. verificaram que, após um seguimento de 7 anos, 70% das mulheres sujeitas a radiação craniana na pós-puberdade desenvolveram oligomenorreia e 50% apresentavam baixas concentrações séricas de estradiol¹⁶. As doentes pré-pubertárias expostas a irradiação craniana são capazes de alcançar a menarca e o desenvolvimento adulto, apesar de apresentarem um maior risco de FOP e abortamentos^{15,16}.

A radiação ionizante exerce efeitos adversos reconhecidos sobre os ovários, podendo causar FOP e infertilidade permanente¹⁷. O mecanismo poderá envolver lesão directa do ADN e fenómenos apoptóticos, com atrofia e diminuição da reserva folicular, sendo os folículos ováricos mais radiosensíveis durante a fase proliferativa do ciclo menstrual¹⁵. A idade de exposição, a dose e o campo de radiação influenciam os efeitos da radioterapia sobre os ovários⁵. Mulheres com menos de 40 anos são menos sensíveis à radiação relativamente às mulheres mais velhas, necessitando de doses mais elevadas para que ocorra falência ovárica, provavelmente devido à sua maior reserva folicular^{5,15}. Contudo, a grande variabilidade individual da reserva folicular ovárica no início do tratamento poderá explicar as diferenças no surgimento de FOP em doentes tratadas com a mesma idade¹⁵. Os efeitos são dose-dependentes, com doses menores a preservarem mais folículos intactos e uma dose única de radiação a ser mais lesiva que doses fraccionadas^{3,5,15}. Relativamente ao campo de radiação, a irradiação

corporal total prévia ao transplante de células hematopoiéticas tem repercussões devastadoras sobre a função ovárica, com risco de FOP e falência ovárica aguda – perda de função durante ou pouco tempo após o tratamento^{5,8}. Importa ter em consideração que novas técnicas de radioterapia, como a de intensidade modulada e a radioterapia de prótons, poderão poupar significativamente os ovários da radiação, sendo necessários novos estudos que confirmem tal vantagem¹⁵.

O útero é, também, extremamente vulnerável à radiação, sofrendo alterações irreversíveis na sua musculatura e irrigação, bem como hipoproliferação endometrial hormono-resistente^{5,8,17}. Alguns autores sugerem que o útero pré-pubertário será mais vulnerável à radiação relativamente ao útero adulto ou pós-pubertário^{15,17}. As alterações uterinas pós-radiação aumentam o risco de complicações obstétricas, incluindo abortamentos, ruptura uterina, parto pré-termo, restrição de crescimento intra-uterino, baixo peso ao nascimento e anomalias placentares (placenta *percreta* ou *acreta*)^{5,15,17,18}. Estas complicações obstétricas são tão mais frequentes quanto mais precoce a gravidez após o fim da radioterapia^{5,18}.

3.3.Quimioterapia

Os agentes quimioterapêuticos cessam o processo vital das células, interrompendo o ciclo de proliferação celular, podendo, também originar FOP e infertilidade^{5,19}. Frequentemente, estes fármacos são usados em combinação, aumentando a sua eficácia, mas, também, os seus efeitos adversos, com dificuldade na atribuição de um efeito adverso a um fármaco específico^{5,8,20}.

Os efeitos da quimioterapia sobre a fertilidade dependem da idade da doente, do tipo de agentes e da dose e protocolo empregues^{5,8,21}. Assim, nas mulheres mais velhas, assiste-se a uma maior prevalência de FOP e infertilidade permanente, o que, à imagem do referido anteriormente, estará associado à sua menor reserva folicular⁵. O conhecimento do risco de gonadotoxicidade de cada agente é fundamental, sendo que os agentes alquilantes são os fármacos associados a maior taxa de FOP^{8,21} (quadro I). Os efeitos adversos mencionados são

dose-dependentes, com doses mais altas ou tratamentos mais prolongados associados a maior risco de FOP^{15,21}.

Os efeitos da quimioterapia sobre o útero são bastante menos conhecidos. Contudo, verificou-se uma taxa relativamente aumentada de abortamentos espontâneos e baixo peso ao nascimento em doentes previamente expostas a agentes quimioterapêuticos, nomeadamente os não-alquilantes, possivelmente associada a alterações persistentes da membrana basal do endométrio¹⁷. Contudo, outros estudos não demonstraram aumentos significativos de complicações obstétricas em doentes tratadas exclusivamente com quimioterapia¹⁷.

Os potenciais efeitos do processo neoplásico sobre a fertilidade permanecem desconhecidos. O emagrecimento frequentemente associado às neoplasias poderá acarretar disfunção hipotalâmica com diminuição dos níveis de gonadotrofinas²². Alguns autores sugerem que as doentes oncológicas respondem pior à estimulação ovárica devido a um estado tipicamente catabólico associado a um aumento das hormonas de stress, necessitando de maiores doses de gonadotrofinas durante mais tempo, com menores taxas de fertilização²². Contudo, Knopman e col. não encontraram diferenças no número de ovócitos colhidos em doentes com e sem neoplasia, sugerindo que a reserva ovárica não será influenciada pelo estado neoplásico²³.

4. Técnicas de Preservação da Fertilidade

As técnicas para preservação da fertilidade podem ser aplicadas antes ou durante o tratamento anti-neoplásico e variam entre métodos cirúrgicos, farmacológicos e métodos de criopreservação/procriação medicamente assistida (PMA). Na base da escolha do método estão inúmeros factores, nomeadamente a idade da doente, existência de companheiro masculino, tipo de neoplasia, tipo e dose de radio e quimioterapia ou o tempo disponível antes do início do

tratamento^{2,5,21}. As técnicas podem ser aplicadas isoladamente ou em combinação, sendo que esta segunda opção poderá aumentar a probabilidade de gravidez^{3,24,25}.

