

NIKOLLY EDUARDA GOMES DE SOUZA  
RAQUEL CRISTINA ZACARIAS

**Oncofertilidade: Importância Da Fertilização *In Vitro*  
Na Preservação Da Fertilidade De Mulheres Em Tratamento  
Oncológico**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado para obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina pelo Centro  
Universitário Una.

Orientadora: Cristina Alves de Oliveira  
Ramos

**ITABIRA  
2022**

## ONCOFERTILIDADE: IMPORTÂNCIA DA FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* NA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DE MULHERES EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Nikolly Eduarda Gomes de Souza <sup>1</sup>

Raquel Cristina Zacarias <sup>2</sup>

Cristina Alves de Oliveira Ramos <sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O câncer engloba um conjunto de mais de 100 doenças que possuem, em comum, o crescimento e a multiplicação desordenada e anormal das células. O câncer atualmente constitui uma das principais causas de morte no mundo, sendo uma a cada seis mortes relacionadas à doença. No Brasil, segundo projeções do Instituto Nacional de Câncer, serão diagnosticados 625 mil novos casos a cada ano. Diante disso, todas as mulheres devem ser informadas sobre os riscos da infertilidade gerados pelos tratamentos oncológicos, uma vez que a maioria desses tratamentos podem causar insuficiência ovariana prematura, devido à toxicidade ovariana dos agentes quimioterápicos no qual são submetidas. Diversas técnicas podem ser empregadas na preservação da fertilidade feminina, destacando a técnica de fertilização *in vitro* (FIV). **Objetivo:** Analisar a importância da técnica de fertilização *in vitro* como uma metodologia da oncofertilidade na preservação da fertilidade em mulheres em tratamento oncológico. **Metodologia:** revisão bibliográfica do tipo narrativa onde foram selecionados artigos científicos disponíveis nas bases de dados virtuais em saúde: PubMed, MEDLINE, NCBI, LILACS, SciElo, BVS, e Elsevier, e sites como INCA e OPAS. Os descritores utilizados foram: Fertilização *in vitro*, preservação da fertilidade, oncofertilidade, neoplasia maligna e fertilidade feminina. **Resultados:** Existem várias opções para a preservação da fertilidade em mulheres com câncer. Para uma mulher com 53% de chance de gerar um bebê nascido vivo usando FIV

---

<sup>1</sup> Discente do curso de Biomedicina da Faculdade UNA - Itabira, MG

<sup>2</sup> Discente do curso de Biomedicina da Faculdade UNA - Itabira, MG

<sup>3</sup> Professora Orientadora do curso de Biomedicina pela Faculdade UNA - Itabira, MG

padrão, a chance de sucesso ao realizar a técnica de FIV de ciclo natural varia de 34% a 53%. Conclusão: Atualmente não há na literatura uma técnica descrita como padrão-ouro para a preservação da fertilidade, entretanto, a FIV se apresenta como uma técnica promissora para fornecer uma oportunidade futura para superar a esterilidade induzida pelo tratamento oncológico.

**Palavras-chave:** Câncer; Neoplasia maligna; Fertilidade; Fertilização *in vitro*; Oncofertilidade.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Cancer encompasses a set of more than 100 diseases that have, in common, the disordered and abnormal growth and multiplication of cells. Cancer is currently one of the leading causes of death in the world, with one in six deaths related to the disease. In Brazil, according to projections from the National Cancer Institute, 625,000 new cases will be diagnosed each year. Therefore, all women should be informed about the risks of infertility generated by cancer treatments, since most of these treatments can cause premature ovarian failure, due to the ovarian toxicity of the chemotherapeutic agents to which they are submitted. Several techniques can be used to preserve female fertility, highlighting the *in vitro* fertilization (IVF) technique. **Objective:** To analyze the importance of the *in vitro* fertilization technique as an oncofertility methodology in the preservation of fertility in women undergoing cancer treatment. **Methodology:** narrative literature review where scientific articles available in virtual health databases were selected: PubMed, MEDLINE, NCBI, LILACS, SciELO, BVS, and Elsevier, and sites such as INCA and PAHO. The descriptors used were: *in vitro* fertilization, fertility preservation, oncofertility, malignant neoplasm and female fertility. **Results:** There are several options for fertility preservation in women with cancer. For a woman with a 53% chance of having a live-born baby using standard IVF, the chance of success when performing the natural cycle IVF technique ranges from 34% to 53%. **Conclusion:** Currently, there is no technique described in the literature as the gold standard for fertility preservation, however, IVF presents itself as a promising technique to provide a future opportunity to overcome sterility induced by cancer treatment.

**Keywords:** Cancer; Malignant neoplasm; Fertility; In vitro fertilization; Oncofertility.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer consiste no crescimento descontrolado e anormal de células anaplásicas no corpo. Atualmente, é uma das principais causas de morte no mundo, sendo uma a cada seis mortes relacionadas à doença <sup>[1]</sup>. No Brasil, segundo projeções do Instituto Nacional de Câncer, serão diagnosticados 625 mil novos casos a cada ano <sup>[2]</sup>.

O termo 'oncofertilidade' foi criado em 2006 e caracteriza um novo conceito que descreve uma rede integrada de recursos clínicos que se concentram no desenvolvimento de métodos para poupar ou restaurar a função reprodutiva em pacientes em tratamento oncológico. Esse campo de estudo busca integrar em uma única disciplina as áreas de oncologia, pediatria, ciência reprodutiva e medicina, biomecânica, ciência dos materiais, matemática, ciências sociais, bioética, religião, pesquisa política, direito e ciência cognitiva e de aprendizagem. A integração dessas disciplinas em uma só foi criada a fim de proporcionar uma abordagem interdisciplinar por comunidades de pesquisa e clínicas, com o objetivo de preservar a fertilidade <sup>[3]</sup>.

Dessa forma, ao se planejar o tratamento oncológico em mulheres jovens, deve-se considerar que, a fertilidade pode ser afetada diretamente pelo câncer, pois este pode interferir na fisiologia dos órgãos reprodutores e/ou pelos tratamentos locais e sistêmicos <sup>[4]</sup>.

A capacidade reprodutiva pode ser seriamente afetada por diferentes condições como idade, síndromes genéticas, e também pelos tratamentos, principalmente aqueles com toxicidade gonadal <sup>[5]</sup>, como é o caso dos tratamentos quimioterápicos, radioterápicos ou cirúrgicos, que podem provocar à infertilidade e/ou insuficiência ovariana prematura (IOP) <sup>[6]</sup>.

O tratamento do câncer podem ser feito através de cirurgia, quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea <sup>[7]</sup>. Em muitos casos, é necessário combinar mais de um tipo de tratamento, e este processo representa a causa mais frequente de redução da fertilidade nos pacientes, com até 80% dos sobreviventes afetados <sup>[8]</sup>.

