

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
CURSO DE BIOMEDICINA DIURNO**

**Mariana Alves Paim**

**EFEITOS DOS QUIMIOTERÁPICOS NA FERTILIDADE DE MULHERES COM  
CÂNCER DE MAMA**

**Porto Alegre  
2025**

Mariana Alves Paim

**EFEITOS DOS QUIMIOTERÁPICOS NA FERTILIDADE DE MULHERES COM  
CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
no Curso de Biomedicina-Diurno como requisito  
obrigatório para obtenção do Grau de Bacharel  
em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Trevisan da  
Rocha

Coorientadora: Profa. Dra. Adriana Bos-Mikich

**Porto Alegre**

**2025**

## **AGRADECIMENTOS**

De forma simples e breve, gostaria de deixar aqui o meu “muito obrigada” a todos que de alguma forma se fizeram presentes e me auxiliaram ao longo desses 5 anos de curso.

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais e minha irmã, Júnior, Tatiana e Lívia, não só pelo apoio, paciência e encorajamento, mas por nunca duvidar de que esse momento chegaria, apesar das adversidades enfrentadas.

Na sequência, agradeço aos meus amigos, tanto os da vida quanto os que encontrei na faculdade, por estarem presentes mesmo distantes, por serem um abraço em final de semestre ou um motim de reclamação pós prova. Kethylyn, Júlia, Mariana, Manuella, Jordana e Henrique, obrigada por compartilharem mais essa etapa da vida comigo. Carol, Bianca, Gabriele, Gabriela, Lidielle, Julia, Isadora, Juan, Nycole e Mariana, obrigada cada almoço, fofoca, festa e suporte ao longo desses 5 anos; vocês foram cruciais para eu estar aqui hoje.

Ao Arthur, faço um agradecimento especial. Obrigada, meu bem, por me acolher, por me ouvir, me acalmar, me entender e me fazer crescer diante das dificuldades. Obrigada por ser meu amigo, meu namorado, meu porto-seguro e por se tornar, a cada dia, mais especial na minha vida.

Agradeço a mim. Agradeço por ter acreditado que passaria em uma universidade federal pela segunda vez, mas dessa vez no curso que eu queria; agradeço por, durante esse curso, não ter desistido, por finalizar essa etapa tendo orgulho da minha trajetória, e por ter ao meu lado pessoas incríveis.

Por fim, agradeço aos professores e profissionais com quem tive o privilégio de aprender o que sei hoje e que me torna apta ao exercício da biomedicina. Em especial, agradeço a professora e orientadora Juliana Trevisan, por me apresentar o mundo da Reprodução Assistida e por tornar esse projeto possível.

## RESUMO

O câncer de mama é uma das doenças oncológicas mais incidentes entre as mulheres em todo o mundo, representando um importante problema de saúde pública e exigindo avanços constantes no diagnóstico e no tratamento. Apesar do aumento da sobrevida proporcionado pelos tratamentos oncológicos, como a quimioterapia, esses agentes podem causar efeitos adversos significativos, como a toxicidade gonadal e a infertilidade, o que torna essencial a compreensão dos mecanismos de ação dos quimioterápicos sobre o sistema reprodutor feminino. Assim, este estudo teve como objetivo analisar o impacto dos quimioterápicos na fertilidade de mulheres com câncer de mama por meio de uma revisão integrativa qualitativa e descritiva, realizada na base PubMed com os descritores “Chemotherapy”, “Breast cancer” e “Fertility”. A busca resultou em 59 artigos, dos quais quatro atenderam aos critérios de inclusão. Os estudos selecionados demonstraram, de forma consistente, que os quimioterápicos reduzem de maneira significativa e dose-dependente a reserva ovariana, evidenciada pela diminuição dos folículos primordiais e pela queda dos níveis séricos de hormônio anti-mulleriano (HAM). Em modelo animal, a inibição da via mTOR mostrou potencial protetor da reserva ovariana, sugerindo possível estratégia adjuvante. Em mulheres, observou-se redução acentuada do HAM durante e após a quimioterapia, com maior probabilidade de recuperação menstrual entre aquelas com níveis basais mais elevados, além de aumento do risco de infertilidade, menopausa precoce e menor taxa de parto após a exposição ao tratamento. Além disso, portadoras de variantes em *BRCA* apresentaram perda ovariana mais pronunciada e menor recuperação pós-terapia, atribuídas à maior sensibilidade dos oócitos ao dano quimioterápico e à deficiência nos mecanismos de reparo do DNA. Esses achados reforçam a importância do acompanhamento reprodutivo e da implementação de estratégias de preservação da fertilidade no cuidado de mulheres com câncer de mama.

**Palavras-chave:** câncer de mama; quimioterapia; fertilidade.

## ABSTRACT

Breast cancer is one of the most common oncological diseases among women worldwide, representing a major public health problem and requiring constant advances in diagnosis and treatment. Despite the increased survival rates provided by cancer treatments such as chemotherapy, these agents can cause significant adverse effects, such as gonadal toxicity and infertility, making it essential to understand the mechanisms of action of chemotherapeutic agents on the female reproductive system. Thus, this study aimed to analyze the impact of chemotherapy drugs on the fertility of women with breast cancer through a qualitative and descriptive integrative review, conducted in the PubMed database using the descriptors "Chemotherapy," "Breast cancer," and "Fertility." The search resulted in 59 articles, of which four met the inclusion criteria. The selected studies consistently demonstrated that chemotherapy drugs significantly and dose-dependently reduce ovarian reserve, as evidenced by a decrease in primordial follicles and a drop in serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels. In an animal model, inhibition of the mTOR pathway showed potential for protecting ovarian reserve, suggesting a possible adjuvant strategy. In women, a marked reduction in AMH was observed during and after chemotherapy, with a higher probability of menstrual recovery among those with higher baseline levels, as well as an increased risk of infertility, early menopause, and lower birth rates after exposure to treatment. In addition, *BRCA* mutation carriers had more pronounced ovarian loss and less post-therapy recovery, attributed to greater oocyte sensitivity to chemotherapy damage and deficient DNA repair mechanisms. These findings reinforce the importance of reproductive monitoring and the implementation of fertility preservation strategies in the care of women with breast cancer.

**Keywords:** breast cancer; chemotherapy; fertility.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Mecanismo de ação gonadotóxico dos quimioterápicos | 11 |
| Figura 2. Eixo hipotálamo-hipófise e ovário                  | 16 |
| Figura 3. Fases do desenvolvimento folicular                 | 17 |

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Seleção inicial dos estudos obtidos.           | 22 |
| Tabela 2. Seleção parcial dos estudos.                   | 28 |
| Tabela 3. Artigos selecionados para análise e discussão. | 29 |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>                        | <b>7</b>  |
| <b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>             | <b>9</b>  |
| <b>3. JUSTIFICATIVA</b>                     | <b>18</b> |
| <b>4. OBJETIVOS</b>                         | <b>19</b> |
| <b>4.1 Objetivo geral</b>                   | <b>19</b> |
| <b>4.2 Objetivos específicos</b>            | <b>19</b> |
| <b>5. METODOLOGIA</b>                       | <b>20</b> |
| <b>5.1 Delineamento</b>                     | <b>20</b> |
| <b>5.2 Critérios de inclusão e exclusão</b> | <b>20</b> |
| 5.2.1 Critérios de inclusão                 | 20        |
| 5.2.2 Critérios de exclusão                 | 20        |
| <b>5.3 Descritores e base de dados</b>      | <b>21</b> |
| <b>5.4 Busca na base de dados</b>           | <b>21</b> |
| <b>6. RESULTADOS</b>                        | <b>22</b> |
| <b>6.1 Seleção dos artigos analisados</b>   | <b>22</b> |
| <b>6.2 Análise dos estudos selecionados</b> | <b>30</b> |
| <b>7. DISCUSSÃO</b>                         | <b>34</b> |
| <b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>              | <b>37</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>           | <b>39</b> |

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das neoplasias mais prevalentes entre as mulheres em todo o mundo, representando um desafio significativo para a saúde pública. No Brasil, a situação não é diferente. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), para o triênio 2023-2025, foram estimados 73.610 novos casos de câncer de mama a cada ano, o que corresponde a uma taxa de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (BRASIL, 2024). Essa alta incidência ressalta a importância de avanços contínuos no diagnóstico e tratamento da doença, que tem apresentado melhorias significativas nas últimas décadas, resultando em um aumento da sobrevida das pacientes.

De acordo com a American Cancer Society, as taxas de sobrevida para o câncer de mama têm melhorado consideravelmente ao avaliar que, para mulheres diagnosticadas entre 2014 e 2020, a taxa de sobrevida relativa de 5 anos para câncer de mama localizado é superior a 99%, para regional é de 87%, e para distante é de 32%, e a taxa de sobrevida para todos os estágios combinados é de 91% (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2025). Esses dados demonstram o sucesso dos tratamentos oncológicos, em prolongar a vida das pacientes.

Embora os tratamentos oncológicos, como a quimioterapia, sejam cruciais para o controle da doença e a melhoria do prognóstico, eles frequentemente acarretam efeitos colaterais que impactam a qualidade de vida das pacientes (LAMBERTINI *et al.*, 2021). Entre esses efeitos, a toxicidade gonadal e o consequente comprometimento da fertilidade são preocupações crescentes, especialmente para mulheres jovens em idade reprodutiva que desejam ter filhos após o tratamento. A idade reprodutiva feminina é, geralmente, considerada entre os 15 e 49 anos, período em que a mulher tem maiores chances de engravidar e ter filhos (CAVALCANTE *et al.*, 2023; YAZDANPANAHI *et al.*, 2024). O pico de fertilidade ocorre entre os 20 e 30 anos, com um declínio gradual a partir dos 30 e mais acentuado após os 35 anos (CHARLTON *et al.*, 2022).

A quimioterapia é uma causa conhecida de infertilidade, pois pode danificar os folículos primordiais, levando à menopausa precoce ou insuficiência ovariana prematura (BOUTAS *et al.*, 2023). A preservação da fertilidade em pacientes com câncer tornou-se uma área de grande importância na oncologia moderna, visando

não apenas a cura da doença, mas também a manutenção da qualidade de vida e das opções reprodutivas futuras (SBCO, 2024).