4.1.Técnicas Cirúrgicas

Cirurgia Conservadora

No contexto da cirurgia ginecológica, define-se cirurgia conservadora como aquela em que se preserva pelo menos o corpo uterino e um ovário ou parte dele⁹. Para que tais cirurgias sejam possíveis, é fundamental o rastreio e diagnóstico precoce das neoplasias ginecológicas⁹.

Cerca de 40% dos carcinomas do colo uterino são diagnosticados em mulheres com idade inferior a 45 anos¹⁰. A conização é uma técnica cirúrgica comum no tratamento do carcinoma micro-invasor do colo uterino no estadio IA1 sem envolvimento vascular linfático⁹. Esta técnica apresenta bons resultados oncológicos e de fertilidade, apesar de associada a um risco aumentado de parto pré-termo e baixo peso ao nascimento⁹. Estima-se que cerca de 48% das doentes com menos de 40 anos com carcinoma do colo no estadio I possam ser tratadas conservadoramente com Traquelectomia Radical (TR)¹⁰. Esta técnica consiste na ressecção do colo uterino e paramétrio envolvente inferiormente ao istmo e da porção superior da vagina, por via vaginal ou abdominal, com posterior anastomose entre o corpo uterino e a vagina, com ou sem ciclorrafia^{9,10,26}. A cirurgia é acompanhada por linfadenectomia pélvica laparoscópica, a qual deverá ser realizada num primeiro tempo cirúrgico^{9,26}. Antes de se considerar a TR, impõe-se a reavaliação da neoplasia, verificando o grau histológico, profundidade de invasão, tamanho, localização exacta e presença de invasão vascular linfática^{10,26}. Serão, então, candidatos à cirurgia carcinomas epidermóide, adenoescamoso ou adenocarcinoma menores que 2 cm, no estadio IA1 com invasão vascular linfática, IA2 ou IB1, limitados ao colo uterino e sem evidência de metastização ganglionar pélvica ou de infertilidade prévia^{9,10}. Existe controvérsia relativamente à idade ser critério de inclusão, dado que acima dos 40 anos há um risco independente de infertilidade¹⁰. Se intraoperatoriamente se verificar positividade dos gânglios

linfáticos pélvicos ou margens cirúrgicas insuficientes (<10mm), deve-se proceder a histerectomia total ou submeter a doente a radio ou quimioterapia adjuvantes^{9,10,26}. A quimioterapia neoadjuvante pode ser útil em tumores de maior dimensão (> 2cm), tornando-os elegíveis para TR ou conização^{9,26}. Com a TR observaram-se taxas de recorrência de cerca de 4% e de mortalidade de 3%, taxas essas coincidentes com as da histerectomia radical^{9,26}. Boss e col. analisaram os resultados obstétricos de doentes submetidas a TR: 70% das mulheres que tentaram engravidar conseguiram-no; destas, 29% tiveram abortamentos e 21% tiveram parto pré-termo, associado a ruptura prematura de membranas; os restantes 50% tiveram partos de termo²⁷. Esta técnica cirúrgica acarreta complicações perioperatórias, incluindo lesão vesical ou vascular e ruptura uterina, e complicações a longo prazo, como estenose cervical, dismenorria, menorragias, corrimento vaginal excessivo, amenorria e dispareunia^{10,26}.

Mazzon e col. propuseram uma técnica cirúrgica conservadora para o adenocarcinoma bem diferenciado do endométrio, neoplasia que em 5 a 30% dos casos é diagnosticada em mulheres menores de 40 anos^{6,11,28}. Estes autores procederam a ressecção histeroscópica da neoplasia seguida de hormonoterapia com acetato de megestrol por seis meses em seis doentes com adenocarcinoma do endométrio de estadio IA, grau 1. A ressecção incluiu três etapas, com ressecção primária da lesão tumoral, seguindo-se o endométrio circundante e, finalmente, o miométrio sob a lesão tumoral¹¹. Após um período médio de seguimento de 50 meses, nenhuma das doentes apresentou recorrência e assistiram-se a cinco nascimentos em quatro doentes, sem necessidade de PMA. A recessão histeroscópica é uma técnica segura, com taxa global de complicações de 3%, com 1% de perfurações uterinas¹¹. Após a gravidez, recomenda-se a histerectomia total profilática, dado que o risco de progressão da neoplasia após tratamento conservador é de 5 a 6%¹¹. Outra cirurgia, relativamente conservadora, possível para o carcinoma do endométrio é a histerectomia sem salpingo-ooforectomia bilateral⁶. Esta técnica permite a manutenção da função ovárica, evitando os efeitos adversos do hipostrogenismo, assim como permite a recolha de ovócitos para Fertilização *in Vitro* (FIV) ou criopreservação, com posterior utilização de “útero de aluguer”⁶. Contudo, com a preservação dos ovários, e

dado que os carcinomas do endométrio em mulheres jovens estão mais frequentemente associados a tumores hereditários, há o risco de não se diagnosticarem tumores ováricos primários ou metastáticos^{6,29}. Por outro lado, a manutenção da função ovárica poderá estimular um carcinoma do endométrio residual microscópico, com aumento do risco de recorrência⁶. Assim, a segurança desta técnica permanece incerta, pelo que a sua realização implica um seguimento rigoroso da doente, incluindo aconselhamento genético, se justificável⁶. Concluindo, antes de qualquer cirurgia conservadora no carcinoma do endométrio, é fundamental avaliar o grau e o tipo histológico do tumor por biópsia endometrial, assim como excluir a presença de doença abdomino-pélvica ou anexial oculta por técnicas imagiológicas ou laparoscopia exploradora^{9,28}.