Diante disso, a preservação da fertilidade (PF) é uma questão fundamental para indivíduos em idade reprodutiva (tanto masculino quanto feminino) ou meninos e meninas pré-púberes, cuja fertilidade futura pode estar comprometida [5].

A fertilização *in vitro* (FIV), uma das técnicas de reprodução assistida, é uma das opções de preservação da fertilidade. Essa técnica baseia-se na manipulação de ambos os gametas (espermatozóides e oócitos) em laboratório, procurando obter embriões de boa qualidade, a fim de realizar a fecundação do óocito pelo espermatozóide fora do corpo da mulher, em uma placa de cultivo, em laboratório [9,10].

O objetivo do artigo é analisar a importância da técnica de fertilização *in vitro* como uma metodologia da oncofertilidade na preservação da fertilidade em mulheres em tratamento oncológico. Essa temática é de grande importância visto que, segundo dados fornecidos pelo SIH (Sistema de Internações Hospitalares), estima-se uma alta no índice de internações por câncer em mulheres no território brasileiro. Ainda assim, diante de todas as adversidades que o câncer pode apresentar, como os sintomas, sequelas e inseguranças, ele também pode apresentar riscos de infertilidade devido seus tratamentos. Como consequência, esses pacientes quando apresentam problemas com a infertilidade podem desenvolver também problemas psicológicos, fazendo assim com que a infertilidade não seja um problema somente de caráter patológico, mas de caráter psicossocial também.

## **2 METODOLOGIA**

Neste trabalho foi realizado um estudo de revisão bibliográfica do tipo narrativa que apresenta característica ampla, dessa forma, dispendo a caracterizar a elaboração de um assunto já determinado através de averiguações bibliográficas, e análises de artigos preexistentes [11], empregando como referência esses materiais já apresentados acerca da oncofertilidade e a fertilização *in vitro*. Para responder a questão norteadora “a fertilização *in vitro* como aliada na preservação da fertilidade de mulheres em tratamento oncológico”, realizou-se pesquisas de artigos nas bases de dados: National Center for Biotechnology Information (NCBI), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca SciELO- Scientific Electronic Library Online, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Elsevier e PUBMED, e nos sites Instituto Nacional do Câncer (INCA), e Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Os descritores utilizados foram: Fertilização *in vitro*, preservação da

fertilidade, oncofertilidade, neoplasia maligna e fertilidade feminina. Os critérios de inclusão foram artigos abertos e completos que elucidam sobre a temática do trabalho e os critérios de exclusão foram artigos de acesso fechado e que não estavam relacionados diretamente ao tema.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1 CÂNCER**

O câncer engloba um conjunto de mais de 100 doenças que possuem, em comum, o crescimento e a multiplicação desordenada e anormal de células. Não é uma doença da atualidade pois, historicamente, já foi detectada a partir de estudos em múmias egípcias. Isso retrata que a doença já acometia o ser humano há mais de três mil anos. Ela é considerada um grave problema de saúde pública, em decorrência da amplitude epidemiológica, social e econômica [12].

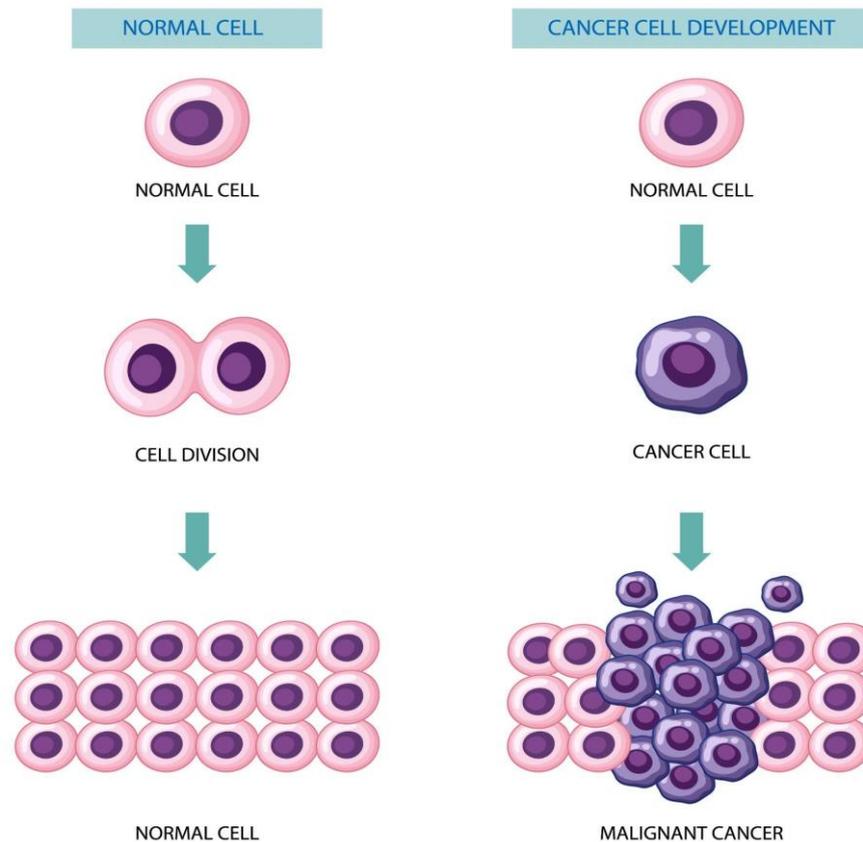
O câncer pode ser causado por modificações genéticas adquiridas através de fatores externos e também como uma doença genética passada de geração em geração. Essas modificações são principalmente mutações no DNA das células somáticas que se propagam através do processo de mitose, como demonstrado na Figura 1.

As células possuem um ciclo no qual se multiplicam, crescem, diferenciam-se e morrem. Esse processo constitui um processo de controle genético que é desencadeado devido a vários sinais bioquímicos. Esse controle genético é desempenhado por duas classes de genes específicos: os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. Quando uma célula sofre alguma mudança que possa desencadear sua multiplicação descontrolada, ao invés de seguir o seu padrão de diferenciação, pode originar uma futura linhagem tumoral [13,14, 56].

Os proto-oncogenes são genes celulares normais que controlam o crescimento celular e a diferenciação do organismo. Sob certas circunstâncias podem transformar-se em oncogenes, que são genes dominantes no nível celular que codificam proteínas estimuladoras do crescimento, que contribuem para o descontrole da divisão celular e o fenótipo maligno da célula. A partir do momento que ocorre uma mutação em um proto-oncogene, ele se torna um oncogene, um gene cujo produto ativo pode levar a um crescimento celular desregulado, e à diferenciação [56].

Já os genes de supressão tumoral, também chamados de genes supressores de tumor, são genes recessivos no nível celular e tem a função de reprimir a divisão, como uma maneira de controlar esta divisão. Mas a sua função pode ser perdida ou alterada por deleção ou por uma mutação pontual [56].