O mecanismo de ação dos quimioterápicos na fertilidade feminina é complexo e varia de acordo com a classe do medicamento. Agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, amplamente utilizada em protocolos de tratamento para câncer de mama, agem ligando-se ao DNA e impedindo a desespiralização da dupla hélice, um processo essencial para a reprodução celular. Essa ação citotóxica pode levar ao esgotamento folicular, fibrose do córtex ovariano e danos aos vasos sanguíneos, resultando em insuficiência ovariana prematura (GUERREIRO *et al.*, 2015). Outros quimioterápicos, como os taxanos e as antraciclinas, também podem ter efeitos gonadotóxicos, embora com mecanismos de ação distintos, afetando a divisão celular e a integridade do DNA (Su *et al.*, 2020). A compreensão desses mecanismos torna-se cada vez mais fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de preservação da fertilidade em pacientes oncológicas.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

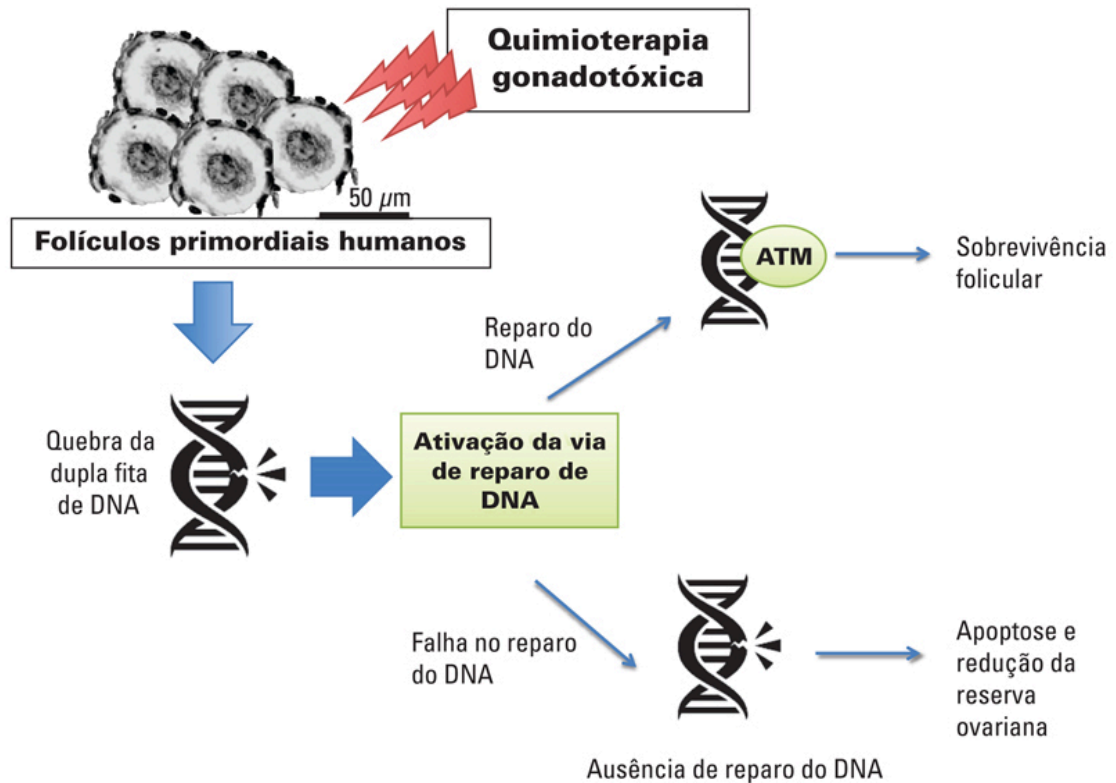
O câncer é um problema de saúde global, sendo uma das maiores causas de morte no mundo. O termo engloba um grupo de mais de 100 doenças malignas em que ocorre uma rápida proliferação de células anormais dos tecidos, que podem ou não se espalhar para os tecidos adjacentes por proximidade de região, sistema sanguíneo e sistema linfático (ROSER, RITCHIE, 2015; BRASIL, 2023). Enquanto o câncer de próstata é o tipo mais incidente de câncer no país, no público masculino, o câncer de mama (CM) é a neoplasia mais prevalente no mundo e a mais incidente em mulheres, representando um desafio significativo para a saúde pública global, ocupando 11,7% dos casos de câncer no mundo (ROSER; RITCHIE, 2015; BRASIL, 2023). Países da América do Norte, Oceania e do Oeste Europeu concentram as maiores taxas de incidência de CM, embora países de baixo e médio desenvolvimento, como os da América do Sul, África e Ásia, vêm apresentando um aumento expressivo de novos casos da doença (BRASIL, 2023). No Brasil, a situação epidemiológica reforça essa relevância, visto que o CM ocupa mais de 30% dos novos casos de câncer em mulheres anualmente. De acordo com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o triênio 2023-2025 projeta 73.610 novos casos de CM a cada ano, o que corresponde a uma taxa de incidência de 41,89 casos por 100.000 mulheres (BRASIL, 2023). Além da alta incidência atual, a estimativa da International Agency for Research on Cancer (IARC) aponta para um crescimento de mais de 47% no número de casos no país até 2045 (IARC, 2024). Em termos de mortalidade pela doença no país, foram 17.825 casos de óbito só no ano de 2020, e o fator de risco mais importante atribuído aos valores é a idade acima dos 50 anos (BRASIL, 2023). Essa elevada e crescente prevalência ressalta a importância de avanços contínuos no diagnóstico e tratamento da doença, que tem apresentado melhorias significativas nas últimas décadas, resultando em um aumento da sobrevida das pacientes (WEIDLINGER *et al.*, 2025).

De acordo com a American Cancer Society, as taxas de sobrevida para o CM têm melhorado consideravelmente ao avaliar que, para mulheres diagnosticadas entre 2014 e 2020, a taxa de sobrevida relativa de 5 anos para CM localizado é superior a 99%, para regional é de 87%, e para distante é de 32%, e a taxa de sobrevida para todos os estágios combinados é de 91%, demonstrando o sucesso

dos tratamentos oncológicos, em prolongar a vida das pacientes (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2025). A classificação do CM tem sido realizada em diferentes grupos com base na etiologia, apresentação clínica, características moleculares e resposta ao tratamento. A classificação com base nos receptores pode ser dividida em três grupos: grupo com expressão de receptor de hormônio (HR+) - receptor de estrogênio (ER+) e/ou receptor de progesterona (PR+) -, grupo com expressão de receptor epidérmico humano 2 (HER2+) e o grupo triplo negativo (ER-, PR-, HER2-). Essa categorização é importante no tratamento do CM, pois é empregada como um auxiliar de prognóstico do paciente, pois sabe-se que tumores primários apresentam HR+ alta, enquanto tumores de mama que expressam HER2+ apresentam alta taxa de crescimento e maior potencial metastático. Já os tumores triplo negativos apresentam risco aumentado de mortalidade, pois não costumam responder bem às terapias convencionais (BILANI, *et al.* 2022; MEDFORD, *et al.*, 2021; MEZQUITA, *et al.*, 2018; SCHMID, *et al.*, 2020).

O tratamento do CM varia de acordo com a característica do tumor e pode ter diferentes abordagens, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia e muitas vezes é indicado uma abordagem combinada para que se aumentem as chances de remissão tumoral (WASSERMAN, *et al.*, 2021). A quimioterapia é considerada a modalidade mais comum de terapia contra o câncer e tem uma abordagem sistêmica que se fundamenta no uso de fármacos anticancerígenos para eliminar as células tumorais através de danos ao DNA dessas células (Figura 1). Essa abordagem pode ser indicada com diferentes finalidades, como curativa - obtém-se controle do tumor -, adjuvante - elimina-se células remanescentes de processo cirúrgico -, neoadjuvante - reduz-se o tamanho do tumor para posterior cirurgia - ou paliativa - melhoria de sobrevida sem finalidade curativa - (INCA, 2023; WASSERMAN, *et al.*, 2021; GENNARI *et al.*, 2021; LOIBL *et al.*, 2024).

Figura 1. Mecanismo de ação gonadotóxico dos quimioterápicos. Ilustração da administração de agentes quimioterápicos que resultam na quebra da dupla fita de DNA dos folículos primordiais.



Fonte: Filho, 2017.

Mesmo com o avanço das terapias-alvo, a quimioterapia citotóxica ainda é a principal abordagem para o tratamento de diversos subtipos de CM e utiliza agentes químicos de diferentes classes. As principais classes empregadas na clínica são das antraciclinas, agentes alquilantes, taxanos e derivados de platina e essas são comumente empregadas como regimes de poliquimioterapia, combinando mais de uma classe durante o tratamento (WEIDLINGER *et al.*, 2025; RIBEIRO, 2012). Na classe das antraciclinas, os agentes mais utilizados são a doxorrubicina e epirrubucina, sendo a doxorrubicina reconhecida como um dos quimioterápicos mais eficazes contra neoplasias de mama e frequentemente aplicada em regimes combinados (HE *et al.*, 2023; LOIBL *et al.*, 2024). A ciclofosfamida é a principal representante da classe dos agentes alquilantes e integra os principais regimes

combinados, como o AC (doxorrubicina e ciclofosfamida) e TC (docetaxel e ciclofosfamida), por exemplo. A classe dos taxanos é representada pelo paclitaxel e docetaxel, fármacos frequentemente utilizados em combinação ou sequencialmente às antraciclinas, como o AC-T (AC seguido por taxano) ou TC. A carboplatina e cisplatina, por sua vez, representam a classe dos derivados de platina e são empregadas em terapias combinadas para o tratamento neoadjuvante do CM triplo-negativo, que também inclui doxorrubicina, ciclofosfamida e taxano (LOIBL *et al.*, 2024; SILVA PIRES *et al.*, 2025).

