



JOÃO RAMOS DE OLIVEIRA NETO

**OS DESAFIOS NO PROCESSO DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Cuiabá/MT

2025

JOÃO RAMOS DE OLIVEIRA NETO

**OS DESAFIOS NO PROCESSO DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Projeto de Conclusão de Curso apresentado à
Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina, da
Faculdade Fasipe, como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador(a): Prof^o Esp. Wdisson Cleber da Costa
Fontes

Cuiabá/MT

2025

JOÃO RAMOS DE OLIVEIRA NETO

**OS DESAFIOS NO PROCESSO DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Biomedicina da FASIPE-CPA, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em BIOMEDICINA.

Aprovado em:

Professor Orientador: Prof^o Esp. Wdisson Cleber da Costa Fontes
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor (a) Avaliador(a):
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Professor (a) Avaliador (a): Prof.
Departamento de Biomedicina - FASIPE

Prof^o. Michell Charlles de Souza Costa
Coordenador do Curso de Biomedicina
FASIPE - Faculdade CPA

Cuiabá- MT
2025

APÊNDICE V

PROTOCOLO DE ENTREGA DA VERSÃO FINAL

Eu **Wdisson Cleber da Costa Fontes**, orientador(a), pelo presente termo declaro ter feito a devida revisão do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “**Os desafios no processo de fertilização *in vitro* em pacientes oncológicos**” de autoria do(a) Graduando(a), **João Ramos de Oliveira Neto**, do(a) qual fui orientador(a) e certifiquei de que todas as orientações, sugestões e necessidades de correções feitas pela Banca Examinadora da Defesa foram acatadas e cumpridas.

Sendo assim, o texto está pronto para ser entregue à Coordenação de Curso de Biomedicina conforme previsto no Regulamento de Trabalho de Conclusão de Curso.

Cuiabá- MT, 02 de Junho de 2025.

Wdisson Cleber da Costa Fontes

Assinatura do Orientador

DEDICO,

Dedico meus agradecimento a Deus, por me fortalecer nos momentos de dúvida e por iluminar meu caminho com fé e esperança. À minha família, por ser minha base, meu alicerce e meu porto seguro em todas as etapas dessa caminhada. A todas as mulheres que enfrentam, com coragem, o desafio de lutar contra o câncer sem abrir mão do sonho de serem mães — que este trabalho seja uma

pequena contribuição para um futuro mais digno e cheio de possibilidades. E, especialmente, a mim mesmo, por não desistir, por acreditar e por transformar cada obstáculo em força para seguir em frente.

AGRADEÇO,

- Agradecimento a Deus pelo sustento da fé e direção ao longo da jornada.
- Gratidão à família pelo amor, paciência e apoio incondicional.
- Reconhecimento ao orientador Prof. Esp. Wdisson Cleber da Costa Fontes pela orientação e dedicação.
- Agradecimento aos professores da FASIPE pela contribuição na formação acadêmica.
- Gratidão aos colegas e amigos pelo companheirismo durante a graduação.
- Valorização do aprendizado técnico e humano adquirido durante o curso.

- Desejo de que a monografia contribua para um futuro mais justo e acolhedor às mulheres em tratamento oncológico que sonham com a maternidade.

“ Suba o primeiro degrau com fé.
Não é necessário que você veja toda a escada.
Apenas dê o primeiro passo. ”
– Martin Luther King

JOÃO RAMOS DE OLIVEIRA NETO. OS DESAFIOS NO PROCESSO DE FERTILIZAÇÃO *IN VITRO* EM PACIENTES ONCOLÓGICOS, 2025. 30 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

RESUMO

A Reprodução Humana Assistida (RHA) representa um campo fundamental da medicina reprodutiva, oferecendo alternativas para casais com dificuldades de concepção. Técnicas como inseminação intrauterina (IIU), fertilização *in vitro* (FIV), injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) e transferência de embriões congelados (TEC) viabilizam a manipulação de gametas e ampliam as chances de gravidez, conforme protocolos personalizados que consideram causas da infertilidade e características individuais dos pacientes. O processo inicia-se com a coleta de gametas – óvulos nas mulheres, obtidos após estimulação ovariana, e espermatozoides nos homens, por ejaculação ou biópsia testicular. Após rigoroso processamento laboratorial, a fecundação ocorre *in vitro* e os embriões resultantes podem ser transferidos ao útero ou congelados. A complexidade aumenta no caso de mulheres em tratamento oncológico, cujas terapias, como quimioterapia e radioterapia, podem comprometer a fertilidade. Nesse contexto, a preservação da fertilidade surge como alternativa viável, com destaque para a criopreservação de embriões, que apresenta alta taxa de sucesso. O trabalho trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa, do tipo descritiva, baseada em revisão de literatura e análise de artigos científicos, dissertações e teses publicadas entre os anos de 2005 a 2023. As fontes foram obtidas por meio das plataformas Google Acadêmico, Scielo e PubMed, utilizando os descritores "Fertilização *in vitro*", "Criopreservação de Embriões" e "ImpaFP da Quimioterapia em Pacientes Oncológicos". Os critérios de inclusão abrangeram publicações em português e inglês, disponíveis na íntegra e que abordassem diretamente o tema da FIV em pacientes com câncer. Foram excluídos artigos indisponíveis na íntegra, que não tratavam do tema central ou que não apresentavam metodologia clara. A análise revelou que a quimioterapia afeta significativamente a reserva ovariana, reduzindo a quantidade e qualidade dos oócitos, o que compromete o sucesso da FIV. Técnicas de preservação da fertilidade, como a criopreservação de embriões, oócitos e tecido ovariano, se destacam como alternativas eficazes, embora apresentem limitações específicas. Conclui-se que o avanço das tecnologias reprodutivas e a escolha personalizada da técnica mais adequada são essenciais para garantir às pacientes oncológicas a possibilidade de maternidade futura, respeitando seus desejos e condições clínicas.

Palavras-chave: Reprodução Humana Assistida; Infertilidade; Quimioterapia.

JOÃO RAMOS DE OLIVEIRA NETO. **CHALLENGES IN THE IN VITRO FERTILIZATION PROCESS IN ONCOLOGICAL PATIENTS**, 2025. 30 folhas. Monografia de Conclusão de Curso- FASIPE- Faculdade de CPA.