O termo “cancro ovárico” engloba um conjunto de neoplasias com diferentes evoluções e prognósticos e que ocorrem em mulheres jovens em até cerca de 20% dos casos^{9,13}. As indicações para ooforectomia unilateral incluem tumores epiteliais invasores no estadio I, tumores com baixo potencial de malignidade (*borderline*), tumores de células germinativas e tumores estromais⁹. A cirurgia deverá ser preferencialmente realizada por laparoscopia, para diminuir o risco de aderências pélvicas e, se necessário, poder-se-á recorrer a quimioterapia adjuvante⁹. Permanece alguma discussão sobre a realização de histerectomia e ooforectomia contralateral após a gravidez, pelo possível risco de recidiva, principalmente se for um tumor hereditário^{9,13,30}. Alguns autores sugerem que um seguimento apertado trimestral no primeiro ano e depois bianual poderá ser uma alternativa aceitável²⁶.

Transposição Ovárica

A transposição dos ovários para fora da cavidade pélvica foi pela primeira vez descrita em 1958³¹ e pode ser aplicada em mulheres com tumores pélvicos sujeitos a radioterapia, permitindo uma protecção da função ovárica em cerca de 88% dos casos²⁵. Tais tumores incluem doença de Hodgkin nos gânglios pélvicos, carcinoma do colo uterino ou da vagina, carcinoma ano-rectal ou sarcomas de localização pélvica^{3,5,9,15,25}. Esta técnica pode ser

realizada por laparotomia, simultaneamente à cirurgia oncológica, ou, preferencialmente, por laparoscopia^{15,25}. O local de transposição vai depender do campo de irradiação planeado de acordo com o tipo de neoplasia^{9,15}. A transposição ovárica acarreta algumas complicações, tais como alteração do suprimento vascular ovárico, migração ovárica para a posição inicial, formação de cistos ováricos, enfarte das trompas e dor abdomino-pélvica crónica^{9,15,25}. Há, também, o risco de metastização ou recorrência nos ovários transpostos, pelo que esta técnica deverá ser limitada a doentes jovens, com tumores de pequenas dimensões e sem envolvimento loco-regional⁹.

Quando os ovários se encontram no campo de irradiação, outra opção válida é o uso de aventais protectores, os quais poderão diminuir os efeitos da radioterapia sobre a função ovárica e útero^{3,15}. Contudo, mesmo após transposição ovárica e protecção com avental, os ovários continuam a receber 8 a 15% da radiação, por transmissão através do avental^{3,15}.

Transplante de Útero

O transplante de útero poderá ser a última ou única opção para mulheres com infertilidade por factor uterino^{32,33}. Esta técnica poderá beneficiar não apenas mulheres hysterectomizadas no contexto de neoplasia ginecológica, como, também, por hemorragia maciça pós-parto ou endometriose, podendo, ainda, ser aplicada em mulheres com ausência congénita de útero, hipoplasia uterina ou aderências intra-uterinas³². Existem, já, relatos de transplantes uterinos de sucesso em várias espécies animais, com a gravidez a ocorrer em algumas delas^{32,33}. Relativamente aos possíveis efeitos adversos dos agentes imunossupressores sobre o feto, desde 1954 ocorreram mais de 15000 nascimentos de mães transplantadas de outros órgãos, com evidências a apoiar a segurança de vários regimes imunossupressores³².

O primeiro caso de transplante uterino humano foi descrito em 2000 e envolveu uma dadora de 46 anos e uma receptora de 26 anos hysterectomizada por hemorragia pós-parto³³. O útero respondeu ao tratamento com estrogénios e progesterona com proliferação endometrial, mas ao 99º dia pós-transplante ocorreu trombose vascular aguda com necrose

uterina e remoção do órgão. A trombose vascular foi explicada pelo suporte estrutural uterino insuficiente, com aumento da tensão e torção.

4.2.Técnicas Farmacológicas

Hormonoterapia

A hormonoterapia pode substituir o tratamento cirúrgico do adenocarcinoma do endométrio em estadio IA, grau I^{21,34}. A utilização de agentes progestativos está associada a boas taxas de sucesso, mas mesmo nas doentes que respondem ao tratamento assiste-se a cerca de 50% de recorrências^{6,28,29}. A utilização de progestativos orais poderá ser aplicada em carcinomas do endométrio bem diferenciados confinados ao útero e na ausência de infertilidade prévia^{29,35}. Os progestativos mais frequentemente utilizados incluem o acetato de megestrol e o acetato de medroxiprogesterona²⁸. Os dispositivos intra-uterinos com levonorgestrel podem ser utilizados em combinação com os progestativos orais, podendo em alguns casos reverter o carcinoma do endométrio em estágio I, grau I³⁵. Contudo, permanece incerta a sua eficácia isolada.

Anti-Oxidantes

Os agentes anti-oxidantes, nomeadamente pentoxifilina ou tocoferol (vitamina E), foram propostos como capazes de auxiliar o restabelecimento da função uterina após tratamento anti-neoplásico¹⁷. Estes agentes foram associados a um aumento da espessura endometrial e das dimensões e vascularização uterinas e a diminuição da fibrose subepitelial, bem como a um aumento da resposta endometrial aos esteróides ovários¹⁷.

