

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA: Revisão sistemática da literatura

Professor orientador: Bruno Ramalho de Carvalho

Alunas: Luana Rafael de Albuquerque Oliveira e
Isabela Lacerda Pedersoli

PROGRAMA DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC/CEUB

RELATÓRIOS DE PESQUISA
VOLUME 9 Nº 1- JAN/DEZ
•2023•



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**LUANA RAFAEL DE ALBUQUERQUE OLIVEIRA
E ISABELA LACERDA PEDERSOLI**

**PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA:
Revisão sistemática da literatura**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Bruno Ramalho de Carvalho

BRASÍLIA

2024

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecemos ao nosso orientador, Bruno Ramalho de Carvalho, por toda dedicação, ajuda, companheirismo, compreensão, amizade e ensinamentos ao longo da elaboração do trabalho. Aos nossos pais e familiares pelo apoio e pela oportunidade de realizarmos a pesquisa. Ao Centro Universitário de Brasília (CEUB), pelo incentivo à pesquisa e pela oportunidade.

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum em mulheres e a principal causa de morte em mulheres jovens. Com o aprimoramento da terapia anticancerígena, e, assim, o aumento da sobrevivência dessas mulheres em idade reprodutiva, tornou-se crucial a abordagem da preservação da fertilidade para aquelas que desejam a maternidade, uma vez que os tratamentos anticâncer são potencialmente gonadotóxicos, podendo causar infertilidade em mais de 80% dos casos. As estratégias para preservação da fertilidade em mulheres adultas incluem criopreservação de embriões, oócitos e tecido ovariano, a transposição cirúrgica dos ovários e a supressão ovariana. A criopreservação de oócitos é atualmente a estratégia de escolha. No entanto, é uma técnica inserida na prática clínica há pouco mais de 10 anos e, portanto, com número de evidências ainda escasso na literatura. Nosso estudo objetiva investigar os desfechos reprodutivos da criopreservação de oócitos em mulheres com câncer de mama. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*, incluindo ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados controlados, cujos níveis de evidência foram definidos de acordo com os critérios do Centro de Oxford para Medicina Baseada em Evidências em 2009. Dos 64 estudos identificados inicialmente, preencheram os critérios de inclusão 7; destes, foram avaliadas 245 referências, tendo-se incluído mais 11, totalizando 18 estudos para a revisão. Conclui-se que não há evidências que confirmem semelhança ou diferença na quantidade total de oócitos recuperados de mulheres com câncer de mama ou hípidas submetidas à estimulação ovariana controlada para preservação da fertilidade. Da mesma forma, a literatura acusa semelhança estatística entre os números de oócitos maduros recuperados e, dessa forma, aptos à fertilização *in vitro* no futuro. Para obtenção dos oócitos, a escolha do protocolo de estimulação não parece interferir nos resultados. É possível, entretanto, que a estimulação iniciada na fase folicular precoce resulte em mais oócitos recuperados quando comparada à iniciada na fase lútea. Não se observam diferenças nas taxas de fertilização entre os grupos, embora os dados de gravidez, gravidez clínica, gravidez em curso e nascidos vivos sejam escassos para mulheres que criopreservaram oócitos na vigência do câncer de mama; das evidências disponíveis, a taxa de gravidez parece não diferir entre as mulheres em remissão da doença, quando comparadas às hípidas.

Palavras-chave: preservação da fertilidade; câncer de mama; oncofertilidade.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
OBJETIVOS	8
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
3. MÉTODO	12
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	14
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS (OU CONCLUSÕES)	24
REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia feminina maligna mais comum, sendo a principal causa de morte em mulheres jovens (ARECCO et al, 2022). Entretanto, com a detecção precoce e o avanço dos tratamentos, houve um aumento da sobrevivência de pacientes em idade reprodutiva (CHEN et al, 2022); recentemente, para o câncer de mama feminina, a sobrevivência em 5 anos subiu para cerca de 85% ou mais em ao menos 17 países em todo o mundo (LAMBERTINI et al, 2012; ALLEMANI et al, 2016). Os tratamentos anticâncer, por outro lado, têm potencial efeito gonadotóxico e as sobreviventes ao câncer de mama podem lidar com a infertilidade como seqüela em mais de 80% dos casos (CARVALHO et al, 2016).

Assim, uma vez que muitas mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama podem ainda não ter iniciado ou concluído seu planejamento familiar e possuir o desejo de gestar, deve-se promover o aconselhamento sobre a possibilidade de preservação da fertilidade (ARECCO et al, 2022). Oferecer opções para preservar a fertilidade pode ajudar a atingir o objetivo de otimizar a qualidade de vida das mulheres sobreviventes ao câncer de mama, especialmente aquelas afetadas pela doença antes de terem filhos (TURAN, 2018; CARVALHO et al, 2021), uma vez que a maternidade é considerada forte fator de satisfação emocional (BUSNELLI et al, 2020).

Nesse contexto, apesar de o foco imediato no momento do diagnóstico do câncer estar ligado à sobrevivência, as estratégias de preservação da fertilidade e planejamento familiar são questões cruciais a serem abordadas durante o aconselhamento às mulheres em idade reprodutiva com câncer de mama recém-diagnosticado (ARECCO et al, 2022). A fertilidade deve ser abordada o mais precocemente possível, uma vez que seus métodos de preservação devem ser concluídos antes do início do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico (OKTAY et al, 2018). A falha em abordar essa questão pode influenciar negativamente a saúde psicossocial das pacientes, a qualidade da sobrevivência e, até mesmo, em alguns casos, sua adesão aos tratamentos antineoplásicos propostos, afetando potencialmente a morbidade e a mortalidade relacionadas à doença (LAMBERTINI et al, 2018).

No que diz respeito às estratégias de preservação de fertilidade em mulheres adultas, têm-se como possíveis, atualmente, a criopreservação de embriões, gametas e

tecido ovariano, a transposição cirúrgica dos ovários e a supressão ovariana com análogo agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), que podem ser utilizadas isoladamente ou em conjunto (OKTAY et al, 2018). A criopreservação de gametas é hoje, contudo, considerada a estratégia de escolha para a preservação da fertilidade de pessoas com câncer (LOREN et al, 2013), pois, além de parecer eficaz, elimina potenciais dilemas éticos, legais e religiosos que envolvem o congelamento de embriões, especialmente tendo em vista a possibilidade de não haver remissão e sobrevida (CARVALHO et al, 2021). É verdade dizer que, por se tratar de técnica inserida na prática clínica há cerca de uma década (LOREN et al, 2013), ainda são relativamente escassos na literatura dados sobre eficácia e segurança da estimulação ovariana para preservação de gametas, e sobre os desfechos reprodutivos para as mulheres em questão.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Revisar, de forma sistemática, a literatura existente acerca da criopreservação de oócitos de mulheres em idade reprodutiva com câncer de mama, quanto aos resultados reprodutivos e aos impactos biopsicossociais para a sobrevida.