A escolha do tratamento baseia-se no emprego de agentes que atuam de diferentes formas no ciclo celular, visando a morte das células tumorais e maior eficácia da terapia, através dos diferentes mecanismos de ação dos agentes empregados (SUN *et al.*, 2021). As antraciclinas tem como principal alvo molecular o ácido desoxirribonucleico (DNA) e seus mecanismos de ação primários incluem a intercalação no DNA - quando a molécula se insere entre os pares de bases do DNA, causando o desenrolamento da hélice e interferindo diretamente nos processos de replicação e transcrição -, inibição da topoisomerase II - enzima responsável pelo reparo do DNA que, quando inibida, forma complexos estáveis que levam à quebra na fita dupla do DNA e, por consequência, à apoptose celular - e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) - agentes geram ROS, que causam danos oxidativos às membranas celulares, lipídios e ao próprio DNA - (KCIUK *et al.*, 2023; NICOLETTO *et al.*, 2022). A ciclofosfamida, por ser um pró-fármaco, necessita de ativação metabólica no fígado e é a sua forma ativa de fosforamida de mostarda que age como alquilante formando ligações covalentes com as bases do DNA. Essas ligações cruzadas ou cross-links, impedem a separação das fitas de replicação do DNA (OGINO, 2023). Os taxanos atuam como agentes estabilizadores dos microtúbulos, impedindo a separação dos cromossomos na anáfase I e resultando, após parada do ciclo, em morte celular programada (LOPES, 2022; DONATI *et al.*, 2011). O mecanismo de ação dos fármacos derivados de platina é similar ao dos agentes alquilantes, embora atuem por meio de coordenação e não de alquilação na molécula do DNA. Esses agentes, após a administração, perdem ligantes se tornando espécies eletrofílicas ativas que se ligam covalentemente ao DNA resultando na formação de ligações cruzadas que causam distorções estruturais na dupla hélice e bloqueiam a replicação e transcrição do DNA, levando à parada do ciclo celular e subsequente apoptose (ROCHA *et al.*, 2018).

O tratamento quimioterápico, embora essencial para o aumento da sobrevida e redução da recorrência no CM, está fortemente associado a importantes eventos adversos devido à sua natureza citotóxica não seletiva, ou seja, pelos agentes citotóxicos não diferenciarem as células tumorais das células saudáveis. Essa toxicidade do tratamento afeta diretamente a qualidade de vida das pacientes e pode levar à efeitos irreversíveis (DI NARDO *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2025; LAMBERTINI *et al.*, 2021). Esses eventos são sistêmicos e podem ocorrer em diversos órgãos levando a quadros de sintomas mais comuns como náuseas e vômitos até quadros mais sérios de mielossupressão, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência ovariana precoce (GOZZO *et al.*, 2009; SILVA *et al.*, 2025; DI NARDO *et al.*, 2022; WEIDLINGER *et al.*, 2025). A gonatotoxicidade é um efeito colateral dose-dependente que está diretamente ligada ao mecanismo de ação dos agentes citotóxicos e que impõe um risco significativo de comprometimento da reserva ovariana e potencial infertilidade das mulheres em idade reprodutiva, por induzir a apoptose nas células foliculares e levar à exaustão do pool folicular (GUERREIRO *et al.*, 2015; GRACIA *et al.*, 2012; D'AVILA, 2013; SPEARS *et al.*, 2019; WEIDLINGER *et al.*, 2025). Essa toxicidade ovariana induzida pelos quimioterápicos varia consideravelmente entre as classes de agentes. A ciclofosfamida, da classe dos alquilantes, é o quimioterápico mais associado à insuficiência ovariana prematura (IOP) e isso ocorre por seu mecanismo de formação das cross-links não ser ciclo-celular específico, ou seja, ocorrer em qualquer etapa do ciclo celular, danificando o DNA tanto dos oócitos quanto das células da granulosa, acelerando a apoptose e o esgotamento da reserva folicular (PINTO, 2024; OGINO *et al.*, 2023; ALMEIDA *et al.*, 2005). Os demais grupos de quimioterápicos, como as antraciclinas e taxanos, também contribuem para o dano gonadotóxico por afetarem o ciclo celular e o DNA celular, principalmente quando associados aos agentes alquilantes, embora em níveis inferiores aos desta classe (PINTO, 2024; Su *et al.*, 2020; GUERREIRO *et al.*, 2015).

A IOP é a perda da função ovariana normal antes dos 40 anos de idade e é clinicamente caracterizada por amenorreia - ausência de menstruação - e níveis elevados de hormônio folículo-estimulante (FSH) e baixos de estradiol (CEDARS *et al.*, 2022). Contudo, a amenorreia como indicador de IOP é pouco confiável, principalmente em pacientes com CM que fazem uso de terapias endócrinas concomitantes, visto que esse tipo de terapia afeta e até interrompe o ciclo menstrual (WEIDLINGER *et al.*, 2025). Por isso, a avaliação da reserva ovariana de

pacientes com CM é realizada através dos níveis de hormônio anti-mulleriano (HAM) e da contagem de folículos antrais (CFA) (CEDARS *et al.*, 2022). A contagem de folículos antrais é realizada por ultrassonografia transvaginal e se caracteriza pela contagem do número de folículos entre 2 e 10 mm presentes nos ovários (CARVALHO *et al.*, 2012). O HAM, por sua vez, é avaliado através de teste hormonal e é considerado o marcador mais confiável da reserva ovariana. Esse hormônio é produzido pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais pequenos, que refletem diretamente o pool de folículos primordiais, e é interpretado de acordo com seu nível sérico, visto que este é bastante estável ao longo do ciclo menstrual (CEDARS *et al.*, 2022; ULRICH *et al.*, 2019).

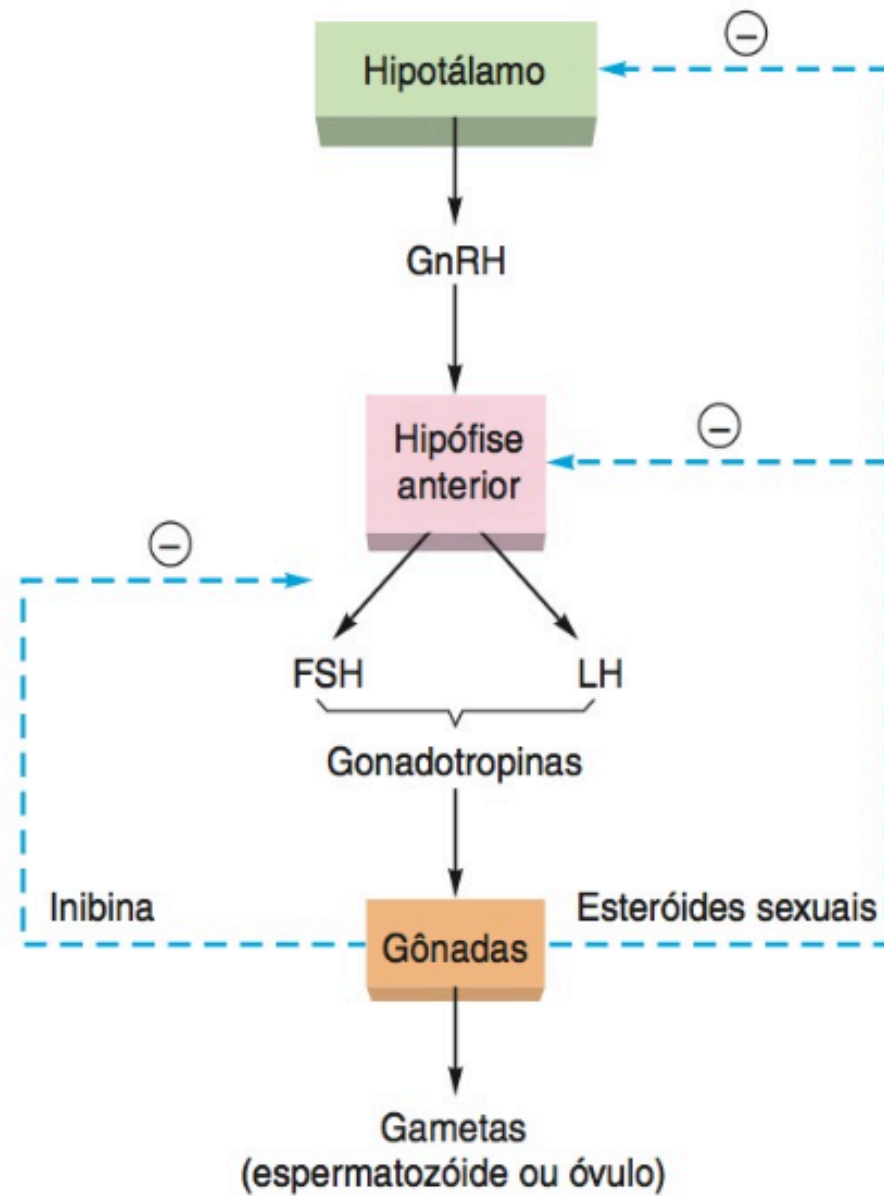
A avaliação da reserva ovariana no contexto do CM é importante, pois esta representa o estoque de folículos primordiais e a capacidade ovariana de produzir oócitos viáveis, sendo um importante indicador da fertilidade, juntamente com a idade desta paciente. A idade reprodutiva feminina é considerada entre os 15 e 49 anos, sendo o pico de fertilidade, ou seja, maior chance de gestação, entre os 20 e 30 anos, com um declínio gradual a partir dos 30 e mais acentuado após os 35 anos (BOUTAS *et al.*, 2023; CAVALCANTE *et al.*, 2023; YAZDANPANA *et al.*, 2024; CHARLTON *et al.*, 2022). Após o tratamento do CM, o risco de infertilidade é considerado crítico para as mulheres em idade reprodutiva, visto que a quimioterapia impacta em uma redução drástica da reserva ovariana, e a avaliação precisa deste risco, através dos marcadores citados, é essencial para o aconselhamento e a preservação da fertilidade dessas mulheres (WEIDLINGER *et al.*, 2025).

A infertilidade é caracterizada, por diversos autores, como a ausência de gravidez após um período de 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas, e é reduzido em casos de idade superior a 35 anos de idade, diagnóstico prévio de disfunção ovulatória ou, ainda, alterações anatômicas (FILHO, 2017). A preservação da fertilidade tornou-se uma área de grande importância na clínica e, principalmente, na área da oncologia moderna, visando não apenas a cura da doença, mas também a manutenção da qualidade de vida e das opções reprodutivas futuras dessas mulheres, seja através da criopreservação de oócitos e embriões ou através da criopreservação do próprio tecido ovariano, (SBCO, 2024; BERTON *et al.*, 2020; FILHO, 2017). Além dos métodos já consolidados de preservação da fertilidade, métodos de proteção da reserva ovariana em pacientes oncológicas, como o uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina

(GnRH), vem sendo estudados como estratégias de preservação da fertilidade dessas mulheres (RODRIGUEZ-WALLBERG *et al.*, 2023; LAMBERTINI *et al.*, 2021).