ABSTRACT

Assisted Human Reproduction (AHR) represents a fundamental field of reproductive medicine, offering alternatives for couples facing difficulties in conceiving. Techniques such as intrauterine insemination (IUI), *in vitro* fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and frozen embryo transfer (FET) enable gamete manipulation and increase pregnancy chances through personalized protocols that consider the causes of infertility and the individual characteristics of patients. The process begins with the collection of gametes—oocytes in women, obtained after ovarian stimulation, and sperm in men, collected through ejaculation or testicular biopsy. After rigorous laboratory processing, fertilization occurs *in vitro*, and the resulting embryos may be transferred to the uterus or cryopreserved. Complexity increases in the case of women undergoing cancer treatment, as therapies such as chemotherapy and radiotherapy can compromise fertility. In this context, fertility preservation emerges as a viable alternative, with embryo cryopreservation standing out due to its high success rate. This study is qualitative and descriptive in nature, based on a literature review and analysis of scientific articles, dissertations, and theses published between 2005 and 2023. Sources were obtained through platforms such as Google Scholar, SciELO, and PubMed, using the keywords "In Vitro Fertilization," "Embryo Cryopreservation," and "Impact of Chemotherapy on Cancer Patients." Inclusion criteria encompassed publications in Portuguese and English, available in full text, and directly addressing the topic of IVF in cancer patients. Excluded were articles unavailable in full, those not focused on the central theme, or lacking clear methodology. The analysis revealed that chemotherapy significantly affects ovarian reserve, reducing both the quantity and quality of oocytes, which compromises IVF success. Fertility preservation techniques such as cryopreservation of embryos, oocytes, and ovarian tissue stand out as effective alternatives, although they present specific limitations. It is concluded that the advancement of reproductive technologies and the personalized selection of the most appropriate technique are essential to ensure that cancer patients have the possibility of future motherhood, respecting their wishes and clinical conditions.

Keyword: Assisted Human Reproduction; Infertility; Chemotherapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMH – Hormônio Antimulleriano

CTO – Criopreservação de Tecido Ovariano

EOC – Estimulação Ovariana Controlada

FASIPE – Faculdade de Sinop

FIV – Fertilização *In Vitro*

FOP – Falência Ovariana Prematura

FP – Folículos Primordiais

FSH – Hormônio Folículo-Estimulante

HMG – Gonadotrofina Menopáusica Humana

ICSI – Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides

IUI – Inseminação Intrauterina

INCA – Instituto Nacional de Câncer

RHA – Reprodução Humana Assistida

TEC – Transferência de Embriões Congelados

UI – Unidades Internacionais

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Coleta, processamento, fertilização e a implantação do embrião na fertilização <i>in vitro</i>	17
Figura 2: A criopreservação de embriões.....	24

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Objetivos.....	15
1.1.1 Objetivos Geral.....	15
1.1.2 Objetivos Específicos.....	15
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Coleta, processamento, fertilização e a implantação do embrião na fertilização <i>in vitro</i>.....	16
2.2 O efeito da quimioterapia nos embriões de pacientes oncológicos.....	18
2.3 A criopreservação de embriões e sua utilização por pacientes oncológicos.....	20
3. Perspectivas Futuras	24
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	26
5. REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

A Reprodução Humana Assistida (RHA) tornou-se uma área essencial da medicina reprodutiva, oferecendo soluções para casais que enfrentam dificuldades para conceber. Técnicas como a inseminação intrauterina (IIU), a Fertilização *in vitro* (FIV), a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) e a transferência de embriões congelados (TEC) permitem a manipulação dos gametas e ampliam as possibilidades de concepção, seguindo protocolos específicos que visam maximizar o sucesso dos tratamentos. A escolha da abordagem depende de diversos fatores, como a causa da infertilidade e as condições individuais de cada paciente, exigindo um planejamento cuidadoso para garantir a eficácia e a segurança do procedimento (SOUZA, 2016).

A primeira fase de qualquer técnica de RHA envolve a coleta de gametas, com procedimentos distintos para homens e mulheres. Nas mulheres, a estimulação ovariana provoca o crescimento de diversos folículos, possibilitando a coleta dos óvulos por punção ovariana. No caso dos homens, o sêmen pode ser obtido por meio de ejaculação ou, em situações específicas, por biópsia testicular, com o objetivo de assegurar a qualidade dos espermatozoides (LUNA, 2005). Após essa coleta, os gametas passam por um rigoroso processamento em laboratório, onde são selecionados os mais viáveis. A fertilização ocorre em seguida no laboratório, unindo óvulos e espermatozoides para formar embriões, que são então cultivados e podem ser transferidos ao útero ou congelados para uso posterior (MIRANDA, 2018).

Entretanto, a complexidade dos tratamentos de RHA aumenta quando se trata de mulheres em tratamento oncológico, cuja fertilidade pode ser severamente afetada por terapias agressivas, como a quimioterapia e a radioterapia. Esses tratamentos, essenciais para a eliminação de células cancerígenas, podem causar danos irreversíveis aos folículos ovarianos, resultando em falência ovariana precoce (BAJPAI et al., 2018; DANIS et al., 2017; TER WELLE-BUTALID et al., 2019). Assim, a preservação da fertilidade tornou-se uma preocupação crescente para médicos e pacientes, com a criopreservação de oócitos, embriões

ou tecido ovariano emergindo como uma solução promissora para essas mulheres antes do início dos tratamentos oncológicos (CAVAGNA et al., 2018).

A criopreservação de embriões, em particular, tem se mostrado altamente eficaz, com uma taxa de sobrevivência de até 95% após o descongelamento. Essa técnica permite que os embriões sejam preservados em temperaturas extremamente baixas por tempo indeterminado, garantindo a possibilidade de gravidez futura, mesmo após a recuperação oncológica. Contudo, o processo apresenta desafios específicos, como o risco de hiperestimulação ovariana e o possível atraso no início da quimioterapia, exigindo um planejamento individualizado para cada paciente (CAVAGNA et al., 2018; AZAMBUJA, 2017; RIENZI et al., 2017).

Além da criopreservação de embriões, outras técnicas, como a criopreservação de oócitos e de tecido ovariano, oferecem alternativas para mulheres que não possuem parceiro ou que desejam evitar a formação de embriões. A criopreservação de oócitos enfrenta desafios adicionais devido à sensibilidade celular às baixas temperaturas e ao risco de aneuploidias, mas continua sendo uma opção relevante para muitas pacientes. Já a criopreservação de tecido ovariano, que envolve a remoção e congelamento do córtex ovariano, pode ser uma solução eficaz para pacientes que não podem adiar o início da quimioterapia. Embora ainda apresente limitações, como o risco de reintrodução de células cancerígenas, essa técnica tem se mostrado promissora, com taxa de recuperação da função ovariana em cerca de 64% dos casos (RIVAS et al., 2019).