Objetivos específicos

- Analisar os resultados da estimulação ovariana com intenção de criopreservar oócitos para a maternidade genética no futuro, no contexto do câncer de mama, incluindo resposta folicular, taxas de produção folicular, número de oócitos recuperados, número de oócitos maduros recuperados;
- Investigar os registros de utilização desses oócitos, quanto às taxas de sobrevivência oocitária ao aquecimento, fertilização, desenvolvimento embrionário, implantação, gravidez clínica e nascidos vivos;
- Compreender o impacto do tratamento para criopreservação de oócitos no prognóstico oncológico.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Nos últimos anos, houve redução na taxa de mortalidade por câncer de mama devido ao aprimoramento de técnicas de triagem e terapias que garantem tanto o diagnóstico precoce quanto o aumento da sobrevida (BONARDI et al, 2020). Com isso, a preservação da fertilidade tornou-se uma questão importante na vida dessas mulheres (RODGERS et al, 2017). O risco subsequente de complicações relacionadas ao tratamento, como a perda da função endócrina ovariana e a infertilidade, representam importantes causas de sofrimento para as pacientes que recebem o diagnóstico durante seus anos reprodutivos (BONARDI et al, 2020; ARECCO et al, 2022).

A oncofertilidade (WOODRUFF, 2007) surge, nesse contexto, na tentativa de unir conhecimentos acerca da medicina reprodutiva e da oncologia, com o fito de preservar a fertilidade das pessoas com câncer.

O benefício fornecido pela preservação da fertilidade das mulheres sobreviventes ao câncer está primariamente relacionado ao bem-estar social (CARVALHO et al, 2014b), destacando-se que a oferta da preservação da fertilidade para mulheres com câncer de mama já poderia beneficiar mais de 20 mil mulheres no Brasil e mais de 500 mil mulheres em todo o mundo há cerca de uma década (CARVALHO et al, 2014a); com a melhoria dos resultados terapêuticos oncológicos e o consequente aumento de sobreviventes, o panorama expõe a importância de se estabelecer a oferta da preservação da fertilidade como uma obrigação moral diante de qualquer tratamento com potencial impacto na fertilidade, de modo a preservar a autonomia das mulheres (CARVALHO et al, 2014a), no exercício do direito à procriação (CARVALHO et al, 2015).

Mulheres com câncer de mama recém-diagnosticado encontram-se diante de certa dualidade no que diz respeito ao tratamento antineoplásico potencialmente gonadotóxico e à possibilidade de tentar preservar a função reprodutiva para a sobrevida (CARVALHO et al, 2021). Nesse sentido, não se trata de uma comparação de impactos entre o câncer e a infertilidade, uma vez que ambos podem exercer estresses psicoemocionais na mulher e afetar sua qualidade de vida (CARVALHO et al, 2017), mormente pelo luto vivido diante da ameaça da quebra de sua continuidade pelo óbito ou pela ausência de uma prole.

A estratégia considerada mais adequada para preservação da fertilidade de mulheres com câncer de mama diz respeito à criopreservação de embriões e/ou oócitos (OKTAY et al, 2018). A criopreservação de oócitos apresenta certas vantagens diante da criopreservação de embriões, uma vez que, além de eliminar questões religiosas e éticas relacionadas à criopreservação de embriões, pode ser utilizada em mulheres solteiras e adolescentes, no exercício de sua autonomia (CARVALHO et al, 2021).

Essas estratégias de criopreservação de oócitos e/ou embriões necessitam primeiro de uma estimulação ovariana controlada (EOC). A fim de aumentar a chance de sucesso, a EOC com altas doses de gonadotrofinas é necessária para maximizar o número de oócitos recuperados e armazenados (BONARDI et al, 2020). O procedimento da estimulação ovariana controlada se inicia antes do tratamento antineoplásico e é considerado a intervenção padrão para mulheres jovens em idade reprodutiva que desejam gestar futuramente (ARECCO et al, 2022).

Nos protocolos de EOC, são instituídas altas doses do hormônio folículo-estimulante (FSH), as quais elevam os níveis do estradiol (DAHAN et al, 2013). Por esse motivo, há uma complexidade na preservação da fertilidade de mulheres com câncer de mama, uma vez que os tumores mamários (principalmente os bem diferenciados) podem expressar receptores para o estradiol e, dessa forma, ser sensíveis à ação do hormônio, que atinge níveis séricos suprafisiológicos durante a EOC; a preocupação repousa sobre o risco teórico do estímulo à proliferação de células cancerígenas e a consequente mudança do prognóstico oncológico. Além do potencial de promover o crescimento tumoral por ação direta sobre seus receptores, o estradiol pode promover a angiogênese, favorecendo a neovascularização do tumor, assim como estimular a produção de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) que possui efeitos mitogênicos e antiapoptóticos em longo prazo (RODGERS et al, 2017). Pelo exposto, surgiram protocolos alternativos com a administração de inibidores de aromatase e moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERMs) como protocolo de proteção mamária, sendo mais utilizados o letrozol e o tamoxifeno, respectivamente (DAHAN et al, 2013; BONARDI et al, 2020).

Em mulheres com câncer de mama ER+, há fortes evidências que minimizar a exposição ao estrogênio reduz a recorrência e a mortalidade relacionada ao câncer, e

tanto o letrozol quanto o tamoxifeno demonstraram ser vantajosos nesse contexto (RODGERS et al, 2017). O letrozol é um inibidor de aromatase (IA), o qual inibe a conversão de testosterona e androstenediona em estradiol (CHEN et al, 2022) por meio de ligação competitiva com a enzima aromatase CYP19, diminuindo assim os níveis circulantes do hormônio, sugerindo uma maior segurança para pacientes com tumores que expressam receptores do hormônio (BONARDI et al, 2020), sem afetar, aparentemente, a eficácia da EOC em relação ao número de oócitos coletados, à maturação ou à taxa de fertilização (ARECCO et al, 2022).

O tamoxifeno, por sua vez, é um antiestrogênio não esteroide que possui efeito de supressão do crescimento do câncer de mama ER+ ao se ligar competitivamente ao receptor, impedindo a ação do hormônio (DAHAN et al, 2013), induzindo uma modificação conformacional e facilitando ou suprimindo a transcrição de genes-alvo (BONARDI et al, 2020). Como o tamoxifeno atua no receptor de estrogênio em vez de inibir a sua produção, a administração durante a EOC não diminui os níveis de estrogênio e a produção oocitária do hormônio não parece ser afetada (BONARDI et al, 2020). No entanto, a eficácia do SERM na prevenção do crescimento do câncer de mama é menos estudada quando comparada ao letrozol (DAHAN et al, 2013).