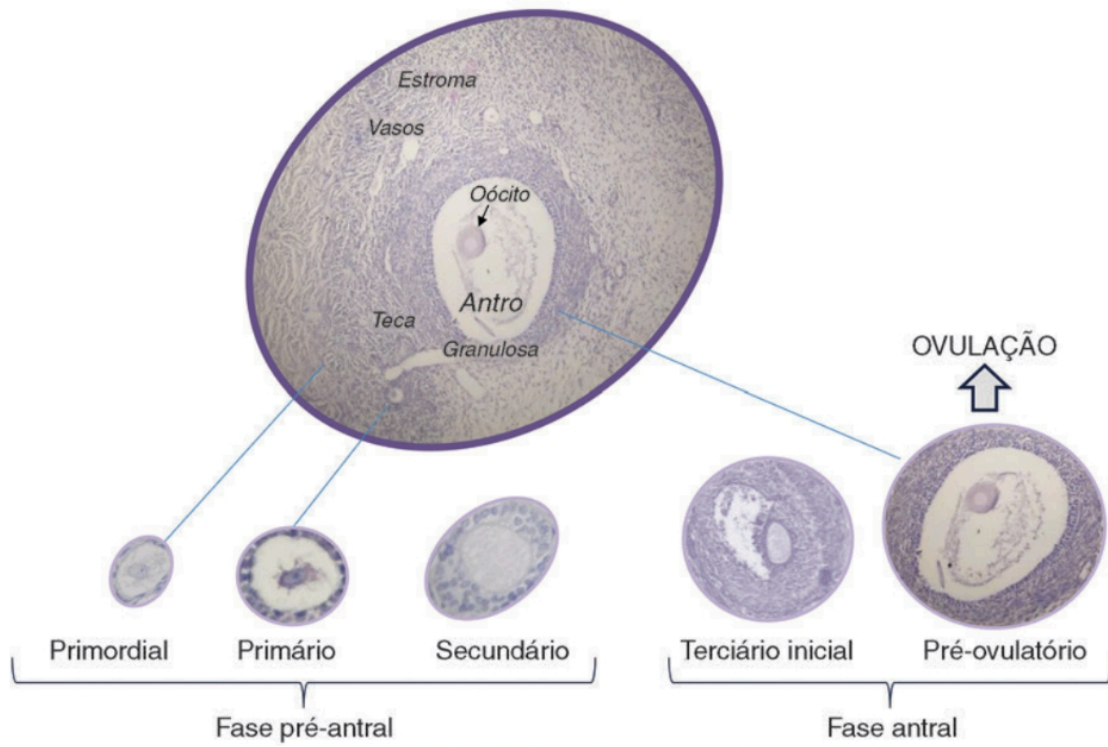
A fertilidade feminina decorre da interação coordenada entre os componentes do eixo hipotálamo–hipófise–ovário, no qual a secreção de hormônio liberador de gonadotrofina, o GnRH, estimula a liberação de FSH e LH pela hipófise anterior, regulando o desenvolvimento folicular, a esteroidogênese e a ovulação (Figura 2). A produção de estradiol, inibina e HAM pelos folículos em diferentes estágios estabelece mecanismos de retroalimentação que modulam o recrutamento e a seleção folicular (SILVA *et al.*, 2018; FOX, 2007; ROSNER, 2024). A oogênese tem início ainda na vida fetal, quando os oócitos primários entram em meiose e permanecem em arresto até a puberdade. A partir desse momento, os folículos são ativados gradualmente e percorrem os estágios pré-antral e antral, resultando na formação de um folículo dominante (Figura 3) responsivo ao pico pré-ovulatório de LH (SILVA *et al.*, 2018; KRAJNIK, 2023). Alterações nesse eixo, bem como distúrbios metabólicos, endocrinológicos ou relacionados ao envelhecimento reprodutivo, podem prejudicar a dinâmica folicular, reduzir a qualidade oocitária e comprometer a ovulação, configurando causas frequentes de infertilidade. Fatores como síndrome dos ovários policísticos, insuficiência ovariana prematura, disfunções da tireoide, hiperprolactinemia e o declínio natural da reserva ovariana com a idade interferem diretamente na maturação oocitária e no potencial reprodutivo feminino (STRINGER *et al.*, 2028; ESENCAN *et al.*, 2022; FILHO, 2017). Nesse contexto fisiopatológico, os quimioterápicos exercem impacto adicional ao acelerarem a perda folicular e comprometerem a função ovariana, intensificando os mecanismos naturais de declínio da fertilidade e ampliando o risco de infertilidade em mulheres com CM.

Figura 2. Eixo hipotálamo-hipófise e ovário. Ilustração das interações entre o hipotálamo, a hipófise anterior e as gônadas, com ação em cascata dos hormônios liberados sequencialmente e efeito de retroalimentação negativa dos ovários sobre a secreção do GnRH, FSH e LH.



Fonte: Fox, 2007.

Figura 3. Fases do desenvolvimento folicular. Ilustração das diferentes fases de desenvolvimento folicular em um mesmo corte histológico de ovário humano



Fonte: Silva, 2018.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Considerando os números alarmantes de mulheres diagnosticadas com câncer de mama no Brasil, o aumento da sobrevida proporcionado pelos tratamentos oncológicos e os efeitos físicos e psicológicos que assolam essas mulheres, torna-se essencial a compreensão consistente e respaldada em literatura atualizada sobre os efeitos dos quimioterápicos na reserva ovariana, de maneira a permitir o desenvolvimento de estratégias mais personalizadas e efetivas de preservação da função reprodutiva de sobreviventes dos tratamentos quimioterápicos.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Avaliar os efeitos dos quimioterápicos na fertilidade de mulheres com diagnóstico de câncer de mama.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Descrever o modo de ação dos quimioterápicos mais utilizados no tratamento do câncer de mama;
- Relacionar a forma de ação dos quimioterápicos com os achados clínico-laboratoriais descritos na literatura;
- Identificar a média de idade das mulheres submetidas à quimioterapia para tratamento do câncer de mama;
- Investigar o tempo de exposição aos quimioterápicos e sua relação com os achados clínico-laboratoriais.

## **5. METODOLOGIA**

O presente estudo foi elaborado com base nos passos metodológicos descritos a seguir:

### **5.1 Delineamento**

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, um método que visa reunir e sintetizar os dados existentes nos bancos de dados a respeito dos efeitos dos quimioterápicos na fertilidade de mulheres com câncer de mama de forma organizada e sistemática. Esse formato de estudo permite a identificação de possíveis lacunas na produção científica existente e o direcionamento de pesquisas futuras.

### **5.2 Critérios de inclusão e exclusão**

#### **5.2.1 Critérios de inclusão**

- Artigos publicados nos últimos 10 anos
- Estudos em seres humanos
- Estudos em animais
- Artigos com texto livre inteiro disponível de forma gratuita
- Estudos com mulheres diagnosticadas com câncer de mama
- Publicações que abordem os efeitos dos quimioterápicos na fertilidade
- Estudos em português, inglês ou espanhol.

#### **5.2.2 Critérios de exclusão**

- Publicações que tratem de outros tipos de câncer
- Revisões já realizadas
- Metanálises
- Artigos que envolvem homens e crianças
- Estudos em mulheres grávidas
- Estudos sobre a preservação da fertilidade
- Terapias endócrinas ou associadas à quimioterapia citotóxica

### **5.3 Descritores e base de dados**

A busca foi realizada na base de dados PubMed, que concentra a maior parte dos textos publicados enquadrados como pertinentes ao assunto, utilizando os seguintes descritores controlados, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH): “Chemotherapy”, “Breast cancer” e “Fertility”. Para a busca, os descritores foram combinados com operador “AND”, e a seleção dos estudos foi realizada pela leitura dos títulos, resumos, e posteriormente, do texto completo, seguindo os critérios já citados.

### **5.4 Busca na base de dados**

A busca de dados foi realizada com a aplicação dos descritores citados anteriormente em conjunto com a aplicação de filtros de busca, a fim de delimitar e especificar melhor o material desejado. Os filtros utilizados seguiram os critérios de inclusão e exclusão e foram os seguintes: “In the last 10 years, Free full text, Case Reports, Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Clinical Trial Protocol, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Guideline, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, N.I.H., Intramural, Research Support, Non-U.S. Gov't, Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Research Support, U.S. Gov't, Technical Report.”

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Seleção dos artigos analisados

Para a seleção dos artigos analisados nesta revisão, foi realizada uma busca na base de dados PubMed e dessa busca foram obtidos 59 resultados iniciais de artigos (Tabela 1), que foram analisados com base no título. Desses 59, 48 estudos foram excluídos, restando 11 resultados parciais (Tabela 2) que tiveram título e resumo avaliados. Desses, 4 resultados (Tabela 3) foram selecionados para análise de texto completo e discussão dos dados.