**Figura 1 - Mutação e câncer.**



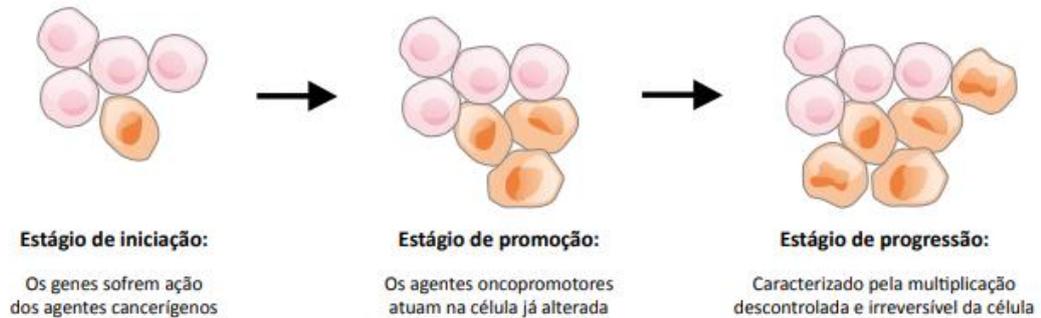
Fonte: <https://br.freepik.com/searchformat=search&query=cancer%20cell>

O processo de formação do câncer denomina-se carcinogênese ou oncogênese. Esse processo pode acontecer lentamente, podendo levar anos até que a célula maligna se prolifere a ponto de dar origem a um tumor que seja perceptível [15]. Esse processo é composto por três estágios conforme demonstrado na Figura 2:

- Estágio de iniciação, no qual os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos.
- Estágio de promoção, no qual os agentes oncopromotores atuam na célula já alterada.

- Estágio de progressão, caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível da célula [15].

**Figura 2** - Passo a passo do processo de carcinogênese.



Fonte: Inca, 2011.

O câncer é uma doença que acomete as dimensões física, psicológica, social e econômica da vida de um indivíduo, contudo, os aspectos emocionais vivenciados diante de uma enfermidade aparecem bastante diferenciados, pois no que diz respeito às emoções, as mulheres são percebidas como expressando as emoções numa frequência mais alta do que os homens. Para a mulher, deparar-se com um diagnóstico de câncer e submeter-se ao tratamento significa muitas vezes estar de frente a bruscas alterações no estilo de vida, com a perda de planos futuros, com desajustes nas relações interpessoais e principalmente com transformações na própria subjetividade [16].

Por ser uma doença de causas multifatoriais em geral, o curso clínico do câncer é dado a partir de sinais inespecíficos e sintomas que muitas vezes não são observados pelo paciente ou por profissionais de saúde devido a barreiras socioculturais e organizacionais. Por isso, o sistema de saúde precisa profissionais com olhar treinado para detectar possíveis alterações que possam caracterizar o câncer [17].

Os tipos de câncer mais frequentes em mulheres são os de mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,5%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%). Entre esses, está o câncer de pele não melanoma, que representa 29,5% em mulheres [7].

Em geral, a fertilidade feminina é afetada pela quimioterapia sistêmica; radiação para a pelve, abdômen ou cérebro; e cirurgias que removem órgãos reprodutivos. As

estimativas de risco de infertilidade ocasionado pelo tratamento oncológico para um indivíduo permanecem inexatas porque a maioria dos tratamentos envolvem regimes multiagentes. Conseqüentemente, medidas substitutas de fertilidade, como marcadores séricos e retomada da menstruação, são frequentemente usadas para estimar o risco de infertilidade [18].

O diagnóstico de câncer pode acarretar efeito devastador na vida de quem o recebe [29]. Os impactos do seu tratamento na fertilidade estão diretamente relacionados à idade do paciente no momento do diagnóstico, e de fatores associados ao tratamento, como o tipo, duração e intensidade da dose [30].

Os danos são grandes, além da dor e desconfortos físicos para o indivíduo, o câncer pode causar desordem psíquica, social e econômica. Nos países subdesenvolvidos, as perdas são mais intensas, principalmente se não existir um sistema formal de saúde em condições de atender às suas necessidades. As perdas econômicas caracterizam-se pelos custos por procedimentos hospitalares, medicamentos ou outros serviços de saúde necessários e os custos indiretos como o potencial produtivo perdido [31].

### 3.2 QUIMIOTERAPIA E IMPACTO DE AGENTES QUIMIOTERÁPICOS NA FERTILIDADE

O impacto dos tratamentos contra o câncer sobre a fertilidade feminina está diretamente relacionado com a idade das pacientes, o tempo de tratamento, o protocolo de quimioterapia e o total cumulativo da dose administrada [54].

A maioria dos agentes quimioterápicos atuam de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais [19].

A administração de quimioterápicos, necessária para os tratamentos oncológicos, resulta em danos agressivos aos ovários. Essas drogas levam à diminuição da fertilidade e a menores taxas de natalidade devido a efeitos teratogênicos, causando má formação do feto após tratamento em mulheres sobreviventes do câncer [20].

Como consequência da quimioterapia, tem-se a destruição ovariana, atingindo as células germinativas, que dão origem aos oócitos.

Nas mulheres, esse processo pode desencadear um grave problema de infertilidade futura, uma vez que já nascem com toda a reserva de oócitos que irão usar durante a vida. Ao nascer, possuem aproximadamente 2 milhões de folículos ovarianos e atingem a puberdade com aproximadamente 400 mil [58].

Os tratamentos em pacientes pediátricos têm efeitos secundários a médio/longo prazo podendo afetar a fertilidade e outras áreas da saúde reprodutiva como o desenvolvimento pubertário, produção hormonal e função sexual [59].

Além disso, há consequências tardias para as pacientes, as disfunções sexuais, como: insatisfações sexuais, dispareunia de penetração e diminuição da libido [21].

Os quimioterápicos são divididos em 5 grupos de acordo com suas especificações farmacológicas e funções, sendo: agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos, alcalóides da vinca, miscelânea. As células neoplásicas possuem as mesmas fases de crescimento das células normais (G0, G1, S- síntese; G2 e M- mitose) e os agentes quimioterápicos podem agir em uma determinada fase do ciclo celular (ciclo - específicos/ fase - específicos), não em uma fase específica mas no ciclo como um todo (ciclo - específicos/ fase não - específicos), ou não agir necessariamente em fases de crescimento celular, mas em células de repouso (fase G0 - ciclo - não - específicas) [22].