Assim, as mulheres com câncer de mama ER+ podem receber o protocolo combinando gonadotrofinas para estimulação ovariana associadas ao tamoxifeno ou ao letrozol (CHEN et al, 2022).

Muitas mulheres não tiveram a oportunidade de realizar a preservação da fertilidade antes ou durante o tratamento do câncer e não obtiveram sucesso na tentativa de gravidez após o tratamento. Essa situação se dá muitas vezes pela insegurança presente nas mulheres com câncer de mama em relação à possível interferência da EOC no tratamento antineoplásico, sendo observada uma taxa de 11,7% de recusa da preservação da fertilidade antes do tratamento do câncer e devido, também, à preocupação com o atraso no início do tratamento, ainda que seja improvável que a EOC e as tecnologias de reprodução assistida (TRA) aumentem o risco de recidiva, inclusive nas pacientes ER+ (ARECCO et al, 2022).

Por fim, uma importante questão atrelada à preservação da fertilidade em mulheres com câncer de mama diz respeito à discrepância de acesso a esse cuidado. Mulheres de minorias étnicas sofrem mais comorbidades e apresentam mais impasses

para receberem cuidados, além da menor probabilidade de terem plano de saúde. Outros fatores como localização geográfica, situação financeira e disponibilidade de tempo também afetam a possibilidade do tratamento (OKTAY et al, 2018).

Na medida em que a criopreservação de oócitos se torna mais comum, até mesmo na ausência da indicação oncológica, é importante continuar pesquisando e coletando dados sobre o processo, incluindo a eficácia em mulheres de diferentes idades e marcadores de envelhecimento reprodutivo, bem como possíveis efeitos na saúde de mulheres e seus filhos, e no prognóstico oncológico, com destaque para o intervalo livre de doença. Além disso, é necessário compreender as experiências e motivações das mulheres que optam por criopreservar seus oócitos no contexto específico. A oferta da criopreservação também pode ser uma oportunidade educativa para o público acerca da fertilidade feminina e da importância da conscientização sobre a questão reprodutiva.

3. MÉTODO

Uma busca sistemática na literatura foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os cruzamentos dos seguintes descritores: “Egg freezing”, “Oocyte freezing”, “Oocyte cryopreservation”, “Fertility preservation”, “Oncofertility” e “Breast cancer”, sem restrição de idioma ou data de publicação, elaborada conforme as diretrizes dos *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) de 2020 (PAGE, M. J. et al., 2021a; PAGE, M. J. et al., 2021b).

Foram incluídos apenas estudos originais, dos tipos ensaios clínicos e ensaios clínicos controlados randomizados, interessando a preservação da fertilidade em mulheres com câncer de mama, apresentando resultados relacionados ao número de oócitos recuperados; número de oócitos maduros recuperados; taxa de maturação oocitária; taxa de fertilização; número de oócitos criopreservados; número de embriões criopreservados; número de embriões transferidos; taxa de gravidez; taxa de gravidez clínica; taxa de nascidos vivos; taxa de abortos.

Foram excluídos estudos duplicados, estudos com defeitos de metodologia, estudos que incluíam outras neoplasias, estudos que não abordavam mulheres com

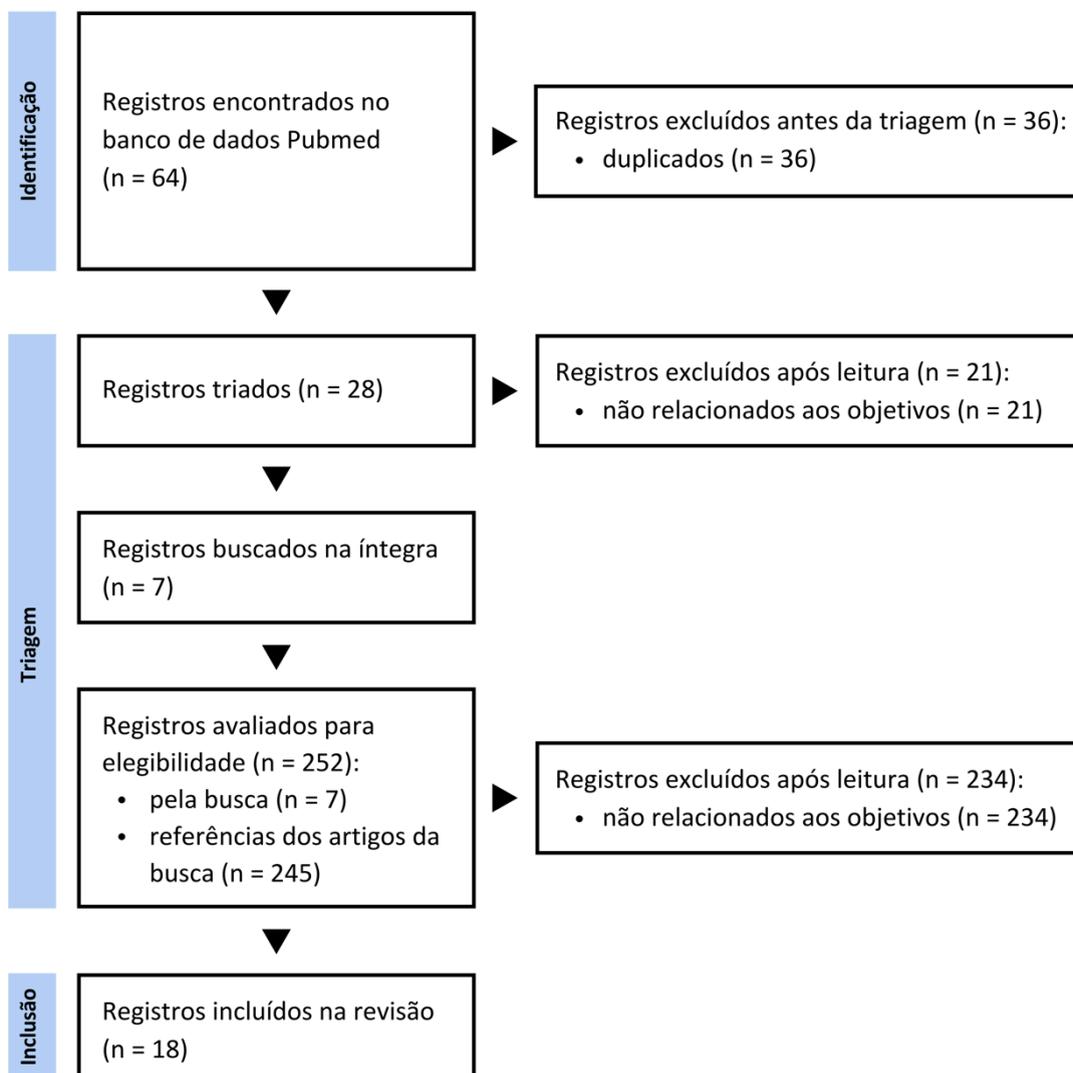
câncer de mama e estudos que avaliavam outras estratégias que não fossem a criopreservação de oócitos.