Tabela 1. Seleção inicial dos estudos obtidos.

|   | <b>Título</b>   | <b>Status</b> | <b>Critério</b>      |
|---|---|---------------|----------------------|
| 1 | 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 | EXCLUÍDO      | Revisão e metanálise |
| 2 | Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis   | EXCLUÍDO      | Revisão e metanálise |
| 3 | Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies                                  | EXCLUÍDO      | Metanálise           |
| 4 | Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis  | EXCLUÍDO      | Revisão e metanálise |
| 5 | The Clinical Value and Interpretation of Anti-Müllerian Hormone in Women With Cancer  | EXCLUÍDO      | Câncer em geral      |

|    |  |          |   |
|----|--|----------|---|
| 6  | Does a web-based decision aid improve informed choice for fertility preservation in women with breast cancer (DECISIF)?<br>Study protocol for a randomised controlled trial      | EXCLUÍDO | Ferramenta de apoio à preservação da fertilidade                          |
| 7  | Exploring the facilitators and barriers to using an online infertility risk prediction tool (FoRECAST) for young women with breast cancer: a qualitative study protocol          | EXCLUÍDO | Ferramenta para previsão de infertilidade                                 |
| 8  | Unexpected Twin Pregnancy in a <i>BRCA2</i> -Positive Breast Cancer Patient with Post-Chemotherapy Amenorrhea: A Case Report and Call for Comprehensive Contraceptive Counseling | EXCLUÍDO | Aconselhamento contraceptivo pós tratamento                               |
| 9  | Bilateral primary breast Burkitt's lymphoma in pregnancy   | EXCLUÍDO | Durante gravidez  |
| 10 | Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome in a Woman With Breast Cancer Under Letrozole Triggered With GnRH Agonist: A Case Report and Review of the Literature                   | EXCLUÍDO | Revisão da literatura   |
| 11 | Human recombinant FSH induces chemoresistance in human breast cancer cells via HIF-1 $\alpha$ activation†  | EXCLUÍDO | Efeito do FSHr e não dos quimioterápicos na fertilidade                   |
| 12 | Listening to voices from multiple sources: A qualitative text analysis of the emotional experiences of women living with breast cancer in China                                  | EXCLUÍDO | Qualitativo das experiências emocionais                                   |
| 13 | Her2-positive breast cancer in a young patient with Li-Fraumeni syndrome: A comprehensive case study   | EXCLUÍDO | Gene raro - vários cânceres   |
| 14 | Evaluation of Reported Fertility Preservation Counseling Before Chemotherapy Using the Quality Oncology Practice Initiative Survey   | EXCLUÍDO | Aconselhamento de preservação da fertilidade - vários cânceres, homens... |
| 15 | Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation  | EXCLUÍDO | Aconselhamento de preservação da fertilidade                              |

|    |   |          |   |
|----|---|----------|---|
| 16 | Estimation of historical control rate for a single arm de-escalation study - Application to the POSITIVE trial  | EXCLUÍDO | Terapia endócrina - POSITIVE  |
| 17 | Sertoli-Leydig Cell Ovarian Tumors: Is Fertility or Endocrine-Sparing Surgery an Option upon Relapse?   | EXCLUÍDO | Tumor ovariano  |
| 18 | Fertility Preservation and Assisted Reproduction in Patients With Breast Cancer Interrupting Adjuvant Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy  | EXCLUÍDO | Terapia endócrina - POSITIVE  |
| 19 | Clinical Behavior of Breast Cancer in Young <i>BRCA</i> Carriers and Prediagnostic Awareness of Germline <i>BRCA</i> Status   | EXCLUÍDO | Expressão do gene <i>BRCA</i> e prognóstico; sem relação efeito quimioterápico            |
| 20 | Long-Term Outcomes With Pharmacological Ovarian Suppression During Chemotherapy in Premenopausal Early Breast Cancer Patients   | INCLUÍDO | Preservação ovariana com GnRHa e comparação com insuficiência ovariana após quimioterapia |
| 21 | Fertility concerns and treatment decision-making among national sample of young women with breast cancer  | EXCLUÍDO | Questionário - sem resultados quantitativos   |
| 22 | Fertility outcomes several years after urgent fertility preservation for patients with breast cancer  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade  |
| 23 | Prediction of menstrual recovery patterns in premenopausal women with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: an ASTRRA Substudy   | INCLUÍDO | Relaciona idade, antraciclina e período de exposição com menstruação pós tratamento       |
| 24 | Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in <i>BRCA</i> -mutated breast cancer patients  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade  |
| 25 | Cross-sectional nationwide mixed-methods population-based study of living conditions, and identification of sexual and fertility profiles among young women after breast cancer in France: the Candy study protocol | EXCLUÍDO | Protocolo de identificação de perfil das pacientes após tratamento                        |
| 26 | Use of tamoxifene-controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation before breast cancer treatment: A prospective cohort study with a 5-year   | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade e terapia endócrina  |

|    |  |          |  |
|----|--|----------|--|
|    | follow-up  |          |  |
| 27 | ProFertil study protocol for the investigation of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) during chemotherapy aiming at fertility protection of young women and teenagers with cancer in Sweden-a phase III randomised double-blinded placebo-controlled study | EXCLUÍDO | Protocolo de estudo  |
| 28 | Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study  | EXCLUÍDO | Preservação fertilidade e risco de recorrência CM                  |
| 29 | Reproductive Outcomes After Breast Cancer in Women With vs Without Fertility Preservation  | EXCLUÍDO | Resultados de preservação da fertilidade                           |
| 30 | Hormonal factors predictive of fertility in patients with breast cancer interrupting adjuvant endocrine therapy to attempt pregnancy in POSITIVE trial   | EXCLUÍDO | Terapia endócrina - POSITIVE                                       |
| 31 | Breast Cancer Outcomes After Diagnosis of Hormone-positive Breast Cancer and Subsequent Pregnancy in the Tamoxifen Era   | EXCLUÍDO | Terapia endócrina  |
| 32 | Disease-free survival does not differ according to fertility preservation technique for young women with breast cancer   | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade e sobrevida livre CM                    |
| 33 | mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy   | INCLUÍDO | Preservação da função ovariana e comparação com quimioterapia      |
| 34 | A prospective longitudinal analysis of the predictors of amenorrhea after breast cancer chemotherapy: Impact of <i>BRCA</i> pathogenic variants  | EXCLUÍDO | Após quimioterapia e sem relação com tratamento; uso de tamoxifeno |
| 35 | The protective effect of vitamin D on ovarian reserve and anti-mullerian hormone in patients undergoing chemotherapy for breast cancer, a randomized phase II clinical trial   | INCLUÍDO | Níveis HAM durante e após quimioterapia                            |

|    |   |          |  |
|----|---|----------|--|
| 36 | The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade                               |
| 37 | Patterns of Referral for Fertility Preservation Among Female Adolescents and Young Adults with Breast Cancer: A Population-Based Study  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade                               |
| 38 | Ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in females with cancer  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade pré tratamento                |
| 39 | Increasing access to fertility preservation for women with breast cancer: protocol for a stepped-wedge cluster randomized trial in France   | EXCLUÍDO | Protocolo para preservação da fertilidade                |
| 40 | Fertility preservation before neoadjuvant chemotherapy in a premenopausal breast cancer patient: a case report  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade pré tratamento                |
| 41 | Chemotherapy and anti-HER2 therapy in metastatic breast cancer in pregnancy followed by surgical treatment  | EXCLUÍDO | Durante gravidez; não analisa efeito dos quimioterápicos |
| 42 | Fertility preservation with random-start controlled ovarian stimulation and embryo cryopreservation for early pregnancy-associated breast cancer  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade e gravidez                    |
| 43 | Comparison of epidemiological features, clinicopathological features, and treatments between premenopausal and postmenopausal female breast cancer patients in western China: a retrospective multicenter study of 15,389 female patients | EXCLUÍDO | Diversas terapias, questionário                          |
| 44 | Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen   | EXCLUÍDO | Terapia endócrina  |
| 45 | GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial   | INCLUÍDO | Proteção ovariana com GnRH aos quimioterápicos           |

|    |  |          |  |
|----|--|----------|--|
| 46 | 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 | EXCLUÍDO | Preservação fertilidade e terapia endócrina                                  |
| 47 | Predicting chemotherapy-induced menopause using baseline and post-chemotherapy anti-Müllerian hormone levels: Results of a pilot study   | INCLUÍDO | Previsão da menopausa induzida por quimioterapia                             |
| 48 | Reproductive Outcomes in Young Breast Cancer Survivors Treated (15-39) in Ontario, Canada  | INCLUÍDO | Resultados reprodutivos pós tratamento quimioterápico                        |
| 49 | Exploring new frontiers in oncofertility preservation: a case of ovarian stimulation during pregnancy  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade - estimulação durante gravidez                    |
| 50 | Contraception in breast cancer survivors from the FEERIC case-control study (performed on behalf of the Seintinelles research network)   | EXCLUÍDO | Contracepção pós tratamento  |
| 51 | Loss of the volume-regulated anion channel components <i>LRRC8A</i> and <i>LRRC8D</i> limits platinum drug efficacy  | INCLUÍDO | Componentes <i>LRRC8A</i> e <i>LRRC8D</i> e eficácia dos fármacos de platina |
| 52 | Ovarian tissue cryopreservation in a patient with breast cancer during pregnancy: a case report  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade durante gravidez                                  |
| 53 | Increased chemotherapy-induced ovarian reserve loss in women with germline BRCA mutations due to oocyte deoxyribonucleic acid double strand break repair deficiency                                    | INCLUÍDO | Perda de reserva maior em <i>BRCA</i> pós quimioterapia                      |
| 54 | Primordial Follicle Transplantation within Designer Biomaterial Grafts Produce Live Births in a Mouse Infertility Model  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade - transplante de folículos em camundongo          |
| 55 | MicroRNA profiling and identification of let-7a as a target to prevent chemotherapy-induced primordial follicles apoptosis in mouse ovaries  | INCLUÍDO | Preservação da função ovariana prevenindo apoptose folículos                 |
| 56 | A New Model Including AMH Cut-off Levels to Predict Post-treatment Ovarian   | INCLUÍDO | Previsão função ovariana pós tratamento                                      |

|    |  |          |  |
|----|--|----------|--|
|    | Function in Early Breast Cancer: A Prospective Cohort Study  |          |  |
| 57 | First report on successful delivery after retransplantation of vitrified, rapid warmed ovarian tissue in Europe  | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade com nascido vivo                        |
| 58 | Follicular growth but absence of oocyte and cumulus maturation during ovarian stimulation in the days following surgical abortion: a case report           | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade; pré-tratamento                         |
| 59 | Two live births following orthotopic ovarian tissue autotransplantation: A case report of cycle monitoring and (modified) natural-cycle IVF in one patient | EXCLUÍDO | Preservação da fertilidade; fiv pós transplante de tecido ovariano |

Tabela 2. Seleção parcial dos estudos.