Assim, os agentes quimioterápicos agem interferindo a divisão celular em alguma parte do seu ciclo ou mecanismo. A célula não replicada está na fase G0, nesta fase o DNA apresenta-se com atividade nuclear baixa e sua dupla fita bem enrolada. O próximo estágio é a fase G1, onde ocorre a preparação da célula para a multiplicação e produção de constituintes celulares necessários para a síntese de DNA, fase S. Entre as fases G1 e S existem mecanismos reguladores que irão afetar a multiplicação celular, os oncogenes que ativam a multiplicação celular, as interleucinas, a apoptose que provocam a morte celular, são alguns mecanismos que tornam-se alterados. Na fase G2 ocorre a síntese de componentes da mitose, logo após ocorre a fase M que é a produção do fuso mitótico, após a divisão do material nuclear ocorre a citocinese que é a divisão da célula mãe em duas células filhas, finalizando o ciclo retornando a fase G0 [23].

Os agentes mais conhecidos como promotores de infertilidade são os da classe alquilante (classe de antineoplásicos que causam alterações nas cadeias de DNA, impedindo a replicação celular) e os seus principais efeitos secundários são a fibrose ovárica e a depleção folicular e oocitária prematura, aceleradas pela apoptose dos ovócitos e das células da granulosa. Alguns dos agentes alquilantes são a ciclofosfamida, o bussulfano e a procarbazina, sendo reconhecida a sua genotoxicidade isoladamente ou em combinação de dois ou mais agentes [24].

### 3.3 RADIOTERAPIA E CIRURGIA ONCOLÓGICA

Os tratamentos oncológicos prejudicam a fertilidade não só pela remoção cirúrgica de órgãos reprodutivos, mas também por afetar a função ovariana, através da quimioterapia/radioterapia. Os fármacos citotóxicos e a radiação ionizante podem inibir a divisão celular e o funcionamento correto do DNA e provocar o dano, muitas vezes irreversível, dos folículos ovarianos [25].

A radioterapia têm diferentes riscos consoantes a dose, o campo de irradiação e o esquema de fracionamento utilizados durante o tratamento. Nas mulheres, a irradiação abdominal e pélvica associa-se a um maior risco de falência ovariana prematura (FOP). Existe uma maior tolerância contra os riscos da FOP nos indivíduos mais jovens por possuírem uma maior reserva folicular [24].

Os efeitos agressivos da radioterapia (RT) na função reprodutora dos pacientes oncológicos estão também comprovados, no caso da radiação incidir sobre órgãos envolvidos na fertilidade. Pode afetar diretamente as gónadas ou causar danos na hipófise e/ou hipotálamo, dependendo de fatores como a dose e o esquema de fracionamento, mas sobretudo do campo de irradiação. Na mulher, a idade, a data da exposição e, conseqüentemente, a reserva ovárica, parecem ser fatores preditivos dos potenciais efeitos da RT, isto porque em doentes de idade mais avançada e, portanto com menos folículos, o risco de falência ovárica permanente é maior. Além disso, a exposição à radiação pélvica pode causar fibrose do útero, perda de lubrificação e estenose vaginal, entre outros, o que afetará também a capacidade reprodutiva [26].

A dose total de radiação para a pelve necessária para aumentar o risco de falência ovariana prematura (FOP) é estimada em 20 Gray (Gy), com falha em doses

mais baixas em mulheres com 35 anos de idade ou mais. A radiação pélvica também exerce um efeito sobre o útero, causando alterações tanto na musculatura quanto no fluxo sanguíneo, o que pode levar a danos endometriais e maior taxa de complicações obstétricas. Para pacientes que recebem tratamento de radiação direcionado ao abdome e pelve, o risco dessas complicações é mais pronunciado quando a concepção ocorre <1 ano após a conclusão da radioterapia [27].

A cirurgia oncológica é um tipo de tratamento do câncer que consiste na retirada do tumor através de operações no corpo do paciente. Quando indicada, sua intenção é remover totalmente o tumor. O ato cirúrgico pode ter finalidade curativa, quando há detecção precoce do tumor e é possível sua retirada total ou finalidade paliativa, quando o objetivo é de reduzir a quantidade de células tumorais ou de controlar sintomas que comprometam a qualidade da sobrevivência do paciente [28].

As cirurgias do aparelho reprodutor feminino como a histerectomia e a ooforectomia bilateral, ou do aparelho reprodutor masculino como a orquiectomia bilateral originam infertilidade definitiva [24].

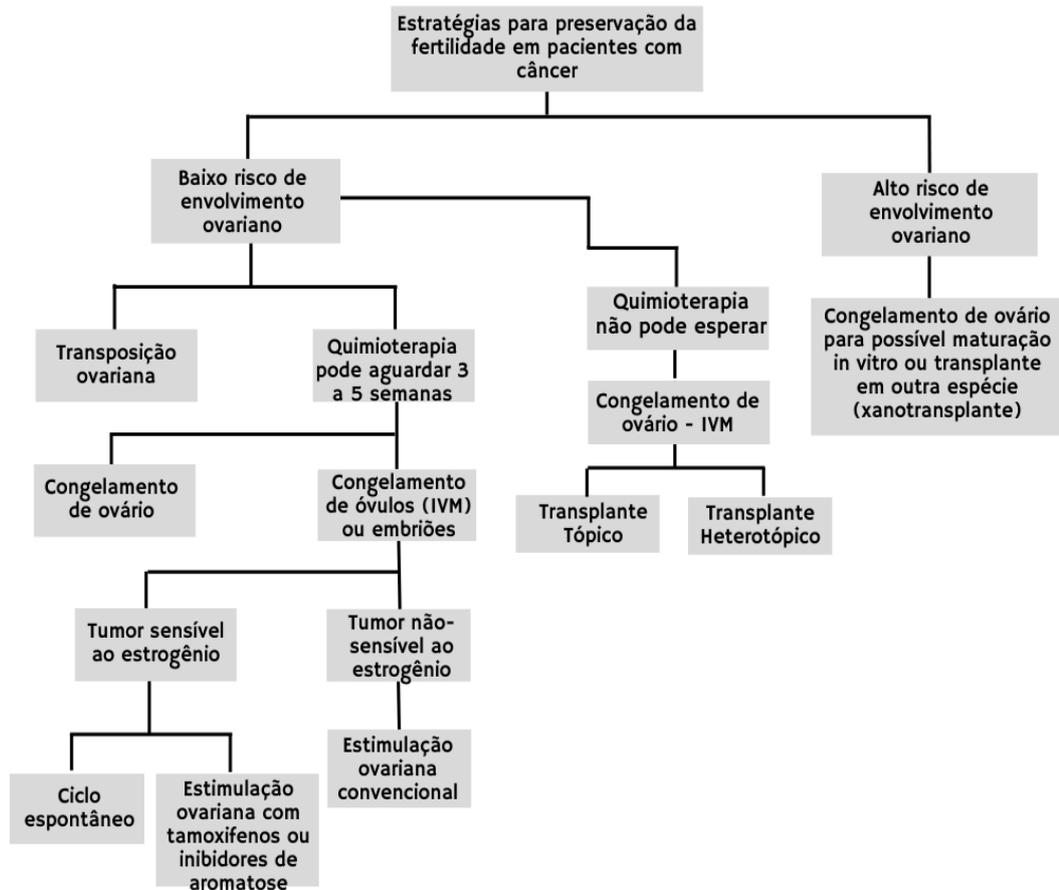
### 3.4 IMPACTOS DA INFERTILIDADE EM MULHERES JÁ EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO

O diagnóstico de câncer pode acarretar efeito devastador na vida de quem o recebe [29]. Os impactos do seu tratamento na fertilidade estão diretamente relacionados à idade do paciente no momento do diagnóstico, e de fatores associados ao tratamento, como o tipo, duração e intensidade da dose [30].