Análogos da Hormona Libertadora de Gonadotrofinas (GnRH)

Os agonistas da GnRH actuam no eixo hipotálamo-hipófise inibindo a libertação de gonadotrofinas, com manutenção do desenvolvimento folicular em fase quiescente^{5,7,24}. O seu mecanismo de acção continua por esclarecer, podendo envolver efeitos indirectos pela supressão de gonadotrofinas ou directos em receptores ovários^{5,24,36}. A

administração de agonistas da GnRH, triptoterina ou goserelina, deverá ter início 10 dias antes do início da quimioterapia, devido à *up-regulation* dos receptores que inicialmente ocorre e que provoca estimulação ovárica indesejada, devendo ser mantida em injeções mensais até pelo menos duas semanas após o fim da quimioterapia^{5,7}. Ensaio realizado em animais e em humanos revelaram resultados controversos relativamente à eficácia deste método, estando actualmente em curso vários estudos randomizados para uma melhor avaliação^{5,36}.

Estes fármacos acarretam várias desvantagens e riscos, como o custo elevado e a indução de sintomas de hipoestrogenismo, como a perda de massa óssea⁵. Continua, também, por excluir o possível risco de diminuição da eficácia da quimioterapia no órgão alvo⁵.

Os antagonistas da GnRH são capazes de suprimir os níveis de gonadotrofinas imediatamente após a sua administração, pelo que foi sugerida a sua utilização de modo a evitar o período de 7 a 14 dias necessário com os agonistas^{24,36}. Estudos em animais chegaram a resultados contraditórios acerca da capacidade dos antagonistas da GnRH em diminuir a lesão folicular induzida pela quimioterapia³⁶. Mardesic e col. combinaram a utilização de agonistas e antagonistas da GnRH para atingir uma dessensibilização mais rápida dos receptores, obtendo uma supressão da secreção de gonadotrofinas mais duradoura em 96 horas de tratamento, permitindo o início da quimioterapia sem maior atraso³⁷.

Dado que a utilização dos análogos da GnRH está, ainda, em fase experimental, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica alerta para a ausência de evidência suficiente relativamente à segurança e eficácia deste método na preservação da fertilidade feminina³⁸.

Inibidores da Apoptose

A apoptose ocorre naturalmente nas células germinativas, envolvendo várias vias de sinalização, as quais poderão ser activadas pelos agentes quimioterapêuticos, originando FOP⁷. Logo, a utilização de agentes inibidores da apoptose durante a quimioterapia poderá auxiliar na preservação da fertilidade. A esfingosina-1-fosfato é um inibidor da apoptose que demonstrou efeitos promissores em estudos *in vitro* em animais, com inibição da apoptose em

ovócitos expostos a doxorrubicina e a radiação, sem que se observassem alterações genómicas na descendência^{19,39}. Dado que muitos agentes quimioterapêuticos actuam por indução de apoptose das células tumorais, está, ainda, por esclarecer o possível comprometimento do tratamento oncológico e das taxas de cura com a utilização destes agentes⁷.

4.3. Técnicas de Criopreservação e PMA

A criopreservação é uma técnica laboratorial que permite a manutenção da viabilidade dos tecidos ou órgãos pelo seu armazenamento a temperaturas muito baixas⁷. Esta técnica, quando combinada com FIV ou técnicas cirúrgicas, oferece várias possibilidades para preservação da fertilidade.

Criopreservação de Embriões

A criopreservação de embriões é uma técnica em uso corrente, com boas taxas de sucesso^{2,21}. Os embriões humanos são muito resistentes à criolesão, com taxas de sobrevivência pós-descongelamento entre 35 e 90 %, taxas de implantação entre 8 e 30% e taxas de gravidez cumulativas maiores que 60%^{2,5}. A prática da criopreservação de embriões no contexto da preservação da fertilidade tem vários problemas associados. Primeiro, obriga à existência de um companheiro do sexo masculino ou à utilização de esperma de dador e só se aplica a doentes pós-pubertários^{2,7,8,21}. Segundo, necessita de estimulação ovárica por duas a três semanas para recolha de ovócitos para FIV, o que atrasa o início da quimio ou radioterapia, facto nem sempre aceitável^{2,21,40,41}. Contudo, num estudo recente não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no tempo entre o diagnóstico e início da quimioterapia num grupo de mulheres com carcinoma da mama que recorreram ou não a recolha de ovócitos para FIV e criopreservação de embriões³⁰. Por outro lado, vários autores sugerem que o início da quimioterapia em até 12 semanas após a cirurgia não prejudica a sobrevivência das doentes⁴¹. Terceiro, a estimulação ovárica acarreta níveis suprafisiológicos de estrogénios séricos, podendo estar contra-indicada em neoplasias hormono-sensíveis, como o carcinoma da mama ou do endométrio^{2,8,41}. O tamoxifeno é um modulador selectivo dos receptores dos estrogénios com

acção supressora sobre o carcinoma da mama, assim como um indutor da ovulação². Por esta dupla acção, é um agente que pode ser utilizado para estimulação ovárica em doentes com carcinoma da mama. Contudo, este fármaco exerce um efeito estimulador no endométrio, não podendo ser aplicado em doentes com carcinoma do endométrio². Dos inibidores da aromatase, o letrozole, é uma boa alternativa ao tamoxifeno para estimulação ovárica no carcinoma do endométrio, podendo, também, ser utilizado com segurança no carcinoma da mama^{34,41}.