Foram, por fim, analisadas as referências dos artigos incluídos na revisão.

Duas autoras (LRAO e ILP) examinaram de maneira independente os estudos. Para a classificação do nível de evidência dos estudos incluídos no trabalho, foi utilizado o método proposto pelo Centro de Oxford para Medicina Baseada em Evidências (CMBE) em 2009 (Glossary, 2024; Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009), 2024). Inconsistências na classificação foram sanadas por um terceiro autor (BRC).

O diagrama PRISMA está representado na Figura 1.

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA.



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo, foram selecionados 7 estudos por meio da busca dos descritores na base de dados. Ainda, foram avaliados 245 estudos presentes nos 7 artigos selecionados pela busca, dos quais 11 foram incluídos na revisão, totalizando 18 estudos (Figura 1).

4.1 Oócitos

Balkenende (2022), realizaram um ensaio multicêntrico randomizado, aberto e controlado, entre 2014 e 2018, avaliando 162 mulheres, divididas em 3 grupos distintos, de acordo com o protocolo de estimulação ovariana (bloqueio hipofisário com antagonista do GnRH, estimulação com FSH recombinante, indução de maturidade com agonista do GnRH): sem adição; com adição do tamoxifeno; com adição do letrozol. Das 162 mulheres, 154 permaneceram no estudo. O número médio de complexos cumulus-oócitos (CCOs) foi de 12,5 com EOC associada ao tamoxifeno (54 mulheres), de 14,2 após estimulação ovariana em conjunto ao letrozol (53 mulheres) e de 13,6 após estimulação ovariana padrão (55 mulheres), não sendo demonstrada diferenças significativas entre os braços do tratamento. (Nível de evidência 1b).

O estudo TALES (TAmoxifeno ou LEtrozol em tumores sensíveis ao EStrogênio), um ensaio clínico randomizado, realizado na Califórnia, entre 2016 e 2020, avaliou 132 mulheres, em que 94 possuíam câncer de mama com receptor estrogênio positivo (RE+), sendo 44 submetidas à EOC com adição do tamoxifeno e 50 submetidas à EOC com adição do letrozol. Trinta e oito pacientes possuíam câncer de mama com receptor estrogênio negativo (RE-) e foram submetidas à EOC apenas com gonadotrofinas. Os números de oócitos recuperados foram de $16,9 \pm 10,9$, $16,8 \pm 9$ e $16,7 \pm 8,4$, respectivamente, sem diferenças significativas entre eles (Letourneau, 2021). (Nível de evidência 1B).

Azim e colaboradores (2007) realizaram um estudo de coorte sequencial e prospectivo em que o primeiro braço do estudo foi realizado entre Maio de 2003 e Novembro de 2005, com uma coorte de pacientes submetidas à EOC com FSH associado ao letrozol. O segundo braço do estudo foi realizado entre Dezembro de 2003 e Novembro de 2005, com uma coorte de pacientes submetidas à EOC com FSH associado ao anastrozol. O grupo que recebeu letrozol (n=47) teve $11,57 \pm 7,14$ oócitos recuperados, enquanto o grupo que recebeu anastrozol (n=7) apresentou $9,71 \pm 8,5$, sem diferença estatística entre os grupos. (Nível de evidência 2B).

Marklund e colaboradores (2020), realizaram um estudo multicêntrico prospectivo na Suíça, no período de 1995 a 2017, analisando 6 grupos distintos: EOC com letrozol; EOC sem letrozol; início convencional de estimulação; estimulação em dia aleatório do ciclo; letrozol e hCG para gatilho de estimulação; letrozol e GnRH antagonista. O número de oócitos recuperados foi de 12,32 no grupo de EOC com

letrozol e de 12,21 no grupo de EOC sem letrozol, sem diferença estatística entre os grupos. O momento de início da EOC não interferiu no número de oócitos recuperados, mas esse número foi significativamente maior para o grupo que recebeu GnRH agonista para o gatilho da estimulação quando comparado ao grupo que recebeu gonadotrofina coriônica (hCG) (13,66 vs 11,32; $p = 0,027$). (Nível de evidência 2B).

Oktay e colaboradores (2005), em um estudo prospectivo com uma coorte de 60 mulheres, avaliaram o número total de oócitos recuperados de 3 grupos distintos: um que recebeu apenas tamoxifeno ($1,7 \pm 0,3$); outro que recebeu tamoxifeno e uma pequena dose de FSH ($6,9 \pm 1,1$); e outro que recebeu letrozol associado a gonadotrofinas ($12,3 \pm 2,5$). Ademais, o grupo que utilizou letrozol apresentava contagem de folículos antrais significativamente maior (maior reserva ovariana). Em relação ao número total de oócitos, os resultados mostraram uma média de $1,7 \pm 0,3$ no grupo Tam-FIV; uma média de $6,9 \pm 1,1$ no grupo Tam-FSH-FIV; e uma média de $12,3 \pm 2,5$ no grupo letrozol-FIV. Assim, a diferença estatística entre os grupos Tam-FIV e Tam-FSH-FIV foi significativa ($p < 0,05$), bem como entre os grupos Tam-FIV e letrozol-FIV ($p < 0,001$) e entre os grupos Tam-FSH-FIV e letrozol-FIV ($p > 0,05$). Por fim, o estudo mostra que usar apenas tamoxifeno é inferior em relação ao tamoxifeno combinado ao FSH ou à combinação FSH e letrozol. (nível de evidência 2b)

Revelli e colaboradores (2013) realizaram um estudo de coorte retrospectiva na Itália entre os anos 2000 e 2012, com um grupo composto por mulheres com câncer de mama RE+ que foram submetidas à EOC com gonadotrofina associada ao letrozol (Le+Gn) e outro grupo composto por mulheres com câncer de mama RE- que foram submetidas à EOC apenas com gonadotrofinas (Gn- apenas). O grupo Le-Gn ($n=50$) apresentou média de 7,60 (6,26 - 8,94) oócitos recuperados, e o grupo Gn- apenas ($n=25$), apresentou 10,50 (7,37 - 13,63) oócitos recuperados, representando um p value igual a 0,05 entre os dois grupos. Assim, o grupo que fez uso de letrozol possuiu um valor menor de oócitos recuperados em relação ao grupo que usou apenas gonadotrofinas ($p = 0,05$). Um número menor de oócitos recuperados foi observado em pacientes com câncer de mama estimulados com Le-Gn em comparação com controles saudáveis estimulados apenas com Gn. (Nível de evidência 3b).