Os danos são inestimáveis, além da dor e desconfortos físicos para o indivíduo, o câncer pode causar desordem psíquica, social e econômica. Nos países subdesenvolvidos, as perdas são mais intensas, principalmente se não existir um sistema formal de saúde em condições de atender às suas necessidades. As perdas econômicas caracterizam-se os custos por procedimentos hospitalares, medicamentos ou outros serviços de saúde necessários e os custos indiretos como o potencial produtivo perdido [31].

### 3.5 TÉCNICAS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE FEMININA

Existem várias opções para a preservação da fertilidade em mulheres com câncer. A estratégia a ser escolhida vai depender da idade da paciente, o tempo disponível para que as medidas possam ser tomadas sem atrapalhar o sucesso do tratamento oncológico e o tipo de câncer, conforme demonstrado na Figura 3 [33].



Fonte: Adaptado de Castellotti et. al., 2008.

Os métodos comprovadamente eficazes para preservação da fertilidade feminina disponíveis hoje são: o congelamento de embriões, a cirurgia ginecológica conservadora e a ooforopexia para os casos de radioterapia localizada. Todas as demais técnicas existentes, algumas resumidas conforme demonstrada na Tabela 1, embora apresentem resultados promissores, ainda são consideradas experimentais.

A escolha da melhor técnica para preservação de fertilidade aplicável em cada caso vai depender da idade da paciente, do tipo de tratamento, da existência ou não

de parceiro com quem deseje constituir prole, do tempo disponível até o início da quimioterapia e do potencial do câncer em produzir metástase ovariana [34].

**Tabela 1** – Opções de técnicas para preservação da fertilidade feminina

<b>Técnica de preservação</b>	<b>Procedimento</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
Criopreservação de embriões (P)	Indução de ovulação, seguida de captação de oócitos, fertilização in vitro e transferência de embriões	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atualmente disponível em qualquer centro de reprodução assistida, com boas taxas de gestação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requer adiamento do início da quimioterapia por 2 a 6 semanas</li> <li>• A captação é um procedimento invasivo</li> <li>• Exige a existência de um parceiro ou aceitação de doação de sêmen</li> <li>• Alto custo</li> <li>• Número limitado de embriões congelados</li> <li>• Implicações éticas em caso de morte da paciente</li> </ul>
Ooforopexia (P)	Remoção cirúrgica dos ovários do campo de irradiação, mantendo a vascularização	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Internação curta</li> <li>• Facilidade técnica, sendo passível de realização sem a necessidade de um centro especializado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procedimento cirúrgico</li> <li>• Deve ser realizado imediatamente antes da Rtx, para evitar retorno dos ovários para a posição original</li> <li>• Pode haver necessidade de FIV posteriormente</li> </ul>
Cirurgias ginecológicas conservadoras (P)	Ressecção do mínimo possível de tecido durante a cirurgia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não constitui tratamento adicional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exige habilidade técnica do cirurgião para que seja feita ressecção completa do tumor</li> </ul>

Congelamento de oócitos (I)	Indução de ovulação, seguida de captação de oócitos, seguida de congelamento dos mesmos, para utilização posterior em técnicas de RA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode-se congelar grande número de oócitos</li> <li>• Menores implicações jurídicas em comparação com congelamento de embriões em caso de morte da paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requer adiamento do início da quimioterapia por 2 a 6 semanas</li> <li>• A captação é um procedimento invasivo</li> <li>• Alto custo</li> </ul>
Congelamento de tecido ovariano (I)	Congelamento de um fragmento de tecido ovariano para reimplante após término do tratamento oncológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilidade de restabelecer função ovariana completa (fertilidade e esteroidogênese)</li> <li>• Possibilidade de gestação espontânea</li> <li>• Permite mais de uma gestação ao longo da vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inviabilidade de reimplante em casos de alto risco para metástase ovariana</li> <li>• Trata-se de um procedimento cirúrgico para remoção do tecido e outro para o reimplante</li> <li>• Risco de isquemia do tecido após o reimplante</li> </ul>
Supressão ovariana química (GnRHa) (I)	Uso de medicações hormonais para proteção de tecido ovariano durante a quimio e/ou radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há necessidade de procedimento cirúrgico</li> <li>• Não há necessidade de adiamento do início do tratamento oncológico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de uso de medicação durante e, eventualmente, após a quimioterapia</li> <li>• Alto custo</li> </ul>

Fonte: Adaptado de E Silva et. al.; 2006.

### 3.6 FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* NA ONCOFERTILIDADE

A fertilização *in vitro* (FIV) é a técnica de reprodução assistida que visa a manipulação de ambos os gametas (espermatozóides e oócitos) em laboratório, procurando obter embriões de boa qualidade, a fim de realizar a fecundação do oócito pelo espermatozóide fora do corpo da mulher, em um laboratório e, após 10 a 15 dias ocorre a introdução do embrião no útero ou nas tubas uterinas <sup>[9,10]</sup>. Segundo dados fornecidos pela ANVISA, em 2019 houve no total 43.956 ciclos de fertilização *in vitro* no Brasil <sup>[57]</sup>.

O procedimento envolve várias etapas: indução da ovulação, punção folicular e cultura de óvulos, coleta e preparação do esperma e, finalmente, inseminação e cultura dos embriões. Primeiramente, a ovulação é induzida mediante a administração

de hormônios à paciente. A seguir, é feita a coleta dos gametas masculino (mediante masturbação) e feminino (por meio de punção dos ovários), promovendo-se a sua fusão em uma placa de Petri. Os zigotos obtidos são desenvolvidos extra corporalmente, até que ocorram as primeiras divisões celulares (clivagem), quando são então transferidos ao útero, ou submetidos ao procedimento de criopreservação, para posterior implantação [35].

As chances de gravidez através da FIV dependem de vários fatores, entre eles, a idade da mulher, a qualidade dos embriões produzidos e a causa da infertilidade [10].

O método da reprodução assistida é permitido em casos de infertilidade ou patologia uterina, como a endometriose [36]. A taxa de sucesso da FIV deve ser medida pela taxa de bebês em casa após o procedimento. Desfechos intermediários comumente publicados (taxa de implantação (número de sacos gestacionais/número de embriões transferidos), gestações bioquímicas ( $\beta$ hCG positivo) e gestações clínicas (saco gestacional visível em ecografia transvaginal precoce) são importantes para avaliar a qualidade do laboratório e as práticas clínicas da instituição, mas são comumente mal-entendidas pelos usuários. As taxas de gestação clínica após a FIV/ICSI (saco gestacional à ecografia transvaginal) são de 44%, e o número de recém nascidos em casa em torno 27% dos ciclos com punção de óvulo [37].