Criopreservação de Ovócitos

Esta técnica encontra-se, ainda, em fase experimental. Relativamente à criopreservação de embriões, tem a vantagem de poder ser realizada em doentes sem companheiro do sexo masculino e que negam a utilização de esperma de dador^{2,7,21}. As técnicas de criopreservação convencionais (congelação lenta e descongelação rápida) estão associadas a formação de cristais de gelo no interior das células, os quais podem lesar o fuso meiótico do ovócito, diminuindo a sua sobrevida². Por outro lado, os agentes crioprotectores aumentam a rigidez da zona pelúcida, afectando negativamente o processo de FIV⁵. Deste modo, a criopreservação de ovócitos está associada a baixas taxas de sucesso, com taxas de gravidez e nados-vivos de 1 a 5% por cada ovócito criopreservado². O aparecimento da vitrificação e da Microinjecção Intracitoplasmática de Espermatozóide (ICSI) veio ajudar a resolver tais problemas². A vitrificação é um método de criopreservação que utiliza altas concentrações de agentes crioprotectores e taxas de congelação muito elevadas, prevenindo a formação de cristais de gelo². Melhorias na técnica de vitrificação, com aumento das taxas de congelamento e diminuição da concentração dos crioprotectores, estão associadas a maiores taxas de sobrevida dos ovócitos e de fertilização e desenvolvimento embrionário^{2,8,34}. Recentemente, Rienzi e col. não obtiveram diferenças estatisticamente significativas na taxas de fertilização após ICSI e no desenvolvimento e morfologia embrionários quando compararam ovócitos frescos e ovócitos maduros vitrificados⁴².

É possível proceder à criopreservação de ovócitos maduros, em metafase II, e de ovócitos imaturos, no estado de vesícula germinativa em profase I. Os ovócitos maduros são muito sensíveis à criolesão, provavelmente pelo seu grande tamanho, alto teor em água e lipídios e pelo seu arranjo cromossômico, com risco de lesão do citoesqueleto e aumento da probabilidade de aneuploidias^{2,5}. Outra desvantagem da criopreservação de ovócitos maduros é a necessidade de estimulação ovárica, com todos os problemas inerentes previamente citados². Desde a descrição do primeiro nascimento a partir de ovócitos criopreservados, em 1986⁴³, ocorreram já mais de 300 nascimentos, a maioria com a utilização de ovócitos maduros².

A utilização de ovócitos imaturos relaciona-se como uma maior resistência à criolesão, com taxas de sobrevivência pós-descongelamento superiores às observadas com ovócitos maduros, mas até ao momento foram relatadas poucas gravidezes². A colheita de ovócitos imaturos pode ser realizada através de aspiração folicular, durante um ciclo menstrual espontâneo, ou a partir de tecido ovárico removido para criopreservação^{2,5,7}. Neste último caso, os ovócitos são removidos a partir de folículos primordiais e o seu estado metabólico relativamente inativo, a ausência de fuso meiótico, de zona pelúcida e de grânulos corticais tornam-nos particularmente resistentes à criolesão^{2,7,8,44}. Os ovócitos imaturos necessitam de sofrer maturação *in vitro* (MIV) antes de serem fertilizados, podendo esta ocorrer antes ou após a criopreservação⁴⁴. Contudo, o isolamento de folículos primordiais é tecnicamente difícil e estes degeneram facilmente em cultura nas primeiras 24 horas^{2,8,44}.

Criopreservação de Tecido Ovárico

A criopreservação de tecido ovárico é uma técnica experimental e promissora que poderá ser aplicada em vários contextos neoplásicos e não-neoplásicos^{7,40}. A sua grande vantagem é poder ser aplicada em doentes pré-pubertárias, além de doentes sem companheiro do sexo masculino ou que rejeitam espermatozoides de dador^{2,7,21,40}. Por outro lado, também não necessita de estimulação ovárica, sem condicionar atrasos no tratamento anti-neoplásico^{2,7,8,21}. Outra vantagem relativamente à criopreservação de embriões ou ovócitos é a possibilidade de

recuperação da função ovárica, com os benefícios da normalização dos níveis de estrogénio⁴⁰. Na aplicação desta técnica, deverá considerar-se a idade da doente, dada a diminuição da reserva folicular com o aumento da idade². Comparativamente às outras técnicas de criopreservação, esta apresenta um maior potencial de fertilidade, devido à obtenção de centenas de folículos primordiais com ovócitos imaturos². A técnica mais comumente aplicada consiste na recolha de córtex ovárico (local onde se encontra o maior número de folículos primordiais) por laparoscopia ou laparotomia, sendo este, posteriormente, cortado em bandas de tecido com 1 a 3mm de espessura e cerca de 1cm³ de volume total, de modo a assegurar uma boa penetração dos agentes crioprotectores⁴.