Dessa forma, as estratégias de preservação da fertilidade desempenham um papel crucial na qualidade de vida e no planejamento reprodutivo das pacientes oncológicas, permitindo que, mesmo diante dos desafios impostos pelo tratamento do câncer, essas mulheres possam manter a possibilidade de conceber no futuro. A escolha da técnica mais adequada deve ser baseada em uma avaliação criteriosa, considerando o tipo de câncer, o estágio da doença e o tratamento proposto, garantindo uma abordagem personalizada e eficaz (GOOK; EDGAR, 2019; NAGY et al., 2019). O desenvolvimento contínuo das técnicas de RHA e de criopreservação representa um avanço significativo na medicina, proporcionando esperança e novas possibilidades para mulheres que enfrentam o desafio de equilibrar a luta contra o câncer com o desejo de maternidade. Este estudo será uma revisão crítica e comparativa da literatura, focando nos métodos de coleta, processamento, fertilização e transferência de embriões na fertilização *in vitro*, além de abordar como a quimioterapia impacta os embriões em pacientes com câncer. A pesquisa será realizada utilizando dissertações, teses e artigos científicos disponíveis nas plataformas de busca Google Acadêmico, SciELO e PubMed, utilizando as palavras-chave: “fertilização *in vitro*”, “criopreservação de embriões” e “impacto da quimioterapia em pacientes

oncológicos”. Serão incluídos neste estudo trabalhos em português e inglês, publicados entre os anos de 2005 e 2023. Serão excluídos artigos que não estiverem disponíveis na íntegra ou que não estejam de acordo com a temática do estudo.

1.1 Objetivos

1.1. 1. Geral

Conhecer os desafios enfrentados pelas pacientes em tratamento oncológico no processo de fertilização *in vitro*, identificando os principais obstáculos médicos, éticos e psicológicos.

1.1.2 Específicos

- Descrever como ocorre a coleta, o processamento, fertilização e a implantação do embrião na fertilização *in vitro*.
- Demonstra como a quimioterapia afeta os embriões nas pacientes em tratamento contra o câncer;
- Apresenta o processo de criopreservação de embriões e sua possível utilização por pacientes oncológicas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Coleta, processamento, fertilização e a implantação do embrião na fertilização *in vitro*

Na FIV, o processo se inicia com a coleta e o tratamento dos gametas masculinos e femininos. A partir desse momento, diversas etapas são seguidas para garantir a viabilidade e a qualidade dos embriões. O sêmen é coletado, de forma habitual, por meio de ejaculação ou, em determinadas situações, por biópsia testicular. Após a coleta, o material é submetido a um tratamento laboratorial que visa selecionar os espermatozoides mais viáveis e paralelamente, os gametas femininos, denominados ovócitos, são obtidos por punção ovariana, realizada após a estimulação dos ovários com hormônios. Esse processo é fundamental para sua utilização nas técnicas de reprodução assistida. A estimulação tem como objetivo aumentar a quantidade de ovócitos disponíveis para o procedimento (ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2009).

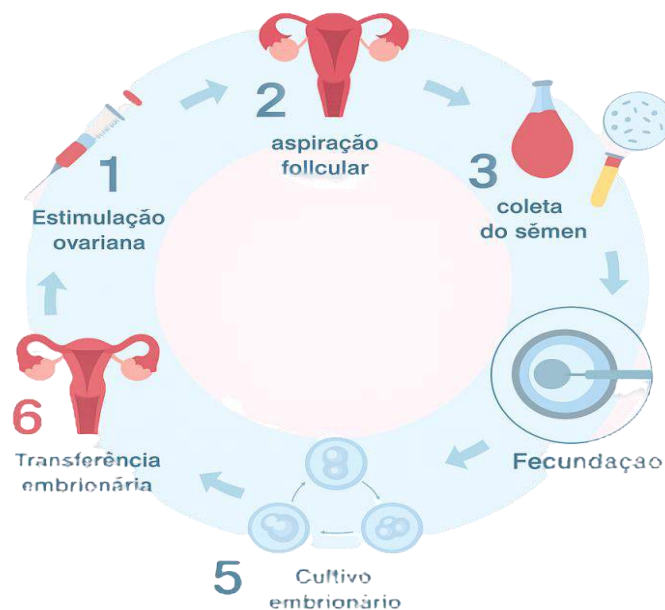
Após a coleta, os gametas são incubados em laboratório, permitindo que a fertilização ocorra de forma eficiente. Esse processo abrangente é essencial para o sucesso das técnicas de reprodução assistida. O êxito da FIV é fortemente impactado pela qualidade e pela quantidade dos ovócitos obtidos durante a estimulação ovariana. Essa relação direta entre os ovócitos e o sucesso do tratamento ressalta a importância de uma abordagem cuidadosa e criteriosa em todas as etapas do procedimento. Em cenários nos quais a fertilização natural é dificultada, pode-se recorrer à ICSI, como uma solução eficaz. Nessa técnica, um único espermatozoide é injetado diretamente no citoplasma do ovócito (ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2009).

Após a fertilização, os embriões resultantes são cuidadosamente monitorados durante alguns dias, para que seu desenvolvimento seja avaliado. Essa observação minuciosa é fundamental para garantir a viabilidade e a saúde dos embriões. Os embriões que alcançam o estágio de blastocisto — aproximadamente no quinto dia — apresentam maior probabilidade de serem geneticamente normais e viáveis, o que, por sua vez, eleva as chances de sucesso na implantação (RAUDONIS et al., 2019).

Os embriões podem ser transferidos para o útero da mulher tanto no estágio de clivagem, que ocorre entre o segundo e o terceiro dia, quanto no estágio de blastocisto, após cinco dias. Essa escolha depende de diversos fatores, incluindo a avaliação da qualidade embrionária e as condições clínicas da paciente. A transferência tardia, na fase de blastocisto, é frequentemente considerada preferencial, uma vez que se acredita proporcionar maior probabilidade de sucesso. Isso se deve à seleção mais criteriosa dos embriões mais saudáveis e viáveis (RAUDONIS et al., 2019).