A taxa de fertilização *in vitro* descreve-se como o número de oócitos fecundados (com formação de 2 pronúcleos) em relação ao número de oócitos inseminados, expresso em porcentagem. É um indicador que irá medir a fertilização dos oócitos durante a realização das técnicas de FIV. Este indicador tem sido utilizado como parâmetro de eficiência na reprodução assistida, pois é utilizado para medir um ambiente favorável no laboratório, manipulação correta de materiais e equipamentos, bem como a qualidade da manipulação. Variações muito acima ou muito abaixo da média nacional são investigadas [38].

A FIV também pode ser utilizada como pré-tratamento aliada a criopreservação de embriões. A técnica consiste em estimular o ovário com hormônios, os óvulos são retirados e posteriormente fertilizados em laboratório. Formam-se os embriões, que serão congelados em nitrogênio líquido a  $-196^{\circ}\text{C}$ , permanecendo assim por tempo indeterminado [33]. Segundo os estudos de Kuwayama e colaboradores, pode ser considerada uma eficiente técnica por proporcionar taxas de gravidez em aproximadamente 30% a 40% [39], mas é restrita a pacientes que não necessitam de

um tratamento oncológico imediato e a tumores que não são afetados por hormônios [33].

#### 4 DISCUSSÃO

Como resultado da revisão bibliográfica destacou-se a FIV como técnica promissora para a preservação da fertilidade de mulheres em tratamento oncológico, expostas a tratamentos como radioterapia e quimioterapia, uma vez que a administração desses quimioterápicos, que é necessária para os tratamentos oncológicos, resultam em danos agressivos aos ovários. Essas drogas levam à diminuição da fertilidade e a menores taxas de natalidade [20]. Já a radioterapia pode afetar diretamente as gônadas ou causar danos na hipófise e/ou hipotálamo, dependendo de fatores como a dose e o esquema de fracionamento, mas sobretudo do campo de irradiação [28]. A fertilização *in vitro* (FIV) é uma técnica de reprodução assistida que visa a manipulação de ambos os gametas (espermatozóides e oócitos) em laboratório [57].

Segundo Anazodo et. al., 2019, a aceitação e utilização de preservação da fertilidade permanece baixa e a qualidade dos cuidados em relação à preservação é variável, especialmente para pacientes mais jovens em idade reprodutiva [40]. Em seus estudos, Dominick et. al., 2015, comprovaram que apenas 56% das sobreviventes de tratamentos oncológicos relataram ter recebido algum tipo de atendimento ou orientação referente ao planejamento reprodutivo (aconselhamento, prescrição ou procedimento relacionado ao controle da fertilidade) desde o diagnóstico do câncer [41].

Uma consulta de oncofertilidade ocorre idealmente no curto espaço de tempo entre o diagnóstico de câncer e o início do tratamento. Um dos principais objetivos da área é que essa conversa se torne prática rotineira no tratamento do câncer [42,43].

Conforme Anazodo et. al., 2019, a prestação de cuidados de oncofertilidade inclui a disponibilidade e acesso a cuidados que atendam às necessidades individuais dos pacientes, independentemente da idade, sexo e outras características sociodemográficas. Isso inclui o fornecimento de um espaço de consulta apropriado, informações escritas e verbais e apoio médico e psicológico apropriado para a idade [40].

Em conformidade com os estudos de Mata-Miranda et. al., 2019, a fertilização *in vitro* é uma das tecnologias transformadoras do século 20, projetada para auxiliar a concepção humana. Envolve quatro aspectos principais: Aquisição de um número suficiente de ovócitos maduros mitoticamente e citoplasmaticamente, fertilização destes oócitos maduros *in vitro*, isto é, fora do sistema reprodutor feminino, cultura dos embriões antes de serem implantados e transferência de embriões dentro do útero materno [44].

Segundo Moura et. al., 2009, os primeiros relatos de sucesso dessa técnica ocorreram no ano de 1959, através de experimentos com coelhos, realizados pelo pesquisador Chang [45]. Já a primeira gravidez por meio da técnica de FIV ocorreu no ano de 1978, o procedimento foi realizado por Patrick Steptoe e Robert Edwards [46,47]. Cochrane e colaboradores (2013), comprovaram em seus estudos que, para uma mulher com 53% de chance de gerar um bebê nascido vivo usando FIV padrão, a chance de sucesso ao realizar a técnica de FIV de ciclo natural varia de 34% a 53% [48].

As desvantagens da fertilização *in vitro* incluem o alto custo, a necessidade de procedimentos e medicamentos associados a algum risco para a mulher, uma taxa elevada de gestação múltipla, que é responsável por grande parte do custo direto de gestações concebidas por fertilização *in vitro* e, possivelmente, um ligeiro aumento nas complicações fetais [49]. As taxas de sucesso da FIV, nas melhores clínicas é de 51%, o que gera certa incerteza no emprego da técnica, sendo lento e dispendioso o caminho percorrido até alcançar a maternidade [50].

Segundo Da Silva et. al., 2020 [55], o Sistema Único de Saúde (SUS), frente às demandas relacionadas à situação de infertilidade, encontra ainda barreiras e muitos desafios para o enfrentamento e maior resolutividade dos casos, pois a fertilização *in vitro* (FIV), tratamento recomendado em alguns casos específicos, ainda não está amplamente divulgado e acessível a todos. A saída encontrada por esses casais é a procura pelo tratamento ligada à rede privada, o que ocasiona um ônus financeiro à família devido aos elevados custos desses procedimentos [48].

O valor pago em cada tentativa para engravidar ainda é muito alto, e por isso constitui uma barreira limitante para os paciente [51], mas, segundo a PORTARIA Nº 3.149, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2012, o governo destina recursos financeiros no valor total de R\$ 10.000.000,00 (dez milhões de reais) aos estabelecimentos de saúde

que realizam procedimentos de atenção à Reprodução Humana Assistida, no âmbito do SUS, incluindo fertilização *in vitro* e/ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides [52].

A possibilidade de infertilidade gerada pelos tratamentos contra o câncer deve ser discutida com a paciente desde o início do tratamento, assim como a equipe de saúde deve estar preparada para aconselhar e identificar a necessidade de encaminhamento imediato a profissionais especialistas em reprodução humana, aumentando as chances de sucesso da preservação da fertilidade nas pacientes em tratamento oncológico. A possibilidade da utilização da fertilização *in vitro* deve ser apresentada como uma promissora técnica de preservação da fertilidade feminina devido sua acessibilidade pelo SUS, concedida por direito constitucional através da Portaria Nº 3.149 de 28 de dezembro de 2012, viabilizando o acesso ao tratamento que ainda é muito caro. Entretanto, o acesso ao tratamento gratuito é muito burocrático e apenas 13 clínicas atendem pelo SUS em todo Território Brasileiro, congestionando a fila de espera pelo acesso à FIV, levando a uma média de 4 anos de espera pelo tratamento [53].