A grande plasticidade natural do tecido ovárico facilita a sua transplantação para diferentes locais, onde podem ser revascularizados com restabelecimento da sua secreção e ovulação². Relativamente ao local de transplantação, o método mais promissor parece ser o autotransplante, que pode ser dividido em ortotópico ou heterotópico^{7,21}. O tipo ortotópico consiste na transplantação do tecido ovárico na fossa ovárica a nível do tecido peritoneal ou no ovário não funcional, o que implica a realização de laparotomia com anestesia geral, sendo que a laparoscopia, apesar de menos invasiva, é tecnicamente mais exigente^{2,21}. Com esta técnica, é teoricamente possível observar-se gravidez espontânea se as trompas permanecerem patentes^{2,8}. No tipo heterotópico, procede-se à transplantação do tecido ovárico a nível subcutâneo, no antebraço ou no abdómen, o que tem a vantagem de evitar uma laparotomia com anestesia geral, assim como permitir uma melhor monitorização do desenvolvimento folicular e do risco de malignidade e um melhor acesso para recolha de ovócitos^{2,4,7,21}. Além disso, trata-se de um procedimento facilmente reversível e repetível^{2,4}. Contudo, as alterações de temperatura e de pressão acarretam risco de lesão dos ovócitos, alterando a sua qualidade^{2,8}. Foram já relatados sete nascimentos após autotransplante de tecido ovárico, todos eles associados ao tipo ortotópico⁸. Devido à grande perda de folículos na fase de isquemia inicial após o transplante, a autotransplantação de ovócitos está associada a baixa sobrevida dos enxertos⁸. A utilização de

agentes anti-oxidantes e de factores angiogénicos (VEGF, por exemplo) poderá diminuir a isquemia e aumentar a sobrevida dos enxertos².

Apesar do sucesso alcançado pela criopreservação e transplante de todo o ovário em várias espécies animais, a sua aplicação em humanos permanece inviável, com ocorrência de fibrose, dificuldade na difusão dos crioprotectores em grandes tecidos e lesão vascular causada pela formação de cristais de gelo a nível intra-vascular^{2,8}.

Com a autotransplantação, há o risco de re-implantação do tumor primário pela presença de micrometástases ováricas, sendo este risco dependente do tipo de tumor, da sua actividade e do seu estadio^{2,7,8,45}. Deste modo, independentemente do risco de metastização, recomenda-se a avaliação histológica de várias amostras ováricas previamente à criopreservação, para confirmar a presença de folículos e excluir a presença de micrometástases⁴⁵. Podem, também, usar-se técnicas imagiológicas prévias à recolha de tecido ovárico, técnicas de biologia molecular e imunohistoquímicas para rastrear a presença de células neoplásicas⁴⁵. Contudo, não existem marcadores para todas as neoplasias, pelo que muitas vezes a decisão de transplantar o tecido ovárico é baseada exclusivamente num julgamento clínico, tendo em conta o tipo de neoplasia, o seu estadio e ocorrência de remissão antes da recolha do tecido ovárico⁴⁵. Com o autotransplante, há, também, o risco de transformação maligna do enxerto, nomeadamente em mulheres com mutações dos genes BRCA1 e BRCA2^{2,7}. Nestas doentes o autotransplante ortotópico não é recomendado, enquanto que o heterotópico poderá ser considerado, seguido da remoção do tecido transplantado após o tratamento para a fertilidade estar terminado².

O xenotransplante de tecido ovárico em ratos com imunodeficiência severa combinada foi descrito pela primeira vez em 1998⁴⁶ e permite ultrapassar os riscos de transmissão do carcinoma primário ou de transformação neoplásica, para além da possível aplicação em mulheres em quem a estimulação hormonal está contra-indicada^{2,7}. Contudo, o risco não desprezível de transmissão de zoonoses e a necessidade de sacrificar um grande

número de animais fazem com que esta técnica permaneça sem aplicação clínica, enquanto as questões éticas e de segurança não forem resolvidas².

As técnicas de MIV são uma alternativa possível ao xenotransplante, mas as alterações epigenéticas secundárias a defeitos da metilação observadas poderão ser significativas².

4.4. Outros métodos

A utilização de ovócitos de dadora levanta questões legais, éticas e emocionais, aliadas ao elevado custo do tratamento⁷. Os ovócitos de dadora podem, também, ser usados na construção de ovócitos artificiais. Esta técnica encontra-se, ainda, numa fase experimental muito precoce e consiste na transferência do núcleo de células somáticas da doente para ovócitos enucleados da dadora, com a haploidização a ocorrer naturalmente⁴⁷. Assim, o embrião obtido por FIV terá informação genética oriunda de três fontes: paterna, materna e DNA mitocondrial presente no ooplasma da dadora⁷.

A utilização de “útero de aluguer” poderá ser uma alternativa após histerectomia ou quando a lesão uterina após tratamento anti-neoplásico é irreversível¹⁷. Nesta técnica, os gametas do casal são sujeitos a FIV com transferência do embrião para o “útero de aluguer”¹⁷. Esta técnica acarreta várias implicações éticas, legais, psicológicas e sociais e só é permitida em alguns países.

5.Quando Engravidar?

Após o tratamento anti-neoplásico, coloca-se a importante questão acerca da altura ideal para engravidar. A calendarização óptima continua por esclarecer e deverá ser determinada cuidadosa e individualmente por uma equipa multidisciplinar, tendo em conta o prognóstico da doente, a sua idade e situação pessoal⁵. Convencionalmente, é recomendado à mulher aguardar no mínimo dois a três anos após o tratamento anti-neoplásico, o que corresponde ao período de

maior risco de recorrência das neoplasias^{5,41}. Nas doentes que recuperam a função ovárica após quimio ou radioterapia, recomenda-se não aguardarem muitos anos para tentarem engravidar, sem, no entanto, o fazerem nos 6 a 12 meses seguintes ao tratamento^{5,18,27}. No caso das doentes com neoplasias hormono-dependentes, nomeadamente carcinoma da mama, o tratamento com tamoxifeno ou análogos da GnRH não causa amenorreia permanente, mas pode durar até 5 anos, período em que a gravidez está contra-indicada⁵.