A transferência dos embriões para o útero visa facilitar a implantação e, subsequentemente, promover o desenvolvimento da gestação. Esse procedimento é crucial para o êxito das técnicas de reprodução assistida. A eficácia do processo está condicionada a diversos fatores, como a qualidade dos embriões e as condições uterinas da paciente. Nos últimos anos, tem-se observado uma tendência crescente de transferir um número reduzido de embriões por ciclo. Essa abordagem busca minimizar o risco de gestações múltiplas, as quais podem gerar complicações tanto para a gestante quanto para os recém-nascidos (Figura 1) (DE GEYTER et al., 2018).

Figura 1: Coleta, processamento, fertilização e a implantação do embrião na fertilização *in vitro*



Fonte: Autor Próprio

2.2 O efeito da quimioterapia nos embriões das pacientes em tratamento oncológico

A quimioterapia é uma das abordagens terapêuticas mais amplamente utilizadas no tratamento de diversos tipos de câncer, sendo frequentemente empregada de forma isolada ou associada à radioterapia e à cirurgia. Apesar de sua eficácia na eliminação de células neoplásicas, essa modalidade terapêutica está associada a efeitos colaterais sistêmicos, incluindo impactos significativos sobre a função ovariana feminina, o que pode acarretar implicações diretas na fertilidade e na qualidade dos embriões gerados em tratamentos de reprodução assistida (BHARDWAJ et al., 2023; HAO et al., 2019; SPEARS et al., 2019).

O ovário desempenha papel essencial na gametogênese feminina, além de atuar na produção de hormônios esteroides, como o estrogênio e a progesterona, sendo, portanto, extremamente sensível à ação dos agentes citotóxicos utilizados na quimioterapia. As mulheres, ao nascerem, possuem um número fixo e não renovável de células germinativas (folículos primordiais), os quais são progressivamente recrutados ao longo da vida reprodutiva, especialmente durante os ciclos menstruais. A exposição à quimioterapia, no entanto, pode resultar na depleção acelerada desse *pool* folicular, levando a consequências como menopausa precoce ou Falência Ovariana Prematura (FOP), condições que comprometem a fertilidade e a produção hormonal endógena (BHARDWAJ et al., 2023; HAO et al., 2019).

De modo geral, os agentes quimioterápicos provocam dois tipos principais de efeitos sobre a função ovariana: o efeito precoce, caracterizado pela amenorreia imediata, geralmente associada à apoptose das células da granulosa nos folículos em crescimento; e o efeito tardio, que envolve a destruição irreversível do *pool* de Hormônio Folículo-Estimulante (FSH), resultando em infertilidade definitiva (BEDOSCHI et al., 2019). Dados da literatura revelam que cerca de 82% das pacientes submetidas a regimes quimioterápicos experimentam amenorreia logo após o tratamento, sendo que aproximadamente 50% mantêm essa condição por mais de 12 meses, configurando um quadro persistente de disfunção ovariana. Mesmo entre as mulheres que recuperam a menstruação, a capacidade reprodutiva pode estar severamente prejudicada, devido à perda significativa de oócitos viáveis e à redução da reserva ovariana funcional (BHARDWAJ et al., 2023).

Diversos agentes quimioterápicos agem de forma direta e indireta sobre o tecido ovariano, interferindo tanto na função endócrina quanto na capacidade reprodutiva. Entre eles, destaca-se a ciclofosfamida, um agente alquilante amplamente utilizado, com alto potencial gonadotóxico. Seu mecanismo de ação envolve a formação de ligações cruzadas no DNA, inibindo a replicação celular e promovendo apoptose. Estudos indicam que a ciclofosfamida pode reduzir drasticamente o número de folículos primordiais e comprometer o

desenvolvimento dos folículos em crescimento, levando a uma diminuição expressiva nos níveis do hormônio antimülleriano (AMH, do inglês *Anti-Müllerian Hormone*), um dos principais marcadores da reserva ovariana (HAO et al., 2019; SPEARS et al., 2019; MEHEDINTU et al., 2021; TRUJILLO et al., 2023).

Além da ciclofosfamida, outros agentes como a doxorrubicina, amplamente utilizada em diversos protocolos quimioterápicos, também apresentam efeitos deletérios sobre os ovários. Esse fármaco provoca danos às células da granulosa, afeta a estrutura vascular ovariana e interfere na dinâmica folicular, podendo reduzir as taxas de ovulação e comprometer a qualidade oocitária. Da mesma forma, a cisplatina e os taxanos (como o paclitaxel e o docetaxel) são reconhecidos por seus efeitos adversos, incluindo a indução de estresse oxidativo, danos ao DNA e apoptose celular, impactando negativamente tanto a quantidade quanto a qualidade dos oócitos remanescentes (BEDOSCHI et al., 2019; HAO et al., 2019; TRUJILLO et al., 2023).

Esses danos cumulativos sobre os folículos ovarianos podem refletir-se diretamente na qualidade embrionária. Embriões gerados a partir de oócitos danificados ou envelhecidos apresentam maior risco de anomalias genéticas, além de estarem associados a menores taxas de implantação, aumento na incidência de abortos espontâneos e redução das taxas de sucesso em tratamentos de reprodução assistida. Nesse contexto, o comprometimento da reserva ovariana e da integridade genética dos oócitos torna-se um desafio crítico no manejo da fertilidade em mulheres oncológicas (ANDERSON et al., 2020; POORVU et al., 2019).

Diante desse cenário, é fundamental compreender profundamente os efeitos da quimioterapia sobre o sistema reprodutivo feminino, a fim de orientar a adoção de estratégias eficazes de preservação da fertilidade, como a criopreservação de oócitos, de embriões ou de tecido ovariano antes do início do tratamento. Tais medidas são essenciais para garantir que pacientes jovens diagnosticadas com câncer possam, futuramente, exercer seu direito à maternidade, caso assim desejem. Portanto, o impacto da quimioterapia sobre a saúde ovariana e embrionária é multifacetado, exigindo atenção multidisciplinar e protocolos personalizados que integrem a oncologia à medicina reprodutiva (ANDERSON et al., 2020; BEDOSCHI et al., 2019; POORVU et al., 2019; MEHEDINTU et al., 2021).