## 5 CONCLUSÃO

Embora ainda não exista uma técnica considerada padrão-ouro para a preservação da fertilidade, nem mesmo um método estabelecido ou experimental que possa garantir a paternidade/maternidade, entretanto, atualmente existem técnicas promissoras que podem fornecer uma oportunidade futura para superar a esterilidade induzida pelo tratamento oncológico, como a técnica de fertilização *in vitro*. A utilização da FIV deve ser apresentada como uma promissora técnica de preservação da fertilidade feminina devido sua acessibilidade pelo SUS, possibilitando o acesso ao tratamento para todas pacientes oncológicas.

Ainda assim, conforme demonstrado neste estudo, observou-se como barreiras da preservação da fertilidade a falta de comunicação entre a paciente oncológica e a equipe de saúde, nível de conhecimento dos profissionais de saúde acerca deste assunto, hesitação dos pacientes quanto ao desejo de preservar a fertilidade e os custos das técnicas de preservação da fertilidade.

Devido ao aumento de número de casos de câncer no mundo, principalmente em mulheres em idade fértil, além da falta de informações sobre o potencial efeito de redução da fertilidade ao iniciar-se o tratamento contra a patologia, faz-se necessário elucidar sobre a técnica de fertilização *in vitro* como aliada na preservação da fertilidade, bem como sua eficácia e acessibilidade, para que a infertilidade não seja mais encarada como uma seqüela inevitável para mulheres em tratamento, diminuindo os impactos sócio emocionais provocados pela doença, e, conseqüentemente auxiliando no seu tratamento.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Organização Pan-Americana da Saúde, 2020. Câncer. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer#:~:text=O%20problema,2%2C09%20milh%C3%B5es%20de%20casos>>. Acesso em: 20 de março de 2022.
- 2 - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- 3 - WOODRUFF, Teresa K. The Oncofertility Consortium—addressing fertility in young people with cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, v. 7, n. 8, p. 466-475, 2010.
- 4 - SILVA, Stephanie; BOER, Renata; CRUZ, Lóris A. P.; GOZZO, Thais O. Fertilidade e contracepção em mulheres com câncer em tratamento quimioterápico. *Escola Anna Nery*, v. 25, 2020.
- 5 - MARTINEZ, Francisca et al. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertility and sterility*, v. 108, n. 3, p. 407-415. e11, 2017.
- 6 - BOZZETTI, Joana et al. Preservação da fertilidade em mulheres com câncer. *Acta méd. (Porto Alegre)*, p. 315-326, 2018.

- 7 - Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Tratamento do câncer. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento#:~:text=O%20tratamento%20do%20c%C3%A2ncer%20pode,ou%20transplante%20de%20medula%20%C3%B3ssea.>>. Acesso em: 22 de março de 2022.
- 8 - LINKEVICIUTE, Alma et al. Preservação da fertilidade em pacientes com câncer: o quadro global. Revisões do tratamento do câncer , v. 40, n. 8, pág. 1019-1027, 2014.
- 9 - DA HORA OLIVEIRA, Ana Cláudia et al. Uma breve reflexão sobre a fertilização in vitro no contexto brasileiro. Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-SERGIPE, v. 1, n. 1, p. 99-105, 2012.
- 10 - PEREIRA, Karla Keila Pereira Caetano Souza et al. As principais técnicas de reprodução humana assistida. Saúde & Ciência Em Ação, v. 2, n. 1, p. 26-37, 2016.
- 11 - ROTHER, Edna Terezinha. Revisão sistemática X revisão narrativa. Acta paulista de enfermagem, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007.
- 12 - DE OLIVEIRA, Joely Maria; REIS, Juliana Benevenuto; DA SILVA, Rondinele Amaral. Busca por cuidado oncológico: percepção de pacientes e familiares. 2018.
- 13 - PRADO, Bernardete Bisi Franklin do. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. Ciência e Cultura, v. 66, n. 1, p. 21-24, 2014.
- 14 - Vida [recurso eletrônico] : a ciência da biologia / David Sadava ... [et al.] ; tradução Carla Denise Bonan ... [et al.]. – 8. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : Artmed, 2009. v. 1. Célula e hereditariedade. Disponível em: <http://professor-ruas.yolasite.com/resources/384502215-Vida-A-Ciencia-da-Biologia-Volume-I-Celula-e-Hereditariedade-8-ed-pdf.pdf>>. Acesso em 25 de maio de 2022.

15 - Instituto Nacional de Câncer (Brasil). ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : Inca, 2011. 128 p.:il. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc\\_do\\_cancer\\_2ed.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf)>. Acesso em: 24 de maio de 2022.

16 - ALBUQUERQUE, Grayce Alencar. Câncer, mulher e sexualidade: uma trajetória histórica marcada por impactos e desafios. Revista Saúde. com, v. 6, n. 2, p. 160-173, 2010.

17 - DE SOUZA, Kamila Azevedo et al. < b> O itinerário terapêutico do paciente em tratamento oncológico: implicações para a prática de enfermagem/The therapeutic itinerary of patient in oncological treatment: implications for nursing practice< b. Ciência, Cuidado e Saúde, v. 15, n. 2, p. 259-267, 2016.

18 - LEVINE, Jennifer M. et al. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. Cancer, v. 121, n. 10, p. 1532-1539, 2015.

19 - ALMEIDA, Vera Lúcia de et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. Química nova, v. 28, p. 118-129, 2005.

20 - GUERREIRO, Denise Damasceno et al. Impacto dos agentes antineoplásicos sobre os folículos ovarianos e importância das biotécnicas reprodutivas na preservação da fertilidade humana. Reprodução & Climatério, v. 30, n. 2, p. 90-99, 2015.

21 - DA SILVA VILAR, Luana Maria Galdino et al. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM MULHERES COM CÂNCER DE OVÁRIO. Revista Brasileira de Inovação Tecnológica em Saúde-ISSN: 2236-1103, p. 10-10, 2018.

22 - CRUZ, Elaine Freire et al. Orientações de enfermagem junto às crianças em idade escolar em tratamento quimioterápico antineoplásico. 2013.