Independentemente do tipo de tratamento anti-neoplásico e do método de preservação da fertilidade utilizada, todas as gravidezes devem ser encaradas como de risco e acompanhadas por profissionais especializados¹⁵.

6.Conclusão

Atingida a meta de aumentar a sobrevida dos doentes oncológicos, torna-se agora relevante aumentar a sua qualidade de vida. Nas últimas décadas tem-se assistido a avanços notáveis no campo da preservação da fertilidade, com um surgimento de um número cada vez maior de técnicas, muitas em fase experimental, as quais poderão vir a beneficiar muitas mulheres num futuro mais ou menos próximo (quadro II). Serão necessários mais estudos para avaliar a eficácia e segurança dos métodos experimentais, assim como para determinar com mais precisão a altura ideal para engravidar.

Cabe, então, aos profissionais de saúde manterem-se informados acerca das técnicas disponíveis, sendo também da sua responsabilidade a discussão deste tema com todas as doentes submetidas a tratamentos anti-neoplásicos que desejem preservar a sua fertilidade, assim como a sua referência para centros especializados.

7.Agradecimentos

Agradeço à Dra. Florbela Gomes por toda a disponibilidade e orientação prestadas.

8. Bibliografia

1. Forman EJ, Anders CK, Behera MA. A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *Fertil Steril*. 2009 [*in press*].
2. Chang HJ, Suh CS. Fertility preservation for women with malignancies: current developments of cryopreservation. *J Gynecol Oncol*. 2008; 19(2): 99-107.
3. Elizur SE, Tulandi T, Meterissian S, Huang JYJ, Levin D, Tan SL. Fertility Preservation for Young Women with Rectal Cancer - A Combined Approach from One Referral Center. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13; 1111-1115.
4. Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, Rucinski J. A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *Fertil Steril*. 2003; 80(1); 193-198.
5. Maltaris T, Beckman MW, Dittrich R. Fertility Preservation for Young Female Cancer Patients. *in vivo*. 2009; 23; 123-130.
6. Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, Barakat RR. A review of the challenges faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009; 115; 504-509.
7. Georgescu ES, Goldberg JM, du Plessis SS, Agarwal A. Present and Future Fertility Preservation Strategies for Female Cancer Patients. *Obstet Gynecol Surv*. 2008; 63(11); 725-732.
8. Donnez J, Dolmans MM. Cryopreservation of ovarian tissue: an overview. *Minerva Med*. 2009; 100(5);. 401-413.

9. 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; 114; 32-36.
10. Ramirez PT, Schmeler KM, Soliman PT, Frumovitz M. Fertility preservation with early cervical cancer: Radical trachelectomy. *Gynecol Oncol.* 2008; 110; 25-28.
11. Mazzon I, Corrado G, Maisciullo V, Morricone D, Ferrandina G, Scambia G. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2009 [*in press*].
12. Schlaerth AC, Chi DS, Poyner EA, Barakat RR, Brown CL. Long-Term Survival After Fertility-Sparing Surgery for Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19; 1199-1204.
13. Wright JD, Shah M, Mathew L, Burke WM, Culhane J, Goldman N, Schiff PB, Herzog TJ. Fertility Preservation in Young Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer.* 2009; 15; 4118-4126.
14. Kwon YS, Hahn HS, Kim TJ, Lee IH, Lim KT, Lee KH, Shim JU, Mok JE. Fertility preservation in patients with early epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2009; 20(1); 44-47.
15. Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2009; 73(5); 1304-1312.
16. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P. Hypothalamic-Pituitary Dysfunction after Radiation for Brain Tumors. *N Engl J Med.* 1993; 328; 87-94.

17. Revelli A, Rovei V, Racca C, Gianetti A, Massobrio M. Impact of Oncostatic Treatments for Childhood Malignancies (Radiotherapy and Chemotherapy) in Uterine Competence to Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62(12); 803-811.
18. Fenig E, Mishaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and Radiation. *Cancer Treat Rev.* 2001; 27; 1-7.
19. Morita Y, Perez G, Paris F, Miranda SR, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Xie Z, Reed JC, Schuchman EH, Kolesnick RN, Tilly JL. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med.* 2000; 6(10); 1109-1114.
20. Fong SL, Laven JSE, Hakvoort-Cammel FGAJ, Schipper I, Visser JA, Themmen APN, de Jong FH, van den Huelvel-Eibrink MM. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2009; 24(4); 982-990.
21. Donnez J. Advances in fertility preservation for children and adolescents with cancer. *Eur J Cancer.* 2009; 45; 418.
22. Quintero RB, Helmer A, Huang JQ, Westphal LM. Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer. *Fertil Steril.* 2008 [*in press*].
23. Knopman JM, Noyes N, Telebian S, Krey LC, Grifo JA, Licciardi F. Women with cancer undergoing ART for fertility preservation: a cohort study of their response to exogenous gonadotropins. *Fertil Steril.* 2009; 91(4); 1476-1478.
24. Blumenfeld Z. GnRH-agonists in fertility preservation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008; 15; 523-528.
25. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: An underused procedure. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 186(2); 367-370.