Quinn e colaboradores (2017) realizaram um estudo com 589 mulheres que desejavam preservar a fertilidade, entre o período de 2009 a 2015. O estudo foi

dividido em 2 grupos: um com mulheres com câncer de mama ($n = 191$) submetidas à preservação da fertilidade; e o outro com mulheres saudáveis que realizaram criopreservação eletiva de oócitos e que não possuíam histórico de infertilidade ($n = 398$). O grupo de mulheres com câncer de mama foi subdividido entre aquelas que possuíam câncer de mama RE+ e aquelas que tinham câncer de mama RE-, e assim, as que possuíam RE+ receberam letrozol associado à EOC, e o grupo RE- não recebeu letrozol. Os resultados mostram que o número de oócitos coletados foi de $17,0 \pm 0,5$ no grupo que realizou criopreservação eletiva de oócitos; de $20,1 \pm 1,1$ no grupo com câncer de mama que usou letrozol; e de $16,6 \pm 1,2$ no grupo com câncer de mama que não utilizou letrozol. Houve diferença estatística significativa tanto entre o grupo do letrozol e o da criopreservação eletiva ($p < 0,001$) quanto entre os 3 grupos ($p < 0,001$). As pacientes com câncer de mama no geral (tanto RE+ quando RE-) apresentaram média de $19,4 \pm 0,9$ oócitos recuperados no total, sendo o valor de p desse grupo em relação ao que realizou criopreservação eletiva, insignificante. Logo, o grupo que recebeu letrozol apresentou maior número de oócitos coletados ($p < 0,001$) que o grupo que realizou criopreservação eletiva. No comparativo entre o grupo total de pacientes com câncer de mama submetido à EOC e o grupo da criopreservação eletiva, o resultado foi similar ($19,4 \pm 0,9$ vs $17,0 \pm 0,5$). (Nível de evidência 3b).

Um estudo retrospectivo avaliou pacientes com câncer de mama que desejavam preservar a fertilidade e foram submetidas à estimulação ovariana com letrozol ($n=220$), entre os anos de 2005 a 2013, e comparou seus resultados reprodutivos com os de um grupo de pacientes hígidos que realizaram criopreservação eletiva ($n=451$) por meio da estimulação ovariana apenas com gonadotrofinas, entre 2011 e 2014. Os resultados mostraram que o número de oócitos recuperados no grupo das pacientes com câncer de mama foi um valor médio de $12,3 (\pm 3,99)$, e no grupo da criopreservação eletiva, a média foi de $10,9 (\pm 3,86)$, representando diferença significativa ($p < 0,01$). Assim, o número de oócitos recuperados foi maior no grupo de pacientes com câncer de mama ($p < 0,01$) quando comparado ao grupo da criopreservação eletiva (Pereira, 2016). (Nível de evidência 3b).

Rauch e colaboradores (2013) operaram um ensaio clínico prospectivo, randomizado e aberto em pacientes com câncer de mama que desejavam preservar a fertilidade antes da quimioterapia, sendo dividido em dois braços. Um grupo recebeu

dose fixa de letrozol com EOC iniciada no dia 3, enquanto o outro grupo realizou EOC com letrozol com dose titulada e início com base nos níveis de estradiol. O grupo que utilizou letrozol em dose fixa apresentou média de $20,5 \pm 8,6$ oócitos recuperados, e o grupo que recebeu letrozol em dose titulada apresentou média de $17,0 \pm 12,9$. (Nível de evidência 1b).

Turan e colaboradores (2013) efetivaram um estudo de coorte retrospectiva que analisou os desfechos reprodutivos de mulheres com câncer de mama que foram submetidas a dois ciclos de estimulação ovariana associada ao letrozol, para preservação da fertilidade, comparando com os desfechos reprodutivos de mulheres com câncer de mama que realizaram apenas um ciclo de estimulação ovariana com letrozol. Os resultados mostraram que o grupo de mulheres que foram submetidas a apenas um ciclo de estimulação ($n=61$) apresentou $9,1 \pm 5,2$ oócitos coletados, e o grupo que foi submetido a dois ciclos de estimulação ($n=17$), apresentou $16,1 \pm 13,2$ oócitos coletados, com significância estatística ($p=0,008$). Naqueles que realizaram dois ciclos, foram observados $7,7 \pm 5,4$ oócitos coletados no primeiro ciclo, e $8,4 \pm 9,6$ no segundo ciclo. Portanto, o grupo que realizou dois ciclos de estimulação apresentou maior número de oócitos coletados ($16,1 \pm 13,2$ vs. $9,1 \pm 5,2$; valor de $p = 0,008$) que o grupo que realizou apenas um ciclo. Naqueles que realizaram dois ciclos de estimulação, os resultados foram similares ($7,7 \pm 5,4$ vs $8,4 \pm 9,6$). (Nível de evidência 3b).

4.2 Oócitos maduros

Marklund e colaboradores (2020) incluíram em seu estudo a análise do número de oócitos maduros recuperados em cada grupo. No grupo que recebeu letrozol, foram recuperados 8,45 oócitos maduros, e no grupo sem letrozol, foram recuperados 8,52, não apresentando significância estatística ($p=0,941$). No grupo que realizou EOC convencional, foram recuperados 9,1 oócitos maduros, e no grupo que realizou EOC com início aleatório, foram 7,9 não apresentando significância estatística ($p=0,197$). Dentre os que receberam GnRH para o gatilho, foram recuperados 9,3 oócitos maduros, e no grupo que recebeu hCG, foram recuperados 7,6 oócitos maduros. (Nível de evidência 2b)

Oktay e colaboradores (2005), em um estudo prospectivo com uma coorte de 60 mulheres, verificou que o número total de oócitos maduros foi maior nos grupos que foram submetidos a preservação da fertilidade com tamoxifeno e hormônio folículo-estimulante em baixas doses (TamFSH-FIV: $1,5 \pm 0,3$) e letrozol (Letrozol-FIV: $5,1 \pm 1,1$) em comparação com o grupo do tamoxifeno isolado ($8,5 \pm 1,6$) ($p < 0,001$). (Nível de evidência 2b).

Revelli (2013) observou que o número de oócitos maduros foi significativamente menor (cerca de 40%) quando usado o letrozol e o número de oócitos maduros disponíveis para criopreservação ($6,6 \pm 3,5$ versus $8,5$; $p = 0,038$) foi significativamente maior no grupo em que somente foi utilizado gonadotrofinas. (Nível de evidência 3b).

Quinn e colaboradores (2017) fizeram um estudo de coorte retrospectivo com 589 mulheres que desejavam preservar a fertilidade, entre o período de 2009 a 2015. O estudo verificou que não houve diferença significativa no número de oócitos maduros recuperados entre as pacientes em que foi administrado letrozol ($1,01 \pm 0,06$) em relação às que não usaram letrozol ($1,10 \pm 0,14$). (Nível de evidência 3b).