2.3 A criopreservação de embriões e sua utilização pelas pacientes em tratamento oncológico

Nos últimos anos, a demanda por tratamentos de RHA tem crescido significativamente, impulsionada pelo desenvolvimento e aprimoramento de novos métodos e protocolos, especialmente aqueles que envolvem técnicas de criopreservação. Esse processo, que consiste no congelamento e armazenamento de células e tecidos, assegura a viabilidade fisiológica de diferentes amostras biológicas para uso futuro, revelando-se essencial para qualquer procedimento de FIV. A criopreservação de espermatozoides e embriões já está bem estabelecida, em contraposição à de oócitos, que ainda apresenta desafios devido à maior suscetibilidade a estresses físicos e químicos que podem comprometer a qualidade da amostra biológica. Além disso, questões éticas e religiosas frequentemente atrasam o avanço das pesquisas científicas nessa área (IUSSING et al., 2019).

As aplicações mais frequentes da criopreservação incluem o adiamento da gestação após os 30 anos — período em que a fertilidade feminina naturalmente diminui —, o suporte ao tratamento da infertilidade conjugal e a melhoria das perspectivas das pacientes em tratamento oncológico. Essas últimas, ao receberem quimioterapia, radioterapia ou cirurgias, frequentemente enfrentam efeitos gonadotóxicos que impactam sua fertilidade (CAVAGNA et al., 2018; TER WELLE-BUTALID et al., 2019).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), mais de 316 mil mulheres foram diagnosticadas com câncer no Brasil em 2020. Globalmente, o câncer de mama teve a maior prevalência feminina, com 2,3 milhões de novos casos. Com os avanços no diagnóstico precoce e nas terapias, a taxa de sobrevivência das pacientes com câncer de mama supera os 80% após cinco anos. No entanto, complicações tardias de cirurgias e danos teciduais causados pelo câncer ou pelo seu tratamento ainda são motivo de preocupação. A terapêutica oncológica, com agentes alquilantes e radiação ionizante, pode causar FOP em cerca de 50% das mulheres, devido ao dano aos folículos primordiais, resultando em um feedback hipofisário que afeta o crescimento dos folículos mitóticos. Contudo, estudos mostram que esses tratamentos não impactam nas taxas de neoplasias malignas e malformações congênicas em descendentes (BAJPAI et al., 2018; DANIS et al., 2017; TER WELLE-BUTALID et al., 2019).

Diante desse cenário, a busca por técnicas de preservação da fertilidade em mulheres diagnosticadas com câncer representa uma oportunidade valiosa para garantir a possibilidade de planejamento familiar futuro. Os métodos mais utilizados incluem a criopreservação de oócitos, embriões e tecido ovariano da região cortical, cada um com características e protocolos

específicos que podem ser melhor indicados dependendo das condições das pacientes (GOOK & EDGAR, 2019).

Os protocolos de Estimulação de Ovário Controlada (EOC) são fundamentais na criopreservação de embriões e oócitos, apresentando taxas de sobrevivência em torno de 95%. O procedimento se inicia com a EOC, que envolve alta exposição ao estradiol. Para pacientes com câncer, surgem preocupações em relação ao atraso no início do tratamento quimioterápico ou radioterápico, ao risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) e às possíveis interações entre os fármacos usados na estimulação e os receptores hormonais presentes em certos tipos de câncer. Contudo, um aspecto positivo é que a EOC pode ser iniciada independentemente do ciclo menstrual da paciente, permitindo sua realização cerca de 14 dias após o início da estimulação (CAVAGNA et al., 2018).

Os protocolos de EOC são adaptados de acordo com a fase do ciclo menstrual da paciente, com base em testes de reserva ovariana que possibilitam a contagem de folículos. Com isso, é determinada a dosagem de hormônios, como o FSH recombinante ou a Gonadotrofina Menopáusicas Humana (hMG). Pacientes na fase folicular, que não apresentam folículo dominante, recebem entre 150 e 300 UI de gonadotrofinas, enquanto aquelas na fase folicular tardia, com folículo dominante, têm o tratamento ajustado à urgência do início do tratamento gonadotóxico, normalmente com 75 UI de gonadotrofinas, associado a inibidores da aromatase (como o letrozol) para diminuir os níveis de estradiol, e ao tamoxifeno, para induzir a ovulação. Durante a fase lútea, utiliza-se um antagonista de gonadotrofina para prevenir a SHO, seguido da administração de FSH e letrozol. O tratamento dura entre 8 e 12 dias, permitindo a aspiração do folículo aproximadamente duas semanas após o início da estimulação. Caso haja necessidade de nova coleta, o protocolo seguirá o estabelecido para a fase lútea. Após a aspiração, o oócito pode ser direcionado ao procedimento de FIV ou ser criopreservado diretamente (DANIS et al., 2017; CAVAGNA et al., 2018).

Atualmente, a criopreservação de oócitos é realizada na metáfase II, e a de embriões, geralmente nos dias 3 (fase de clivagem) ou 5 (fase de blastocisto). Utilizam-se dois métodos: congelamento lento, que envolve desidratação controlada, e vitrificação, uma técnica mais rápida. Ambos aplicam crioprotetores não permeáveis para reduzir a formação de cristais de gelo, retirando a água do citoplasma por osmose. O congelamento lento exige controle rigoroso devido ao maior tempo de exposição aos crioprotetores, sendo atualmente menos utilizado nos centros de RHA. Já a vitrificação apresenta menor risco de danos celulares, com maiores concentrações de crioprotetores e velocidades elevadas de resfriamento e aquecimento, reduzindo a formação de cristais de gelo. Estatísticas apontam maiores taxas de sobrevivência

celular com a vitrificação. Durante a criopreservação de embriões, o blastocisto passa por três fases — líquida, de transição e sólida — sendo a transição a mais vulnerável à formação de cristais de gelo. Altas concentrações de crioprotetores aumentam a viscosidade das soluções, podendo causar toxicidade celular e danos osmóticos, efeitos que podem ser minimizados com protocolos adequados (Figura 2) (AZAMBUJA, 2017; RIENZI et al., 2017).

Diferentemente da criopreservação de embriões, a de oócitos permite a preservação da fertilidade independentemente do estado civil da paciente, ampliando o número de candidatas ao procedimento, tanto por razões de planejamento familiar quanto por condições médicas. Entretanto, o oócito é sensível a baixas temperaturas e possui alto teor de água em relação à sua superfície, o que torna seu congelamento desafiador. Essa célula possui uma membrana com diferenças de permeabilidade que podem torná-la mais vulnerável a lesões durante o congelamento, como a liberação de grânulos corticais que provocam endurecimento da zona pelúcida. Também há preocupações com possíveis alterações no material genético da célula, que se encontra em fusos meióticos, resultando em aneuploidias, já que a formação de cristais de gelo pode provocar despolimerização. Embora a taxa de sobrevivência celular na criopreservação de oócitos seja geralmente menor que na de embriões, esse procedimento já está bem estabelecido na Reprodução Humana Assistida (RHA) (AZAMBUJA, 2017; RIENZI et al., 2017).