26. Shepherd JH, Milliken DA. Conservative Surgery for Carcinoma of the Cervix. Clin Oncol. 2008; 20; 395-400.
27. Boss EA, van Gold RJT, Beerendonk CCM, Massuger LFAG. Pregnancy after radical trachelectomy: A real option? Gynecol Oncol. 2005; 99; 152-156.
28. Kothari R, Seamon L, Cohn D, Fowler J, O'Malley DM. Stage IV endometrial cancer after failed conservative management: A case report. Gynecol Oncol. 2008; 111; 579-582.
29. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konoshi I, Yasugi T, Saito T, Nakanishi T, Sasaki H, Saji F, Iwasaka T, Hatae M, Kodama S, Saito T, Terakawa, Yaegashi N, Hiura M, Sakamoto A, Tsuda H, Fukunaga M, Kamura T. Multicenter Phase II Study of Fertility-Sparing Treatment With Medroxyprogesterone Acetate for Endometrial Carcinoma and Atypical Hyperplasia in Young Women. J Clin Oncol. 2007; 25(19); 2798-2803.
30. Baynosa J, Westphal LM, Madrigano A, Wapnir I. Timing of breast Cancer Treatments with Oocyte Retrieval and Embryo Cryopreservation. J Am Coll Surg. 2009; 209;. 603-607.
31. McCall MI, Keaty EC, Thompson JD. Conservation of ovarian tissue in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. Am J Obstet Gynecol. 1956; 75; 590-600 [*citado por* Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. Int J Radiation Oncology Biol Phys. 2009; 73(5); 1304-1312].
32. Nair A, Stega J, Smith JR, del Priore G. Uterus Transplant - Evidence and Ethics. Ann NY Acad Sci. 2008; 1127; 83-91.
33. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. Intl J Gynaecol Obstet. 2002; 76; 245-251.
34. Azim A, Oktay K. Letrozole for ovulation induction and fertility preservation by embryo cryopreservation in young women with endometrial carcinoma. Fertil Steril. 2007; 88(3); 657-664.

35. Dhar KK, Rajan TN, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005; 97; 924-927.
36. Danforth DR, Arbogast LK, Friedman CI. Acute depletion of murine primordial follicle reserve by gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril*. 2005; 83(5); 1333-1338.
37. Mardesic T, Snajderova M, Sramkova L. Protocol combining GnRH agonists and GnRH antagonists for rapid suppression and prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004; 25; 90-92 [*citado por* Blumenfeld Z. GnRH-agonists in fertility preservation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008; 15; 523-528].
38. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV, Oktay K. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24(18); 2917-2931.
39. Paris F, Perez GL, Fuck Z, Haimovitz-Friedman A, Nguyen H, Bose M, Ilagan A, Hunt PA, Morgan WF, Tilly JL, Kolesnick R. Sphingosine 1-phosphate preserves fertility in irradiated female mice without propagating genomic damage in offspring. *Nat Med*. 2002; 8(9); 901-902.
40. Oktay K, Oktem O. Ovarian cryopreservation and transplantation for fertility preservation for medical indications: report of an ongoing experience. *Fertil Steril*. 2008 [*in press*].
41. Azim AA, Constantini-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; 26; 2630-2635.
42. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, Colamaria S, Sapienza F, Ubaldi F. Embryo development of fresh "versus" vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*. 2010; 25; 66-73.

43. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*. 1986; 1; 884-886 [*citado por* Chang HJ, Suh CS. Fertility preservation for women with malignancies: current developments of cryopreservation. *J Gynecol Oncol*. 2008; 19(2); 99-107].
44. Xu M, Banc A, Woodruff TK, Shea LD. Secondary Follicle Growth and Oocyte Maturation by Culture in Alginate Hydrogel Following Cryopreservation of the Ovary or Individual Follicles. *Biotechnology and Bioengineering*. 2009; 103(2); 378-386.
45. Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, Slyusarevsky E, Amariglio N, Schiff E, Rechavi G, Nagler A, Yehuda DB. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod*. 2008; 23(5); 1007-1017.
46. Oktay K, Newton H, Mullan J et al. Development of human primordial follicles to antral stages in SCID/hpg mice stimulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod*. 1998; 13(5); 1133-1138.
47. Nagy ZP, Chang CC. Current advances in artificial gametes. *Reprod Biomed Online*. 2005; 11; 332-339 [*citado por* Georgescu ES, Goldberg JM, du Plessis SS, Agarwal A. Present and Future Fertility Preservation Strategies for Female Cancer Patients. *Obstet Gynecol Surv*. 2008; 63(11); 725-732].

9.Apêndice

Quadro I. Potencial Gonadotóxico dos Fármacos Quimioterapêuticos [adaptado de Georgescu ES e col. e Donnez J e col.^{7,8}]

Potencial Elevado	Ciclofosfamida, clorambucil, melfalan, busulfan, mostarda nitrogenada, procarbazona
Potencial Médio	Cisplatina, adriamicina, paclitaxel, doxorubicina, carboplatina
Potencial Baixo ou Ausente	Bleomicina, actinomicina D, vincristina, metotrexato, 5-fluorouracilo, mercaptopurina
Potencial Indeterminado	Irinotecan, imatinib

Quadro II. Técnicas de Preservação da Fertilidade

<i>Em Uso Clínico</i>	<i>Experimentais</i>
Cirurgia Conservadora	Transplante de Útero
Transposição Ovárica	Anti-Oxidantes
Hormonoterapia	Agonistas GnRH
Criopreservação de Embriões	Inibidores da Apoptose
Ovócitos de Dadora	Criopreservação de Ovócitos
“Útero de Aluguer”	Criopreservação de Tecido Ovárico
	Gâmetas artificiais