Um estudo retrospectivo realizado por Pereira e colaboradores (2016), entre 2011 e 2014 teve como objetivo principal comparar a produção de oócitos em pacientes com CA de mama submetidas à estimulação ovariana controlada (EOC) com letrozol e gonadotrofinas ($n=220$) em relação a pacientes submetidas à estimulação ovariana controlada padrão com gonadotrofinas para criopreservação eletiva de oócitos ($n = 451$). O estudo verificou que o número em porcentagem de oócitos maduros foi maior nas pacientes com câncer de mama (87,9%) em relação às pacientes da criopreservação eletiva (72,8%), com um valor de $p = 0.01$. Além disso, a porcentagem de oócitos maduros foi maior (88,1%) nas pacientes com câncer de mama que iniciaram no dia 2 do ciclo em comparação às que iniciaram na fase lútea ($n=36$), com um valor de 87.6%. (Nível de evidência 3b).

Letourneau e colaboradores (2021), realizaram o estudo TALEs (TAMoxifeno ou LETrozol em tumores sensíveis ao ESTrogênio), um ensaio clínico randomizado. A maturação oocitária foi induzida com hCG ou agonista de GnRH. EO-tamoxifeno e EO-letrozol produziram números médios semelhantes de oócitos maduros ($12 \pm 8,6$ vs $11,6 \pm 7,5$, $p=0.81$). Na comparação secundária, letrozol-gonadotrofina (ER+) ou

tamoxifeno-gonadotrofina (ER+) versus apenas gonadotrofina (ER-) também produziram rendimentos médios de oócitos maduros semelhantes: tamoxifeno-gonadotrofina versus gonadotrofina foram semelhantes para o rendimento de oócitos maduros ($12 \pm 8,6$ vs $12,4 \pm 7,2$, $p=0,81$); letrozol-gonadotrofina versus gonadotrofina apenas também foi semelhante para o rendimento de oócitos maduros ($11,6 \pm 7,5$ vs $12,4 \pm 7,2$, $p = 0,61$). O número total de oócitos recuperados, as taxas de maturidade oocitária e a proporção de ciclos com resposta ovariana deficiente também foram semelhantes entre os três grupos. (Nível de evidência 1b).

Balkenende (2022), em seu ensaio multicêntrico randomizado aberto e controlado, também avaliou o número de oócitos armazenados nos 3 braços do estudo (estimulação ovariana em conjunto ao tamoxifeno; estimulação ovariana associada ao letrozol; estimulação ovariana padrão). Os resultados foram de 10,2 (7,9) oócitos armazenados na EO-tamoxifeno; de 10,2 (8,1) na EO-letrozol; e de 9,8 (9,8) na EO padrão. A diferença média no intervalo de confiança de 95% foi de 0,33 (3,78 a 4,44) entre o grupo tamoxifeno versus EOC padrão, e de 0,35 (3,71 a 4,40) entre o grupo letrozol versus EOC padrão. Logo, no estudo não foi evidenciado diferenças no número de oócitos armazenados entre os tratamentos com letrozol, tamoxifeno e estimulação ovariana padrão. (Nível de evidência 1b).

4.3 Taxa de fertilização

Azim (2007) em sua coorte sequencial prospectiva, apresentou taxa de fertilização média de $74,1 \pm 24\%$ no grupo que recebeu EOC com FSH associado ao letrozol, e de $71,28 \pm 17,11\%$ no grupo que recebeu EOC com FSH associado ao anastrozol, não apresentando significância estatística. (Nível de evidência 2b)

Marklund (2020), em seu estudo multicêntrico prospectivo, apresentaram taxa de fertilização de 0,64% no grupo que recebeu letrozol, e de 0,63% no grupo que não recebeu letrozol, representando insignificância estatística ($p= 0,89$). No grupo submetido à EOC convencional, a taxa de fertilização foi de 0,66%, e no grupo que recebeu EOC com início em dia aleatório, a taxa foi de 0,62%, representando insignificância estatística entre os dois ($p=0,276$). A taxa de fertilização foi de 0,69% naqueles que receberam GnRH, e de 0,60% naqueles que receberam hCG, não

apresentando significância estatística ($p=0,28$). Assim, a taxa de fertilização foi semelhante na análise da EOC com letrozol versus EOC sem letrozol (0,64% vs 0,63%, $p=0,89$), da EOC convencional versus EOC em dia aleatório (0,66% vs 0,62, $p=0,276$) e dos que receberam GnRH versus os que receberam hCG (0,69% vs 0,60%, $p=0,28$). (Nível de evidência 2B).

Quinn e colaboradores (2017), em seu estudo de coorte retrospectiva, demonstraram taxa de fertilização média de $0,76 \pm 0,02$ no grupo de mulheres com câncer de mama que receberam letrozol, e de $0,85 \pm 0,02$ no grupo de mulheres com câncer de mama que não receberam letrozol, sendo insignificante a diferença estatística entre os grupos. (Nível de evidência 3b).

Pereira e colaboradores (2016), compararam em seu estudo, desfechos reprodutivos de pacientes com câncer de mama submetidas à estimulação ovariana com letrozol ($n=220$), com os desfechos de pacientes hípidos que realizaram criopreservação eletiva ($n=451$) por meio da estimulação ovariana apenas com gonadotrofinas. A taxa de fertilização nas pacientes com câncer de mama submetidas à EOC-letrozol foi de 73,2%. Essa taxa foi comparada à taxa de fertilização na população de pacientes de mesma idade submetidos a injeção intracitoplasmática de espermatozóide (76,1%), sendo o valor de p igual a 0,64 entre esses dois grupos. (Nível de evidência 3b).

4.4 Embriões criopreservados e transferência embrionária

Marklund e colaboradores (2020) mostraram em seu estudo que de 468 mulheres que seguiram o tratamento, 28% optaram por embriões armazenados. Em números, 133 mulheres que foram submetidas a estimulação ovariana controlada (EOC) optaram por armazenamento de embriões. No grupo que recebeu letrozol, foram criopreservados 4,0 embriões, e no grupo sem letrozol, foram criopreservados 5,3, apresentando insignificância estatística ($p=0,075$). No grupo que realizou EOC convencional, foram criopreservados 4,75 embriões, e no grupo que realizou EOC com início aleatório, foram criopreservados 4,78 embriões, apresentando insignificância estatística ($p=0,922$). Dentre os que receberam GnRH para o gatilho, foram criopreservados 5,5 embriões, e no grupo que recebeu hCG, foram criopreservados 3,0

embriões, apresentando um valor de p significativo de 0,003. Os resultados deste estudo demonstram a prática de EOC com coadministração de letrozol como segura para mulheres com CM sem afetar o número de oócitos e/ou embriões criopreservados obtidos. O grupo que recebeu GnRH apresentou maior número de embriões criopreservados em relação ao grupo que recebeu hCG. (Nível de evidência 2B).