|   | <b>Título</b>  | <b>Status</b> | <b>Critério</b>  |
|---|--|---------------|--|
| 1 | Long-Term Outcomes With Pharmacological Ovarian Suppression During Chemotherapy in Premenopausal Early Breast Cancer Patients  | EXCLUÍDO      | Preservação ovariana por GnRH a longo prazo                |
| 2 | Prediction of menstrual recovery patterns in premenopausal women with breast cancer taking tamoxifen after chemotherapy: an ASTRRA Substudy                                  | EXCLUÍDO      | Uso de terapia endócrina                                   |
| 3 | mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy   | INCLUÍDO      | Preservação da função ovariana e relação com quimioterapia |
| 4 | The protective effect of vitamin D on ovarian reserve and anti-mullerian hormone in patients undergoing chemotherapy for breast cancer, a randomized phase II clinical trial | EXCLUÍDO      | Preservação ovariana e resultados inconclusivos            |
| 5 | GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial  | EXCLUÍDO      | Proteção ovariana com GnRH durante quimioterapia           |
| 6 | Predicting chemotherapy-induced  | INCLUÍDO      | Previsão da menopausa                                      |

|    |   |          |  |
|----|---|----------|--|
|    | menopause using baseline and post-chemotherapy anti-Müllerian hormone levels: Results of a pilot study  |          | induzida por quimioterapia   |
| 7  | Reproductive Outcomes in Young Breast Cancer Survivors Treated (15-39) in Ontario, Canada   | INCLUÍDO | Resultados reprodutivos pós tratamento quimioterápico                    |
| 8  | Loss of the volume-regulated anion channel components LRRC8A and LRRC8D limits platinum drug efficacy   | EXCLUÍDO | Não relacionado com a fertilidade, apenas com sobrevida                  |
| 9  | Increased chemotherapy-induced ovarian reserve loss in women with germline BRCA mutations due to oocyte deoxyribonucleic acid double strand break repair deficiency | INCLUÍDO | Maior perda de reserva ovariana em BRCA pós quimioterapia                |
| 10 | MicroRNA profiling and identification of let-7a as a target to prevent chemotherapy-induced primordial follicles apoptosis in mouse ovaries                         | EXCLUÍDO | Preservação da função ovariana prevenindo apoptose folículos             |
| 11 | A New Model Including AMH Cut-off Levels to Predict Post-treatment Ovarian Function in Early Breast Cancer: A Prospective Cohort Study                              | EXCLUÍDO | HAM basal como preditor de função ovariana, sem efeito da quimioterapia. |

Tabela 3. Artigos selecionados para análise e discussão.

|   | <b>Artigos analisados</b>   | <b>Autores</b>               |
|---|---|------------------------------|
| 1 | mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy  | GOLDMAN <i>et al.</i> , 2017 |
| 2 | Predicting chemotherapy-induced menopause using baseline and post-chemotherapy anti-Müllerian hormone levels: Results of a pilot study                              | MARTIN <i>et al.</i> , 2021  |
| 3 | Reproductive Outcomes in Young Breast Cancer Survivors Treated (15-39) in Ontario, Canada   | RUSHTON <i>et al.</i> , 2022 |
| 4 | Increased chemotherapy-induced ovarian reserve loss in women with germline BRCA mutations due to oocyte deoxyribonucleic acid double strand break repair deficiency | OKTAY <i>et al.</i> , 2020   |

## 6.2 Análise dos estudos selecionados

O estudo de Goldman *et al.* (2017) investigou os efeitos gonadotóxicos da ciclofosfamida (CY) sobre a reserva ovariana e avaliou se a inibição da via mTOR - complexo serina/treonina quinase essencial na ativação dos folículos primordiais - poderia proteger o ovário durante a quimioterapia. Utilizando camundongos, os autores administraram uma dose semanal de CY por três semanas e, concomitantemente, alguns grupos receberam inibidores da via, enquanto o grupo controle não recebeu quimioterapia. Os grupos que receberam o tratamento ainda foram divididos entre os que receberam 75 mg/Kg e os que receberam 150 mg/kg de CY, doses estabelecidas com base no desfecho de amenorreia de mulheres com 30 e 40 anos de idade. Ao todo, foram seis grupos experimentais, com cinco fêmeas cada. Os autores analisaram o tecido ovariano e níveis séricos de HAM uma semana após o término do tratamento. Os parâmetros analisados foram a contagem de folículos ovarianos primordiais, através de análise histológica, nível sérico de HAM medido por ELISA em amostras de soro, sinalização ovariana da via mTOR através de imunohistoquímica para proteínas ligadas à via, toxicidade geral através do peso dos camundongos e de seus ovários, área superficial ovariana e da combinação CY e inibidores, e fertilidade através da capacidade reprodutiva por cruzamento pós quimioterapia. Os resultados demonstraram que a CY reduziu de forma significativa a contagem total de folículos primordiais de forma dose dependente (CY 75 mg/Kg  $\sim 1,4 \pm 0,2$  fol/mm<sup>2</sup>; CY 150 mg/kg:  $\sim 0,2 \pm 0,1$  fol/mm<sup>2</sup>), em comparação ao grupo não tratado (Controle:  $\sim 3,5 \pm 0,5$  fol. prim./mm<sup>2</sup>), que o grupo tratado com CY + RAD001 teve 43% mais folículos primordiais em relação ao CY isolado, que esse aumento foi ainda maior ( $\sim 54\%$ ) no grupo que recebeu CY + INK128 em relação ao quimioterápico sozinho e que a contagem total de folículos foi menor em todos os grupos que utilizaram CY em relação ao grupo controle. Também foi observado que a inibição da via com INK128 reduziu em até 4 vezes a ativação dos folículos primordiais, enquanto que a inibição com RAD001 foi duas vezes menor. Além disso, os níveis séricos de HAM foram significativamente menores no grupo tratado com o quimioterápico isolado, em relação aos grupos tratados com inibidores RAD001 e INK128 - everolimus, fármaco clinicamente aprovado e inibidor da mTORC1, e fármaco experimental, inibidor da mTORC1/2, respectivamente - e que essa queda também tinha característica dose dependente, ou seja, foi maior no

grupo que recebeu maior dose de CY. Por fim, não foi observada toxicidade adicional do uso dos inibidores, através do peso ovariano, houve ganho de peso corporal nos grupos que receberam o co-tratamento, a quantidade de filhotes após o tratamento nos grupos que receberam inibidores foi semelhante ao grupo controle, enquanto a mesma variável foi significativamente menor no grupo que recebeu o quimioterápico de forma isolada, demonstrando não só o efeito protetor da via inibida, como também o impacto na paridade e na redução da reserva ovariana, mesmo com intervenções protetoras.

O estudo prospectivo de Martin *et al.* (2021), avaliou a recuperação menstrual após quimioterapia em mulheres pré-menopáusicas, com idade entre 18 e 45 anos, com CM. Foram incluídas no estudo 22 mulheres, de um centro único, e os parâmetros avaliados foram os níveis séricos de HAM, FSH, LH e estradiol, medidos antes da quimioterapia, durante a quimioterapia e um ano após o término do tratamento. Também foram avaliados o status menstrual durante e após final do tratamento, para mensurar se a menstruação foi mantida, interrompida ou recuperada após o tratamento, sintomas menopáusicos, avaliados durante e após um ano do término do tratamento, e qualidade de vida, avaliada por questionários durante e após o tratamento. As pacientes foram recrutadas entre 2011 e 2015, com um seguimento total de um ano após o término do tratamento. Os resultados mostraram que a quimioterapia induziu uma queda acentuada nos níveis de HAM, indicando comprometimento da reserva ovariana e que mulheres que recuperaram a menstruação após o tratamento apresentavam HAM basal mais elevado (23,1 pM) quando comparadas àquelas que evoluíram com amenorréia persistente (9,9 pM). Os autores avaliaram também um aumento dos sintomas menopáusicos ao longo do tratamento e após, em comparação aos sintomas iniciais, indicando um impacto direto da quimioterapia na fertilidade e os níveis basais de HAM como possível preditor da menopausa induzida pela quimioterapia. Não houve diferença significativa na qualidade de vida das participantes durante o acompanhamento e os demais resultados não foram apresentados e discutidos no artigo.

O terceiro artigo analisado, de Rushton e colaboradores (2022), é um estudo retrospectivo de coorte pareada que investigou os desfechos reprodutivos de mulheres entre 15 e 39 anos com CM em estágio inicial, com ênfase no impacto da quimioterapia sobre a fertilidade. Os parâmetros avaliados foram infertilidade diagnosticada, parto, insuficiência ovariana prematura, definida como menopausa

antes dos 40 anos de idade, e menopausa precoce, considerada antes dos 45 anos de idade. Foram incluídas 3.903 mulheres com CM entre os anos de 1995 e 2014, que foram pareadas com 19.515 mulheres sem câncer, avaliadas como grupo controle. Essas mulheres foram acompanhadas até coleta de dados sobre infertilidade, insuficiência ovariana prematura, menopausa ou parto, com um período máximo de seguimento até dezembro de 2019. Para análise dos dados foi utilizada regressão de Poisson modificada para o cálculo dos riscos relativos de desfecho reprodutivo. Os resultados obtidos mostraram que 78,2% das mulheres com CM receberam quimioterapia, e que essas apresentaram risco significativamente maior de infertilidade comparado com mulheres sem câncer (RR = 1,81; IC 95%: 1,60–2,04) e que o risco de infertilidade foi semelhante nas mulheres com câncer que não receberam quimioterapia (RR = 1,80; IC 95%: 1,48–2,18). Também foi identificado um risco elevado de insuficiência ovariana prematura (IOP) e menopausa precoce em pacientes tratadas com quimioterapia quando comparadas às que não receberam o tratamento (RR IOP com tratamento = 6,25; IC 95%: 5,15–7,58, RR IOP sem tratamento = 2,12; IC 95%: 1,37–3,28, RR menopausa com tratamento = 4,43; IC 95%: 4,00–4,91, RR menopausa sem tratamento = 2,55; IC 95%: 2,08–3,11). Além desses resultados, foi observado ainda que o risco de ter parto é menor no grupo de mulheres com câncer que recebeu quimioterapia, sendo esse RR = 0,85; IC 95% 0,75-0,96, em relação ao grupo sem câncer, indicando a relação entre quimioterapia e aumento do risco de infertilidade e IOP.