- 23 - POERSCKE, Andrei Falcão. Reações adversas do medicamento Cetuximab. 2014.
- 24 - FERREIRA, Maria do Pilar Pimentel. Preservação da fertilidade no doente oncológico pediátrico. 2020.
- 25 - TOMÁS, Claudia et al. Preservação da fertilidade em doentes oncológicos ou sob terapêutica gonadotóxica: estado da arte. *Reprodução & Climatério*, v. 31, n. 1, p. 55-61, 2016.
- 26 - MONTEIRO, Gustavo Nuno Paiva Oliveira. Os desafios da oncofertilidade: o contexto português. 2019.
- 27 - HULVAT, Melissa C.; JERUSS, Jacqueline S. Maintaining fertility in young women with breast cancer. *Current treatment options in oncology*, v. 10, n. 5, p. 308-317, 2009.
- 28 - Instituto Nacional de Câncer (Brasil) - INCA; Tratamento do câncer, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tratamento/cirurgia>>. Acesso em: 12 de maio de 2022.
- 29 - PEREIRA, Andreia Elisabeth Ferreira. Depressão e apoio social percebido em homens e mulheres com diagnóstico de infertilidade. 2011.
- 30 - COCCIA, Peter F. et al. Adolescent and young adult oncology, version 2.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, v. 12, n. 1, p. 21-32, 2014.
- 31 - SILVA, Ronaldo Corrêa Ferreira da; HORTALE, Virginia Alonso. Cuidados paliativos oncológicos: elementos para o debate de diretrizes nesta área. *Cadernos de saúde pública*, v. 22, p. 2055-2066, 2006.

- 32 - FARIA, Dieime Elaine Pereira de; GRIECO, Silvana Chedid; BARROS, Sônia Maria Oliveira de. Efeitos da infertilidade no relacionamento dos cônjuges. Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 46, n. 4, p. 794-801, 2012.
- 33 - CASTELLOTTI, Daniella S.; CAMBIAGHI, Arnaldo S. Preservação da fertilidade em pacientes com câncer. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, p. 406-410, 2008.
- 34 - E SILVA, Rosa; DE SÁ, Ana Carolina Japur. Fertility preservation. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 28, n. 6, p. 365-372, 2006.
- 35- PERETTI, Cecilia. Os embriões excedentes na fertilização in vitro. 2005.
- 36 - DA HORA OLIVEIRA, Ana Cláudia et al. Uma breve reflexão sobre a fertilização in vitro no contexto brasileiro. Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-SERGIPE, v. 1, n. 1, p. 99-105, 2012.
- 37- CORLETA, Helena von Eye. Fertilização in vitro: mais de 4 milhões de crianças nascidas e um prêmio Nobel. Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 30, n. 4,(2010), p. 451-455, 2010.
- 38 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 12º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões - SisEmbrio - 2018. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidos-celulas-e-orgaos/relatorios-de-producao-de-embrioes-sisembrio/12o-relatorio-do-sistema-nacional-de-producao-de-embrioes-sisembrio>>.
- 39 - KUWAYAMA, Masashige et al. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. Reproductive biomedicine online, v. 11, n. 3, p. 300-308, 2005.

- 40 - ANAZODO, Antoinette et al. How can we improve oncofertility care for patients? A systematic scoping review of current international practice and models of care. *Human reproduction update*, v. 25, n. 2, p. 159-179, 2019.
- 41 - DOMINICK, Sally A. et al. Contraceptive practices among female cancer survivors of reproductive age. *Obstetrics and gynecology*, v. 126, n. 3, p. 498, 2015.
- 42 - RASHEDI, Alexandra S. et al. Survey of fertility preservation options available to patients with cancer around the globe. *JCO global oncology*, v. 6, p. 331-344, 2020.
- 43 - SILVA, Stephanie da et al. Fertilidade e contracepção em mulheres com câncer em tratamento quimioterápico. *Escola Anna Nery*, v. 25, 2020.
- 44 - MATA-MIRANDA, Mónica Maribel; VÁZQUEZ-ZAPIÉN, Gustavo Jesús. La fecundación in vitro: Louise Brown, a cuatro décadas de su nacimiento. *Revista de sanidad militar*, v. 72, n. 5-6, p. 363-365, 2018.
- 45 - MOURA, Marisa Decat de; SOUZA, Maria do Carmo Borges de; SCHEFFER, Bruno Brum. Reprodução assistida: Um pouco de história. *Rev. SBPH*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 23-42, dez. 2009. Disponível em <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-08582009000200004&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582009000200004&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 26 de maio de 2022.
- 46 - STEPTOE, Patrick C.; EDWARDS, Robert G. Birth after the reimplantation of a human embryo. *The Lancet*, v. 312, n. 8085, p. 366, 1978.
- 47 - FERNANDES, César Eduardo; SÁ, Marcos Felipe Silva de. Tratado de ginecologia Febrasgo. In: *Tratado de ginecologia Febrasgo*. 2019. p. 998-998..
- 48 - ALLERSMA, Thomas; FARQUHAR, Cindy; CANTINEAU, Astrid EP. Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 8, 2013.

49 - ROCHA, Karinne Nancy Sena et al. Atualizações sobre a fertilização in vitro para reprodução humana Updates on in vitro fertilization for human reproduction. Brazilian Journal of Health Review, v. 5, n. 1, p. 3081-3100, 2022.

50 - MORAES, Danniell David Barbosa. A FERTILIZAÇÃO IN VITRO, O NASCITURO E O EMBRIÃO EXCEDENTÁRIO. 2018.

51 - RODRIGUEZ-WALLBERG, Kenny A.; OKTAY, Kutluk. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. Cancer management and research, v. 6, p. 105, 2014.

52 - SAÚDE, Ministério. PORTARIA Nº 3.149, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2012. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt3149\\_28\\_12\\_2012.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt3149_28_12_2012.html). Acesso em: 16 de maio de 2022.

53 - Cartão SUS; 2022. Disponível em: <https://cartaodosus.info/fertilizacao-in-vitro-pelo-sus/>. Acesso em: 07 de junho de 2022.

54 - Ben-Aharon, I., Bar-Joseph, H., Tzarfaty, G. et al. Doxorubicin-induced ovarian toxicity. *Reprod Biol Endocrinol* 8, 20 (2010). <https://doi.org/10.1186/1477-7827-8-20>

55 - DA SILVA, Gabriela Fernandes et al. Prematuridade em gestações resultantes de fertilização in vitro. *Global Academic Nursing Journal*, v. 1, n. 3, p. e45-e45, 2020.

56 - AMORIM, Aline Rodrigues et al. Genética do câncer. 2002.

57 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; 12º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões - SisEmbrio - 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/sangue-tecidocelulas-e-orgaos/relatorios-de-producao-deembrioes-sisembrio/12o-relatorio-do-sistema-nacional-de-producao-de-embrioes-sisembrio>. Acesso em: 15 de junho de 2022.

58 - MONTEIRO, Débora J. C., et al.; Análise Do Perfil Clínico Em Mulheres Climatéricas: Um Estudo De Revisão. Revista De Trabalhos Acadêmicos-Universo Recife, v. 3, n. 3, 2017.

59 - FERREIRA, Maria P. P.; Preservação da fertilidade no doente oncológico pediátrico. 2020.)