Oktaý e colaboradores (2018) verificaram em seu estudo um número significativamente maior de embriões por recuperação nos grupos TamFSH-FIV ($3,8 \pm 0,8$) e Letrozol-FIV ($5,3 \pm 0,8$) do que no grupo Tam-FIV ($1,3 \pm 0,2$, $P < 0,001$). (Nível de evidência 2b).

Oktaý e colaboradores (2018) verificaram que o tempo médio desde a criopreservação do embrião até a transferência foi significativamente maior em pacientes que realizaram transferência autóloga em comparação com as pacientes que optaram por útero de substituição ($65,3 \pm 14,3$ vs $45,3 \pm 17,4$ meses). Do total de mulheres, 33 passaram por 40 tentativas de transferência de embriões para o próprio útero ($n=18$) ou através de útero de substituição ($n=22$), com uma média de idade de $41,5 \pm 4,3$ anos após a criopreservação dos embriões. O número médio de embriões transferidos foi 2.3 ($1,97 \pm 0,7$), com um valor p de 0,14. (Nível de evidência 2b).

4.4 Gravidez

Azim e colaboradores (2007) demonstraram em seu estudo prospectivo não randomizado e controlado que, ao todo, 10 pacientes do grupo submetido à EO controlada realizaram transferência embrionária, sendo que 4 mulheres realizaram a transferência para o próprio útero, e 6 realizaram a transferência para uma portadora gestacional, o que resultou em 8 gestações. Ainda nesse grupo, ocorreu 1 gravidez espontânea. (Nível de evidência 2b).

4.5 Nascidos vivos

Oktaý e colaboradores (2018) realizaram um estudo que mostrou uma taxa de nascidos vivos por transferência embrionária de 45% no grupo que preservou a fertilidade, e de 38,2% no grupo de inférteis que realizaram transferência de embriões

frescos, não apresentando significância estatística. Também, foi realizada uma comparação dos desfechos reprodutivos entre aquelas pacientes que realizaram transferência embrionária para si mesma e aquelas que realizaram transferência embrionária para uma portadora gestacional. Assim, a taxa de nascidos vivos por transferência foi 50,0% entre aquelas que transferiram a si mesma, e 40,9% entre aquelas que transferiram à uma portadora, apresentando um valor de p igual a 0,565. Portanto, a taxa de nascidos vivos foi similar entre o grupo que preservou a fertilidade antes da quimioterapia e a média nacional dos EUA de mulheres inférteis (45% vs 38,2%, $p=0,225$), bem como entre aquelas que realizaram a transferência embrionária a si mesma, e aquelas que transferiram à uma portadora (50% vs 40,9%, $p=0,565$). (Nível de evidência 2b).

Pereira (2016), atestou no estudo uma taxa de nascidos vivos por transferência de embrião criopreservado de 32,3% na coorte de estudo, e de 29,9% no outro grupo submetidos à transferência de embriões criopreservados na instituição, com um valor de p insignificante entre os dois grupos ($p= 0,62$). Assim, não houve diferença significativa na taxa de nascidos vivos entre pacientes com câncer de mama submetidas à EO-letrozol versus pacientes hípidos que realizaram criopreservação eletiva (32,3% vs 29,9%, $p=0,62$). (Nível de evidência 3b).

4.6 Perdas gestacionais

Oktay (2005), em um estudo prospectivo com uma coorte de 60 mulheres criopreservou todos os embriões relatados no estudo, e, apenas uma paciente, que estava no grupo tamoxifeno sozinho (TAM-FIV), voltou para a transferência de embriões. O estudo relata que se tratava de uma paciente de 41 anos cujos três embriões foram descongelados e o único embrião sobrevivente foi transferido para um útero de substituição, que resultou em uma gravidez. Embora a primeira ultrassonografia tenha mostrado a presença de atividade cardíaca fetal, a gravidez resultou em aborto espontâneo no final do primeiro trimestre. (Nível de evidência 2b).

Oktay e colaboradores (2018) mostraram em seu estudo que das 33 mulheres que tentaram engravidar, 26 foram submetidas à transferência de embrião uma vez e

sete foram submetidas duas vezes. Isso acabou resultando em 20 mulheres tendo pelo menos uma gravidez. Das 20 mulheres, três não tiveram bebê por causa de abortos espontâneos (uma mulher teve um único e outras duas tiveram dois abortos espontâneos consecutivos), trazendo a taxa de preservação da fertilidade para 51,5% entre aquelas que tentam. É digno de nota que três das 17 mulheres que tiveram nascidos vivos também sofreram um aborto espontâneo antes de serem submetidas a uma segunda tentativa de transferência que resultou em um nascimento vivo. (Nível de evidência 2b).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante o exposto, é evidente a importância da preservação da fertilidade em mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama que possuem planejamento familiar e o desejo de gestar, visto que o tratamento anticâncer pode cursar com a infertilidade.

A literatura atual sustenta que, em relação aos oócitos, não foram observadas diferenças significativas no número de complexos cumulus-oócito entre os diferentes braços de tratamento, que incluíram estimulação ovariana em combinação com tamoxifeno, estimulação ovariana associada ao letrozol e estimulação ovariana padrão. Adicionalmente, comparações entre estimulação ovariana controlada (EOC) com letrozol versus EOC sem letrozol, e entre estimulação com início convencional versus início em dia aleatório, mostraram desfechos semelhantes quanto ao número de oócitos recuperados.

rovem semelhança ou divergência na quantidade total de oócitos recuperados entre mulheres com câncer de mama ou hípidas submetidas à estimulação ovariana controlada com fins de preservação. Assim sendo, a literatura indica uma semelhança estatística para os números de oócitos maduros recuperados e, dessa forma, aptos à criopreservação, independentemente do uso de tamoxifeno, letrozol, anastrozol ou gonadotrofinas nos protocolos.

No entanto, é possível que a estimulação iniciada na fase folicular precoce resulte em mais oócitos recuperados que a iniciada na fase lútea, fato que ainda requer

comprovação. Além disso, não foram encontradas diferenças nas taxas de fertilização entre os grupos, embora os dados sobre gravidez, gravidez clínica, gravidez em andamento e nascidos vivos sejam limitados. Com base nas evidências disponíveis, que são fracas e escassas, a taxa de gravidez parece não diferir entre mulheres em remissão da doença e as hípidas.

Quanto aos embriões criopreservados, a prática de estimulação ovariana controlada (EOC) com coadministração de letrozol é considerada segura para mulheres com câncer de mama, sem impactar o número de oócitos e/ou embriões criopreservados obtidos. Foi visto que o grupo que recebeu o gatilho com GnRH apresentou um número maior de embriões criopreservados em comparação com o grupo que recebeu hCG. Além disso, um estudo revelou que o número de embriões por recuperação foi significativamente maior nos grupos Tam-FSH-FIV e Letrozol-FIV em comparação com o grupo Tam-FIV.