Outra técnica amplamente empregada na medicina reprodutiva é a Criopreservação de Tecido Ovariano (CTO), destacando-se como uma estratégia promissora para a preservação da fertilidade feminina, especialmente em pacientes oncológicas. Essa abordagem é indicada prioritariamente para mulheres que não podem adiar o início do tratamento quimioterápico ou radioterápico, bem como para meninas em idade pré-púbere, nas quais métodos convencionais, como a estimulação ovariana com posterior coleta de oócitos, não são viáveis (SILVA, 2022).

O procedimento consiste na remoção cirúrgica, geralmente por laparoscopia, de fragmentos do córtex ovariano, região onde se concentram os folículos primordiais. Após a coleta, o tecido é submetido a protocolos específicos de congelamento, com o objetivo de preservar a viabilidade celular e funcional do material. A CTO tem evoluído significativamente nos últimos anos, com registros de nascimentos por meio de reimplante do tecido em pacientes previamente tratadas (AZAMBUJA, 2017), reforçando sua relevância no campo da medicina reprodutiva e da oncofertilidade.

Entre os principais métodos de criopreservação utilizados destacam-se o congelamento lento e a vitrificação, ambos com especificidades técnicas relevantes. O congelamento lento caracteriza-se por uma redução gradual da temperatura, em média de $-0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ por

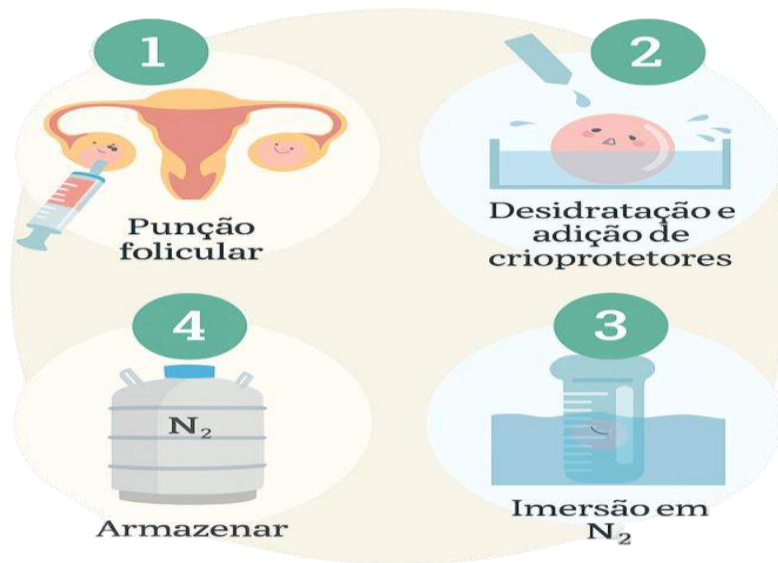
minuto, exigindo equipamentos com controle térmico preciso. Essa técnica utiliza baixas concentrações de crioprotetores para minimizar danos osmóticos e tóxicos às células. Contudo, a formação de cristais de gelo intracelulares ainda representa um dos principais desafios, podendo comprometer a morfologia e funcionalidade do tecido (AZAMBUJA, 2017).

Por outro lado, a vitrificação consiste em um processo ultrarrápido de resfriamento, no qual o tecido é exposto a altas concentrações de crioprotetores antes de ser imerso em nitrogênio líquido a -196°C . Essa técnica evita a formação de cristais, promovendo uma transição vítrea do meio, garantindo melhor preservação da morfologia e da viabilidade dos folículos primordiais (SILVA, 2020; SILVA, 2022). Diversos estudos indicam que a vitrificação apresenta resultados superiores ao congelamento lento, especialmente quanto à integridade histológica e à taxa de sobrevivência do tecido (SILVA, 2022).

Apesar de ainda ser considerada experimental no Brasil, a CTO representa uma alternativa viável e promissora para mulheres que desejam preservar sua fertilidade diante de um diagnóstico de câncer. A técnica oferece uma esperança real de maternidade futura para pacientes que, de outra forma, teriam sua capacidade reprodutiva comprometida pelos efeitos gonadotóxicos dos tratamentos oncológicos (SILVA, 2022). Quanto aos custos envolvidos, o procedimento de coleta e criopreservação pode variar entre R\$ 10.000,00 e R\$ 20.000,00, dependendo da infraestrutura da clínica, dos equipamentos utilizados e dos serviços laboratoriais oferecidos. Adicionalmente, há uma taxa anual de manutenção do material criopreservado, que gira em torno de R\$ 1.000,00 (SILVA, 2022).

No que se refere à regulamentação profissional, o Conselho Federal de Biomedicina (CFBM) reconhece e regulamenta a atuação do biomédico na área de Reprodução Humana, desde que este possua habilitação específica registrada no respectivo Conselho Regional. De acordo com a Resolução do CFBM, é competência do biomédico atuar em procedimentos laboratoriais que envolvam a manipulação de gametas, embriões, meios de cultura, crioprotetores e técnicas de criopreservação, incluindo a manipulação de tecido ovariano. Contudo, o exercício dessas atividades sem a devida habilitação constitui infração gravíssima, passível de cassação do registro profissional e de penalidades legais por exercício ilegal da profissão (CFBM, 2024).

Figura 2: A criopreservação de embriões



Fonte: Autor Próprio

3. Perspectivas Futuras

O desenvolvimento de um ovário artificial representa uma das mais promissoras perspectivas no campo da preservação da fertilidade, especialmente frente ao risco de reintrodução de células malignas após o transplante de tecido ovariano. Essa estratégia inovadora, que consiste na inserção de folículos primordiais isolados em uma matriz artificialmente construída, surge como uma alternativa segura e viável para minimizar esse risco (KNIAZEVA et al., 2015; CHEN et al., 2021). O avanço dessa técnica depende da otimização de matrizes tridimensionais que sejam ao mesmo tempo biocompatíveis e biodegradáveis, capazes de sustentar a foliculogênese e promover a angiogênese *in vivo* (AMORIM & SHIKANOV, 2016). Embora materiais como colágeno e coágulos de plasma tenham sido utilizados inicialmente, alternativas como hidrogel de alginato e sua combinação com matrigel demonstraram melhores resultados por reduzirem a lesão folicular (FISCH & ABIR, 2018; VANACKER et al., 2012). A fibrina também tem se destacado, com resultados encorajadores em modelos animais (CHITI et al., 2016; LUYCKX et al., 2014). Além disso, a incorporação

de ácido hialurônico tem sido explorada por suas propriedades antiapoptóticas e anti-inflamatórias (FISCH & ABIR, 2018; AMORIM & SHIKANOV, 2016).