O quarto e último artigo analisado, de Oktay *et al.* (2020), se trata de um estudo longitudinal que investigou o impacto da quimioterapia na reserva ovariana em mulheres com CM portadoras ou não de variantes patogênicas nos genes *BRCA1/2*, responsáveis pelo processo de reparo de quebras de fita dupla do DNA. O estudo avaliou 108 mulheres que foram divididas entre as que nunca fizeram o teste (35), as que tiveram teste negativo para a variante (59) e as que tiveram o teste positivo para a variante (14). O parâmetro analisado foi o nível sérico do HAM, que foi avaliado antes do tratamento, 12 e 24 meses após o tratamento quimioterápico e teve seu valor ajustado para a idade após a quimioterapia, de forma a isolar o impacto da quimioterapia na diminuição da reserva, em comparação com os níveis basais. O estudo demonstrou que mulheres com variantes patogênicas em *BRCA (BRCA1/2)* apresentam perda significativamente maior da reserva ovariana após quimioterapia, quando comparadas a mulheres sem variante

ou sem teste e que a recuperação do HAM foi muito menor no grupo com variante *BRCA*: a média geométrica de HAM após 12–24 meses de quimioterapia foi de 1,6 % do valor ajustado por idade no grupo *BRCA* positivo, enquanto era 3,7 % no grupo *BRCA* negativo e 5,2 % no grupo não testado/baixo risco. Também foi observado que os níveis de HAM basais já eram mais baixos nas participantes com variante no gene, sendo esse valor aproximadamente 34% menor em relação ao grupo de não testadas e 24% inferior ao grupo *BRCA* negativo. Os autores realizaram também ensaios in vitro com oócitos de camundongo e supressão de *BRCA*, que evidenciou que a deficiência dos genes aumenta a sensibilidade dos oócitos à quimioterapia de doxorubicina, sugerindo que a incapacidade de reparo de DNA, caracterizada pelas variantes dos genes, contribui para a toxicidade ovariana.

## 7. DISCUSSÃO

A fertilidade feminina é principalmente definida pela integridade da reserva ovariana e pela regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Os folículos primordiais, formados durante a vida fetal, apresentam alta sensibilidade a danos no DNA, sendo o ovário um dos tecidos com a menor capacidade de renovação celular (STRINGER *et al.* 2018). Nesse cenário, os quimioterápicos utilizados no tratamento do CM, especialmente os agentes alquilantes como a ciclofosfamida, demonstram uma gonadotoxicidade bem estabelecida, pois induzem quebras de fita dupla no DNA oocitário, ativam vias celulares de estresse e apoptose folicular (OGINO *et al.*, 2023). Como evidenciado nesta revisão, a ciclofosfamida se mostrou como o composto intensamente danoso à função reprodutiva, reafirmando seu papel central nos mecanismos de perda ovariana identificados em mulheres que passaram por quimioterapia (KRAJNIK *et al.*, 2023).

Os estudos analisados evidenciaram que o efeito gonadotóxico da quimioterapia é fortemente dose-dependente, sendo maior à medida que aumenta a exposição cumulativa aos agentes citotóxicos. Esse fenômeno foi particularmente bem demonstrado no modelo experimental de Goldman *et al.* (2017), no qual a ciclofosfamida induziu perda progressiva dos folículos primordiais com clara relação entre maior dose administrada e maior grau de esgotamento folicular. Além da citotoxicidade direta, o estudo elucidou que a ciclofosfamida ocasiona ativação da via mTOR, resultando em recrutamento acelerado de folículos primordiais, fenômeno conhecido como burnout folicular, que contribui adicionalmente para a depleção ovariana. A inibição da via mTOR com diferentes inibidores demonstrou uma proteção significativa da reserva ovariana, com manutenção de níveis mais elevados de HAM e preservação da fertilidade funcional, evidenciando o potencial terapêutico de intervenções que modulam a ativação folicular.

No contexto clínico, os achados de Martin *et al.* (2021) corroboram essa relação entre dano ovariano, marcadores hormonais e função menstrual. As mulheres avaliadas apresentaram queda expressiva do HAM após quimioterapia, especialmente aquelas com níveis basais menores, demonstrando que o biomarcador reflete não apenas a reserva ovariana, mas também a suscetibilidade individual ao dano citotóxico. Ainda, o estudo mostrou que o retorno menstrual ocorreu de forma heterogênea entre as pacientes, sendo mais frequente naquelas

com maior reserva ovariana pré-tratamento, menor idade e menor exposição acumulada ao regime quimioterápico, resultado que se relaciona diretamente a literatura revisada, a qual enfatiza que idade reprodutiva e carga quimioterápica são fatores determinantes da recuperação ovariana.

O estudo de Oktay *et al.* (2020), demonstrou a importância de elementos genéticos, ao indicar que variantes nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, fundamentais para o reparo de danos no DNA, impactam de forma diferenciada a reserva ovariana. O *BRCA1*, por atuar em fases iniciais do reconhecimento e reparo de quebras duplas, quando alterado, associa-se a níveis basais mais baixos de HAM e maior vulnerabilidade ao dano oocitário. O estudo demonstrou que mulheres portadoras de variantes *BRCA*, especialmente *BRCA1*, apresentaram recuperação mínima do HAM entre 12 e 24 meses pós-quimioterapia, alcançando apenas 1,6% da média ajustada por idade, enquanto mulheres sem variante atingiram 3,7% de recuperação. Esses dados reforçam que fatores genéticos modulam diretamente a magnitude da gonadotoxicidade, tornando algumas mulheres mais suscetíveis às consequências reprodutivas dos quimioterápicos.

A análise epidemiológica de Rushton *et al.* (2022), com grande amostra de mulheres jovens com CM, evidencia que os efeitos reprodutivos da quimioterapia se estendem por anos, resultando em maior risco de infertilidade, insuficiência ovariana prematura e redução da probabilidade de parto futuro. Esses achados não apenas confirmam a relevância clínica do dano ovariano, mas também demonstram que os efeitos hormonais e foliculares observados em estudos experimentais e clínicos resultam em desfechos reais e duradouros na vida reprodutiva das mulheres.

Nesse cenário analisado, estratégias de redução dos danos gonadotóxicos ocasionados pela quimioterapia se tornam cada vez mais importantes. Essa revisão destaca duas abordagens com potencial benefício: a inibição da via mTOR, ainda em investigação em fase pré-clínica, e o uso de agonistas de GnRH, já incorporados à prática clínica (RODRIGUEZ-WALLBERG *et al.*, 2023; LAMBERTINI *et al.*, 2021). Os agonistas promovem uma supressão temporária da atividade ovariana, reduzindo o metabolismo folicular durante a quimioterapia e conferindo proteção parcial contra a perda da reserva ovariana, com evidências de menor taxa de amenorreia e maior probabilidade de retorno da função menstrual pós-tratamento, enquanto os inibidores atuam bloqueando a via de ativação folicular, gerando menor recrutamento e, conseqüentemente, menor perda da reserva ovariana. Quando

analisados em conjunto, esses mecanismos protetores reforçam a importância de integração entre oncologia e medicina reprodutiva desde o início do processo terapêutico da mulher diagnosticada.

Dessa forma, os estudos analisados demonstram, de forma geral, que o impacto da quimioterapia sobre a fertilidade feminina resulta da combinação entre características farmacológicas dos agentes quimioterápicos utilizados, fatores biológicos individuais das pacientes, incluindo idade, reserva ovariana prévia e genética, e parâmetros relacionados ao tratamento, como dose cumulativa e duração da exposição. A síntese das evidências demonstra, por fim, que a preservação da fertilidade deve ocupar um lugar central no cuidado oncológico atual, constituindo um aspecto essencial no planejamento terapêutico de mulheres em idade reprodutiva. Considerar, desde o diagnóstico, os riscos reprodutivos associados aos quimioterápicos e as estratégias disponíveis de proteção é fundamental para garantir um tratamento mais completo, humano e alinhado às necessidades de longo prazo das pacientes.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa teve como objetivo analisar os efeitos dos quimioterápicos utilizados no tratamento do CCM sobre a fertilidade feminina, integrando dados experimentais, clínicos e epidemiológicos para compreender seus mecanismos de ação, seus efeitos sobre a reserva ovariana e as manifestações clínicas e laboratoriais associadas. Esse objetivo foi plenamente alcançado, uma vez que os estudos revisados demonstraram, de maneira consistente, que a gonadotoxicidade da quimioterapia é multifatorial, envolvendo dano direto ao DNA oocitário, ativação anormal de vias intracelulares, esgotamento acelerado da reserva folicular e alterações endócrinas persistentes.

O primeiro objetivo específico, descrever o modo de ação dos quimioterápicos, foi atendido ao demonstrar que a ciclofosfamida, principal agente utilizado nos esquemas terapêuticos para CM, atua como agente de indução de quebras de DNA que desencadeiam apoptose oocitária e ativação inadequada de vias metabólicas. O segundo objetivo específico, que visava relacionar o mecanismo de ação aos achados clínicos e laboratoriais, foi contemplado ao evidenciar que o dano molecular provocado pelos quimioterápicos se traduz em queda significativa dos níveis de HAM, disfunção menstrual, redução da fertilidade e risco aumentado de insuficiência ovariana prematura, conforme demonstrado por Martin *et al.* (2021) e Rushton *et al.* (2022).

O terceiro objetivo específico, que buscava identificar a média de idade das mulheres incluídas nos estudos, foi atendido mediante análise dos artigos clínicos, que incluíram majoritariamente mulheres entre 30 e 45 anos, faixa etária de maior preocupação reprodutiva, nas quais a reserva ovariana já se encontra em declínio fisiológico. Esse dado contribui para interpretar a maior vulnerabilidade de certas pacientes ao dano ovariano. Por fim, o quarto objetivo específico, avaliar a relação entre tempo/dose de exposição e os desfechos observados, foi contemplado principalmente pelos achados de Goldman *et al.* (2017), que demonstraram, de forma bastante clara, a relação dose-dependente entre ciclofosfamida e depleção folicular.

Portanto, pode-se assumir que a quimioterapia exerce impacto substancial e duradouro sobre a fertilidade feminina, especialmente em mulheres jovens, e que a avaliação da reserva ovariana, o aconselhamento reprodutivo e a adoção de

estratégias de preservação da fertilidade devem ser incorporadas à prática clínica desde o diagnóstico. A integração entre oncologia e medicina reprodutiva é essencial para assegurar que o tratamento do câncer, considere não apenas os desfechos oncológicos, mas também as perspectivas futuras de maternidade e qualidade de vida das pacientes.