Acerca dos nascidos vivos, os estudos apresentados mostram resultados semelhantes entre as mulheres que preservaram a fertilidade e aquelas inférteis que realizaram transferência de embriões frescos, bem como as que realizaram criopreservação eletiva. Além disso, a taxa de nascidos vivos foi semelhante entre mulheres que transferiram embriões para si mesmas e para portadoras gestacionais.

A respeito das perdas gestacionais, um estudo mostrou que das 33 mulheres que tentaram engravidar, 26 foram submetidas à transferência de embrião uma vez e sete foram submetidas duas vezes. Isso acabou resultando em 20 mulheres tendo pelo menos uma gravidez. Das 20 mulheres, três não tiveram bebê por causa de abortos espontâneos (uma mulher teve um único e outras duas tiveram dois abortos espontâneos consecutivos), trazendo a taxa de preservação da fertilidade para 51,5% entre aquelas que tentaram.

Logo, a literatura acerca dos desfechos reprodutivos a partir de oócitos criopreservados de mulheres com câncer de mama é escassa e as evidências, em geral, fracas. Aparentemente, são semelhantes os números de oócitos maduros criopreservados em mulheres com a doença e hípidas, independentemente do protocolo utilizado, assim como as taxas de fertilização. Não se pode afirmar, pelas

evidências disponíveis, que os desfechos gestacionais sejam semelhantes ou distintos, sendo necessários estudos mais bem desenhados para tanto.

REFERÊNCIAS

ALLEMANI C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al.; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **Lancet**. 2015;385(9972):977-1010.

ARECCO, L; BLONDEAUX, E; BRUZZONE, M; et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction**, v. 37, n. 5, p. 954–968, 2022.

AZIM, A. A. et al. Relative Potencies of Anastrozole and Letrozole to Suppress Estradiol in Breast Cancer Patients Undergoing Ovarian Stimulation before in Vitro Fertilization. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 6, p. 2197–2200, 1 jun. 2007.

BALKENENDE, E. M. E. et al. Fertility preservation for women with breast cancer: a multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. **Human Reproduction**, v. 37, n. 8, p. 1786–1794, 30 jul. 2022.

BONARDI, B. et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 574669, 7 out. 2020.

BUSNELLI, A. et al. Fertility in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 41, n. 1, p. 96–112, jul. 2020.

CARVALHO, B. R. D. et al. Visão geral sobre preservação da fertilidade feminina depois do câncer. **Reprodução & Climatério**, v. 29, n. 3, p. 123–129, set. 2014.

CARVALHO, B. R. D; Caetano, João Pedro Junqueira; Cavagna, Mário; Marinho, Ricardo Melo; Silva, Adelino Amaral; Nakagawa, Hitomi Miura. Indução de ovulação em pacientes com tumor estrogênio-dependente: diretrizes clínicas da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana. **Reprodução & Climatério**, v. 32, p. 31-38, 2016.

CARVALHO, B. R. D.; KLIEMCHEN, J.; WOODRUFF, T. K. Ethical, moral and other aspects related to fertility preservation in cancer patients. **JBRA Assisted Reproduction**, v. 21, n. 1, 2017.

CARVALHO, Bruno Ramalho De; Rodrigues, Jhenifer Kliemchen; Woodruff, Teresa K. Oncofertility: Ethics and Hope after Cancer. In: Chor J, Watson K. **Reproductive Ethics in Clinical Practice**. 1ed. New York, USA: Oxford Press, 2021:136-50.

CHEN, C.-N. et al. Fertility preservation for women with breast cancer before chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 44, n. 2, p. 357–369, fev. 2022.

CHIEN, A. J. et al. Fertility preservation with ovarian stimulation and time to treatment in women with stage II–III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 165, n. 1, p. 151–159, ago. 2017.

DAHAN, T. et al. Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 8 nov. 2013.

Glossary. Web Page. Disponível em:

<<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/ebm-tools/glossary>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

HUANG, J. Y. J. et al. Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. **The American Journal of Surgery**, v. 200, n. 1, p. 177–183, jul. 2010.

LAMBERTINI, M. et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient–Level Data. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 19, p. 1981–1990, 1 jul. 2018.

LETOURNEAU, J. et al. Concomitant tamoxifen or letrozole for optimal oocyte yield during fertility preservation for breast cancer: the TAMoxifen or Letrozole in Estrogen Sensitive tumors (TALES) randomized clinical trial. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 38, n. 9, p. 2455–2463, set. 2021.

LOREN, A. W. et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 19, p. 2500–2510, 1 jul. 2013.

MARKLUND, A. et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. **Human Reproduction**, v. 35, n. 4, p. 929–938, 28 abr. 2020.

MEIROW, D. et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. **Fertility and Sterility**, v. 102, n. 2, p. 488–495.e3, ago. 2014.

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). Web Page. Disponível em:

<<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>>. Acesso em: 21 fev. 2024.

OKTAY, K. et al. Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: A Prospective Controlled Comparison of Ovarian Stimulation With Tamoxifen and Letrozole for Embryo Cryopreservation. **Journal of Clinical Oncology**, v. 23, n. 19, p. 4347–4353, 1 jul. 2005.

OKTAY, K. et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 19, p. 1994–2001, 1 jul. 2018.

PAGE, M. J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n160, 29 mar. 2021a.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021b.

PEREIRA, N. et al. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes†. **Gynecological Endocrinology**, v. 32, n. 10, p. 823–826, 2 out. 2016.

QUINN, M. M. et al. Response to ovarian stimulation is not impacted by a breast cancer diagnosis. **Human Reproduction**, p. humrep;dew355v1, 24 jan. 2017.

RAUCH, E. R. et al. A randomized open label clinical trial of fixed vs.titrated dose letrozole for ovarian stimulation in breast cancer patients: an interim analysis. **Fertility and Sterility**, v. 98, n. 3, p. S117, set. 2012.

REVELLI, A. et al. Is Letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? **Gynecological Endocrinology**, v. 29, n. 11, p. 993–996, nov. 2013.

RODGERS, R. J. et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. **Human Reproduction**, v. 32, n. 5, p. 1033–1045, maio 2017.

TURAN, V. et al. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. **Fertility and Sterility**, v. 100, n. 6, p. 1681-1685.e1, dez. 2013.

TURAN, V. et al. The impact of malignancy on response to ovarian stimulation for fertility preservation: a meta-analysis. **Fertility and Sterility**, v. 110, n. 7, p. 1347–1355, dez. 2018.

WOODRUFF, T. K. The Emergence of a New Interdiscipline: Oncofertility. Em: WOODRUFF, T. K.; SNYDER, K. A. (Eds.). **Oncofertility Fertility Preservation for Cancer Survivors**. Boston, MA: Springer US, 2007. v. 138p. 3–11.