Outras abordagens investigadas incluem o uso de matriz ovárica descelularizada, que mimetiza a arquitetura natural do ovário ao remover os componentes celulares, mantendo sua estrutura extracelular (HASSANPOUR et al., 2018; AMORIM & SHIKANOV, 2016). Paralelamente, o uso de polímeros sintéticos, como o polietilenoglicol (PEG), oferece vantagens como a possibilidade de modulação de propriedades físico-químicas, embora ainda haja preocupações quanto à toxicidade de seus produtos de degradação (AMORIM & SHIKANOV, 2016; SHIRAIISHI & YOKOYAMA, 2019). Ainda não há um consenso sobre qual material seria o mais adequado para compor a matriz ideal, o que evidencia a necessidade de mais estudos (AMORIM & SHIKANOV, 2016). Ademais, para que o ovário artificial cumpra integralmente sua função, é essencial que, além dos folículos, sejam incorporadas células estromais e endoteliais, com o objetivo de reproduzir o microambiente ovariano e favorecer a vascularização e o desenvolvimento folicular (DATH et al., 2011).

Os resultados obtidos até o momento em modelos animais são promissores, sugerindo que, no futuro, essa técnica possa restabelecer tanto a função endócrina quanto a fertilidade em seres humanos (PAULINI et al., 2016). Em 2017, Laronda e colaboradores demonstraram a recuperação da função hormonal em ratos por meio do uso de ovários artificiais (LARONDA et al., 2017). De forma semelhante, Kniazeva e colegas observaram o nascimento de filhotes após o transplante de folículos encapsulados em fibrina suplementada com VEGF (KNIAZEVA et al., 2015). Esses avanços sinalizam um caminho promissor para aplicações clínicas em humanos nos próximos anos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conclusão deste trabalho representa não apenas o encerramento de uma etapa acadêmica, mas também a realização de um importante ciclo pessoal e profissional. Refletir sobre os desafios enfrentados por pacientes oncológicos no processo de fertilização *in vitro* foi mais do que um exercício acadêmico; foi uma imersão profunda em uma realidade sensível, complexa e, acima de tudo, humana.

Durante o desenvolvimento desta pesquisa, ficou evidente que o avanço da medicina reprodutiva tem proporcionado novas possibilidades para mulheres diagnosticadas com câncer, permitindo que o desejo da maternidade seja preservado mesmo diante de um diagnóstico tão impactante. A fertilização *in vitro*, aliada às técnicas de criopreservação de embriões, óocitos e tecido ovariano, demonstra que a ciência tem caminhado lado a lado com a esperança.

Contudo, os obstáculos ainda são muitos. Limitações técnicas, barreiras éticas, custos elevados e a urgência no início dos tratamentos oncológicos impõem uma série de decisões difíceis, tanto para os profissionais quanto para as pacientes. O papel do biomédico, nesse contexto, revela-se essencial, atuando com responsabilidade técnica, empatia e ética, conforme preconizado pelo Conselho Federal de Biomedicina.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMORIM, C. A.; SHIKANOV, A. **The artificial ovary: current status and future perspectives.** *Future Oncology*, v. 12, n. 20, p. 2323–2332, 2016.
- ANDERSON, R. A.; CAMERON, D.; CLATOT, F.; et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. *Human Reproduction Update*, v. 28, n. 3, p. 417–434, 2022.
- AZAMBUJA, R. *Reprodução Assistida: Técnicas de laboratório*. Porto Alegre: Age, 2017. p. 207-215.
- BAJPAI, J.; et al. Practical consensus recommendations on fertility preservation in patients with breast cancer. *South Asian Journal of Cancer*, v. 7, n. 2, p. 110–114, 2018.
- BEDOSCHI, G. M.; NAVARRO, P. A.; OKTAY, K. H. **Novel insights into the pathophysiology of chemotherapy-induced damage to the ovary.** *Panminerva Medica*, v. 61, n. 1, p. 68–75, 2019.
- BHARDWAJ, J. K.; BIKAL, P.; SACHDEVA, S. N. Chemotherapeutic drugs induced female reproductive toxicity and treatment strategies. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, v. 37, n. 7, p. e23371, 2023.
- CAVAGNA, F.; PONTES, A.; CAVAGNA, M.; et al. Specific protocols of controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in breast cancer patients. *Current Oncology*, v. 25, n. 6, p. 527–532, 2018.
- CHEN, J.; TODOROV, P.; ISACHENKO, E.; RAHIMI, G.; MALLMANN, P.; ISACHENKO, V. **Construction and cryopreservation of an artificial ovary in cancer patients as an element of cancer therapy and a promising approach to fertility restoration.** *Human Fertility (Cambridge)*, 2021. p. 1–21.
- CHITI, M. C.; DOLMANS, M. M.; ORELLANA, R.; et al. Influence of follicle stage on artificial ovary outcome using fibrin as a matrix. *Human Reproduction*, v. 31, n. 2, p. 427–435, 2016.
- CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA (CFBM). *Habilitações*. 2024. Disponível em: <https://cfbm.gov.br/profissionais/habilitacao/>. Acesso em: 2 jun. 2025.
- DANIS, R. B.; PEREIRA, N.; ELIAS, R. T. Random start ovarian stimulation for oocyte or embryo cryopreservation in women desiring fertility preservation prior to gonadotoxic cancer therapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, v. 18, n. 8, 2017.
- DATH, C.; DETHY, A.; VAN LANGENDONCKT, A.; et al. Endothelial cells are essential for ovarian stromal tissue restructuring after xenotransplantation of isolated ovarian stromal cells. *Human Reproduction*, v. 26, n. 6, p. 1431–1439, 2011.
- DE GEYTER, C.; et al. ART in Europe, 2014: Results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction*, v. 33, n. 9, p. 1586–1601, 2018.