Apesar da relevância dos achados, destaca-se que o número de estudos identificados e incluídos nesta revisão foi limitado, embora tenha sido suficiente para responder, ainda que parcialmente, aos objetivos propostos. Assim, recomenda-se que pesquisas futuras ampliem a busca bibliográfica utilizando novas combinações de descritores e bases de dados, a fim de proporcionar uma síntese mais robusta e abrangente sobre os efeitos dos quimioterápicos na fertilidade de mulheres com CM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, V. L. de *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/9wKB9z7fFmnVTZtGYbzhj5F/>. Acesso em: 10 out. 2025.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Survival Rates for Breast Cancer**. 2025. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html>. Acesso em: 8 out. 2025.

BERTON, C. Z. *et al.* Cancer fertility preservation: a report from a Brazilian social media campaign. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 42, n. 7, p. 442-447, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7365537/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

BILANI, Nadeem; *et al.* Does the 21-gene recurrence score have clinical utility in HR+/HER2+ breast cancer? **The Breast**, v. 66, p. 49-53, dez. 2022. Elsevier BV. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36137495/>. Acesso em: 05 nov. 2025.

BOUTAS, Ioannis *et al.* Breast Cancer and Fertility Preservation in Young Female Patients: A Systematic Review of the Literature. **Clin Pract**, v. 13, n. 6, p. 127, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37987428/>. Acesso em: 10 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Estatísticas de câncer: Câncer de mama. Brasília: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/mama>. Acesso em: 05 nov. 2025.

CARVALHO, B. R. de *et al.* Ovarian Reserve Assessment for Infertility Investigation. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 3, p. 135-141, 2012. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3302183/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

CAVALCANTE, Marcelo Borges *et al.* Ovarian aging in humans: potential strategies for extending reproductive lifespan. **Geroscience**, p. 2121-2133, 13 mar. 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10651588/#CR10>. Acesso em: 12 out. 2025.

CEDARS, M. I. *et al.* Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing: A National Academy of Medicine Consensus Report. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 39, n. 2, p. 289-296, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35100616/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

CHARLTON, Brittany M. *et al.* Sexual Orientation and Age at Menarche in Three U.S. Longitudinal Cohorts. **Journal of Adolescent Health**, p. 163-166, jan. 2022.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34404608/>. Acesso em: 12 out. 2025.

D'AVILA, Â. M. **Avaliação da reserva ovariana em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/76199>. Acesso em: 10 nov. 2025.

DI NARDO, P. *et al.* Chemotherapy in patients with early breast cancer: clinical overview and management of long-term side effects. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 21, n. 11, p. 1341–1355, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36469577/>. Acesso em: 08 nov. 2025.

DONATI, A. *et al.* Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 759-766, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/7SQSzjVYKq43JKrTmwpqVQP/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

ESENCAN, E.; *et al.* Age-related changes in Folliculogenesis and potential interventions. **Reproductive Biology and Endocrinology**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9670479/>. Acesso em: 02 nov. 2025.

FILHO, Oscar Barbosa D. **Condutas Práticas em Infertilidade e Reprodução Assistida - Mulher**. Rio de Janeiro: **GEN Guanabara Koogan**, 2017. E-book. p.9. ISBN 9788595153509. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595153509/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

FOX, Stuart I. **Fisiologia Humana**. 7. ed. Barueri: Manole, 2007. E-book. p.642. ISBN 9788520449905. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520449905/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

GENNARI, A. *et al.* ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 32, n. 12, p. 1475-1495, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678411/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

GOZZO, T. O. *et al.* Toxicidade ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, v. 31, n. 7, p. 343-348, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/dQx3p4mMKnqfSt4jGRmgXSb/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

GRACIA, C. R. *et al.* Impact of cancer therapies on ovarian reserve. **Fertility and Sterility**, v. 97, n. 2, p. 237-241, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22137491/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

GUERREIRO, Denise Damasceno *et al.* Impacto dos agentes antineoplásicos sobre os folículos ovarianos e importância das técnicas reprodutivas na preservação da

fertilidade humana. **Reprodução & Climatério**, v. 30, n. 2, p. 90-99, maio 2015. Disponível em: <https://www.elsevier.es/pt-revista-reproducao-climaterio-385-articulo-impacto-dos-agentes-antineoplasticos-sobre-S1413208715000539>. Acesso em: 10 out. 2025.

HE, Y. *et al.* Effective breast cancer therapy based on palmitic acid-loaded PLGA nanoparticles. **Biomaterials Advances**, v. 145, p. 213270, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36603405/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

KCIUK, M. *et al.* Doxorubicin – an agent with multiple mechanisms of action in cancer treatment. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 3, p. 321, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36831326/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

KRAJNIK, Kornelia; *et al.* Oogenesis in Women: from molecular regulatory pathways and maternal age to stem cells. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 24, n. 7, p. 6837, 6 abr. 2023. MDPI AG. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10095116/>. Acesso em: 08 nov. 2025

LAMBERTINI, Matteo *et al.* Long-term outcomes with pharmacological ovarian suppression during chemotherapy in premenopausal early breast cancer patients. **Journal of the National Cancer Institute**, p. 400-408, 25 nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34850043/>. Acesso em: 18 out. 2025.

LOIBL, S. *et al.* Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 35, n. 2, p. 159-182, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38101773/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

LOPES, G. S. **Taxanos: novas moléculas, novos sistemas de vectorização e estratégias terapêuticas para ultrapassar mecanismos de resistência.** 2022. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2022. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstreams/06b9219e-a550-4d42-8ca8-f07e500911db/download>. Acesso em: 10 nov. 2025.

MEDFORD, Arielle; *et al.* Antibody drug conjugates for patients with breast cancer. **Current Problems In Cancer**, v. 45, n. 5, p. 100795, out. 2021. Elsevier BV. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34635342/>. Acesso em: 08 nov. 2025.

MEZQUITA, Belén *et al.* All-trans-retinoic acid activates the pro-invasive Src-YAP-Interleukin 6 axis in triple-negative MDA-MB-231 breast cancer cells while cerivastatin reverses this action. **Scientific Reports**, v. 8, n. 7047, 4 mai 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728589/>. Acesso em: 08 nov. 2025.

NICOLETTO, R. E. *et al.* Cytotoxic mechanisms of doxorubicin at clinically relevant concentrations in breast cancer cells. **Molecular Oncology**, v. 16, n. 6, p. 1279-1296, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150291/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

OGINO, M. H. *et al.* Cyclophosphamide. **StatPearls**, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

PINTO, C. N. S. D. **O impacto da quimioterapia na função oocitária e testicular e estratégias para preservação da fertilidade em doentes oncológicos: uma revisão narrativa**. 2024. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Porto, Porto, 2024. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/159771/2/679567.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2025.

PREDICTIONS of the future cancer incidence and mortality burden worldwide up until 2050. International **Agency for Research of Cancer** – IARC, 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/home>. Acesso em: 10 nov. 2025.

RIBEIRO, J. T. Cytotoxic drugs for patients with breast cancer in the era of targeted therapy. **Current Opinion in Oncology**, v. 24, n. 6, p. 641-647, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21896541/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

ROCHA, C. R. R. *et al.* DNA repair pathways and cisplatin resistance: an intimate relationship. **Clinics**, v. 73, e486s, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/clin/a/rMRrntdVGjXtpCdWGYQssy/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

RODRIGUEZ-WALLBERG, K. A. *et al.* ProFertil study protocol for the investigation of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) during chemotherapy aiming at fertility protection of young women and teenagers with cancer in Sweden—a phase III randomised double-blinded placebo-controlled study. **Bmj Open**, v. 13, n. 12, dez. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38070906/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

ROSER, M.; RITCHIE, H. Cancer are one of the leading causes of death globally. Are we making progress against cancer? **Our World in Data**, 2015. Disponível em: <https://ourworldindata.org/cancer>. Acesso em: 22 out. 2025.

ROSNER, J. Physiology, Female Reproduction. **StatPearls**. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/>. Acesso em: 12 nov. 2025

SCHMID, Peter *et al.* Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. **New England Journal Of Medicine**, v. 382, n. 9, p. 810-821, 27 fev. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32101663/>. Acesso em: 22 out. 2025.

SILVA, Carlos Henrique M.; SABINO, Sandro M.; CRUZEIRO, Ines Katerina Damasceno C. **Manual SOGIMIG – Reprodução assistida**. Rio de Janeiro: MedBook Editora, 2018. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786557830123/>. Acesso em: 08 nov. 2025.

SILVA PIRES, M. C. da *et al.* Use of medications in women with triple-negative breast cancer: a retrospective study. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11845119/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA ONCOLÓGICA (SBCO). **A preservação da fertilidade em pacientes com câncer**. 2024. Disponível em: <https://sbco.org.br/a-preservacao-da-fertilidade-em-pacientes-com-cancer/>. Acesso em: 15 jul. 2025.

SPEARS, N. *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches for its prevention. **Human Reproduction Update**, v. 25, n. 5, p. 573-593, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6847836/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

STRINGER, J. M. *et al.* The capacity of oocytes for DNA repair. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 75, n. 18, p. 3369-3382, set. 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11105623/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

SU, H. Irene *et al.* Modeling variation in the reproductive lifespan of female adolescent and young adult cancer survivors using AMH. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. 2740-2751, 1 ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270202/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

SUN, Ying; *et a.* The influence of cell cycle regulation on chemotherapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, p. 6923, 28 jun. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8267727/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

ULRICH, Nicole D. *et al.* Ovarian Reserve Testing: a review of the options, their applications, and their limitations. **Clinical Obstetrics & Gynecology**, v. 62, n. 2, p. 228-237, jun. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30998601/>. Acesso em: 12 nov. 2025.

WASSERMAN, Alexandra *et al.* Recent Advances In Breast Cancer Treatments. **Journal Of Student Research**, [S.L.], v. 10, n. 4, 10 jun. 2022. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/361246175\\_Recent\\_Advances\\_In\\_Breast\\_Cancer\\_Treatments](https://www.researchgate.net/publication/361246175_Recent_Advances_In_Breast_Cancer_Treatments). Acesso em: 08 nov. 2025.

WEIDLINGER, S. *et al.* High impact of chemotherapy on ovarian reserve in breast cancer survivors of reproductive age: a systematic review and meta-analysis. **Breast**, v. 82, p. 104514, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40544575/>. Acesso em: 10 nov. 2025.

YAZDANPANA, M. *et al.* Oncofertility for transgender and gender diverse patients: a narrative review of the literature and practical considerations. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 41, n. 6, p. 1257-1268, jun. 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11131236/>. Acesso em: 12 out. 2025.