- FISCH, B.; ABIR, R. Female fertility preservation: past, present and future. *Reproduction*, v. 156, n. 1, p. F11–F27, 2018.
- GOMES, L. M. O.; MOURA, B. R. L. de. **Técnicas de biópsia embrionária.** In: AZAMBUJA, R. *Reprodução Assistida: Técnicas de laboratório*. Porto Alegre: Age, 2017. p. 207–215.
- GOOK, D. A.; EDGAR, D. H. Cryopreservation of female reproductive potential. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v. 55, p. 23–36, 2019.
- HAO, X.; ANASTÁCIO, A.; LIU, K.; RODRIGUEZ-WALLBERG, K. A. Ovarian follicle depletion induced by chemotherapy and the investigational stages of potential fertility-protective treatments: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 19, 2019.
- HASSANPOUR, A.; TALAEI-KHOZANI, T.; KARGAR-ABARGHOUEI, E.; RAZBAN, V.; VOJDANI, Z. Decellularized human ovarian scaffold based on a sodium lauryl ester sulfate (SLES)-treated protocol, as a natural three-dimensional scaffold for construction of bioengineered ovaries. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 9, n. 1, p. 252, 2018.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Atlas on-line de mortalidade*. Rio de Janeiro: INCA, 2021.
- IUSSIG, B.; MAGGIULLI, R.; FABOZZI, G.; et al. A brief history of oocyte cryopreservation: arguments and facts. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, v. 98, n. 5, p. 550–558, 2019.
- KIM, S.; LEE, S.; PARK, H. T.; SONG, J. Y.; KIM, T. **Genomic consideration in chemotherapy-induced ovarian damage and fertility preservation.** *Genes (Basel)*, v. 12, n. 10, 2021.
- KNIAZEVA, E.; HARDY, A. N.; BOUKAIDI, S. A.; et al. Primordial follicle transplantation within designer biomaterial grafts produce live births in a mouse infertility model. *Scientific Reports*, v. 5, p. 17709, 2015.
- LARONDA, M. M.; RUTZ, A. L.; XIAO, S.; et al. A bioprosthetic ovary created using 3D printed microporous scaffolds restores ovarian function in sterilized mice. *Nature Communications*, v. 8, p. 15261, 2017.
- LUNA, N. Natureza humana criada em laboratório: **biologização e genetização do parentesco nas novas tecnologias reprodutivas.** *Rio de Janeiro*, p. 2, Maio/ago. 2005.
- LUYCKX, V.; DOLMANS, M. M.; VANACKER, J.; et al. A new step toward the artificial ovary: survival and proliferation of isolated murine follicles after autologous transplantation in a fibrin scaffold. *Fertility and Sterility*, v. 101, n. 4, p. 1149–1156, 2014.
- MEHEDINTU, C.; FRINCU, F.; CARP-VELISCU, A.; et al. A warning call for fertility preservation methods for women undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Medicina (Kaunas)*, v. 57, n. 12, 2021.
- MIRANDA, M.; ZAPIEN, G. Fertilização in vitro: Louise Brown, quatro décadas após seu nascimento. *Revista Sanidad Militar*, v. 72, n. 5–6, Cidade do México, set./dez. 2018.

- NAGY, Z. P.; et al. Vitrification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertility and Sterility*, v. 113, n. 2, 1 fev. 2020.
- PAULINI, F.; VILELA, J. M.; CHITI, M. C.; et al. Survival and growth of human preantral follicles after cryopreservation of ovarian tissue, follicle isolation and short-term xenografting. *Reproductive Biomedicine Online*, v. 33, n. 3, p. 425–432, 2016.
- POORVU, P. D.; FRAZIER, A. L.; FERACO, A. M.; et al. **Cancer treatment-related infertility: a critical review of the evidence.** *JNCI Cancer Spectrum*, v. 3, n. 1, p. pkz008, 2019.
- RAUDONIS, V.; et al. Towards the automation of early-stage human embryo development detection. *BioMedical Engineering Online*, v. 18, p. 1–20, 2019.
- RIENZI, L.; GRACIA, C.; MAGGIULLI, R.; et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Human Reproduction Update*, 2017.
- RIVAS, L.; ELLEN, C.; et al. Cryopreservation of human ovarian tissue: a review. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, v. 46, n. 3, p. 173–181, 2019.
- SHIRAIISHI, K.; YOKOYAMA, M. Toxicity and immunogenicity concerns related to PEGylated-micelle carrier systems: a review. *Science and Technology of Advanced Materials*, v. 20, n. 1, p. 324–336, 2019.
- SILVA, L. R. da. Análise detalhada da crioinjúria no tecido ovariano humano após vitrificação ou congelamento lento. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – **Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre**, 2020. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/232267>. Acesso em: 2 jun. 2025.
- SILVA, T. E. C. Avaliação da aplicabilidade de polímeros sintéticos na vitrificação de tecido ovariano bovino. 2022. Tese (Doutorado em Medicina Molecular) – **Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte**, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/47182>. Acesso em: 2 jun. 2025.
- SOUZA, K.; ALVES, O. As principais técnicas de reprodução humana assistida. *Saúde & Ciência em Ação – Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*, p. 32–33, jan./jul. 2016.
- SPEARS, N.; LOPES, F.; STEFANSDOTTIR, A.; et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Human Reproduction Update*, v. 25, n. 6, p. 673–693, 2019.
- TER WELLE-BUTALID, M. E.; VRIENS, I. J. H.; DERHAAG, J. G.; et al. Counseling young women with early breast cancer on fertility preservation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, v. 36, n. 12, p. 2593–2604, 2019.
- TRUJILLO, M.; ODLE, A. K.; AYKIN-BURNS, N.; ALLEN, A. R. Chemotherapy induced oxidative stress in the ovary: drug-dependent mechanisms and potential interventions. *Biology of Reproduction*, v. 108, n. 4, p. 522–537, 2023.

VANACKER, J.; LUYCKX, V.; DOLMANS, M. M.; et al. Transplantation of an alginate-matrigel matrix containing isolated ovarian cells: first step in developing a biodegradable scaffold to transplant isolated preantral follicles and ovarian cells. *Biomaterials*, v. 33, n. 26, p. 6079–6085, 2012.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F.; et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) REVISED GLOSSARY on ART Terminology. *Human Reproduction*, v. 24, n. 11, p. 2683–2687, 2009.