

Criopreservação de oócitos no menacme: aconselhamento e indicações

Oocyte cryopreservation in the menacme: counseling and indications

Mariana Oliva Cassará Carvalho¹, Sônia Maria Rolim Rosa Lima¹

Resumo

Introdução: Os avanços nas técnicas de reprodução assistida têm possibilitado a preservação da fertilidade em mulheres que desejam adiar a maternidade ou naquelas que têm seu potencial reprodutivo ameaçado. Nesse contexto, a introdução da vitrificação de oócitos foi um avanço significativo na tecnologia reprodutiva, e vem mostrando resultados similares aos obtidos com oócitos frescos. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo rever as principais indicações para a criopreservação de oócitos. **Métodos:** Foi feita uma revisão narrativa da literatura, pautada nos descritores e nos termos mais utilizados para vitrificação de oócitos, tendo como base LILACS, SciELO e PubMed. **Resultados e conclusão:** Baseado no atual nível de evidência, a criopreservação de oócitos não deve mais ser considerada técnica experimental. Foram observadas algumas indicações para vitrificação de oócitos entre elas destacam-se: mulheres saudáveis que desejam postergar a gestação, mulheres que serão submetidas a tratamentos gonadotóxicos e cirurgias ovarianas extensas, programas de ovodoação e vitrificação com o propósito de flexibilizar os protocolos de reprodução assistida.

Palavras chave: Criopreservação, Preservação da fertilidade, Vitrificação, Oócitos, Infertilidade

Abstract

Introduction: Advances in assisted reproductive techniques have allowed preservation of fertility among women

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo – SP - Brasil
Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo – SP – Brasil

Endereço para correspondência: Mariana Oliva Cassará Carvalho. Av. Marcos Penteado de Ullhôa Rodrigues, nº 2113 – apto 14 D – 06543-001 - Santana de Parnaíba – SP - Brasil. Email: mcassara@hotmail.com

Sônia Maria Rolim Rosa Lima. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Rua Dr. Cesário Mota Jr, 112 – Vila Buarque – 01221-020 – São Paulo – SP - Brasil. Email: lima@silber.com.br

who wish to postpone maternity or have their reproductive potential threatened. In this context, the introduction of oocyte vitrification has evidenced to be a remarkable technological progress, and has shown similar results to those obtained with fresh oocytes. **Objective:** The present study aims to review the main indications of oocyte cryopreservation. **Methods:** A narrative review of the literature was carried out, based on the descriptors and terms most used for oocyte vitrification, based on LILACS, SciELO and PubMed. **Results and conclusion:** Based on the current level of evidence, oocyte cryopreservation should no longer be considered an experimental technique. Patients are accessing and receiving oocyte cryopreservation for a wide range of indications, among them the following stand out: healthy women who wish to postpone pregnancy, women who will undergo gonadotoxic treatments and extensive ovarian surgery, ovodoation and vitrification programs with the purpose of making assisted reproduction protocols more flexible.

Keywords: Cryopreservation, Fertility preservation, Vitrification, Oocyte, Infertility

Introdução

O sucesso do estabelecimento de gestações e subsequentes nascidos vivos utilizando sêmen criopreservado em humanos foi relatado, pela primeira vez, em 1953⁽¹⁾. Em relação à criopreservação de oócitos, a sobrevivência, a fertilização e o desenvolvimento fetal, foram relatados pela primeira vez em camundongos, por Whittingham em 1977⁽²⁾ e, em humanos, por Chen em 1986⁽³⁾. No entanto, apesar dos numerosos estudos ao longo dos últimos vinte anos, a viabilidade da criopreservação de oócitos só recentemente foi confirmada⁽⁴⁻⁹⁾. De fato, com a vitrificação, método desenvolvido nos últimos dez anos, que consiste em congelamento ultrarrápido de oócitos, sua sobrevivência tem sido preservada com sucesso⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Criopreservação

A criopreservação se refere ao congelamento de células e tecidos a temperaturas abaixo de zero a fim

de interromper toda a atividade biológica e preservá-los para uso futuro⁽¹¹⁾. Existem relatos da ciência da criopreservação desde 2500 A.C, quando civilizações antigas a utilizavam para fins medicinais¹¹. No entanto, a criopreservação de células e tecidos só passou a ser efetivamente utilizada a partir dos meados do século 20⁽⁴⁻¹⁰⁾.

Os esforços iniciais na criopreservação eram ineficazes: as simples técnicas de congelamento conduziam ao dano celular por alterarem as concentrações de solutos dentro das células e levarem a formação de gelo, bem como a desidratação excessiva⁽¹¹⁾. Na década de 1940, foi descoberto o glicerol, que pode proteger espermatozoides dos danos durante a criopreservação e descongelamento⁽¹¹⁾. O primeiro nascimento proveniente de espermatozoide congelado foi relatado em 1953⁽¹¹⁾.

Nos anos 70, com objetivo de minimizar os danos celulares, outros crioprotetores, como propanediol (PDO), etilenoglicol (EG) e dimetilsulfóxido (DMSO), foram identificados⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Além disso, *freezers* foram desenvolvidos para possibilitar o congelamento em uma taxa suficientemente lenta que permita a desidratação celular, minimizando, assim, a formação de gelo intracelular⁽¹¹⁾.

Todas as sobreditas melhorias possibilitaram os primeiros nascimentos, com êxito, provenientes de embrião congelado⁽¹⁴⁾ e de oócito congelado⁽³⁾, em 1984 e 1986, respectivamente.

A vitrificação se diferencia da técnica de congelamento lento pela rapidez com que atinge a baixa temperatura (-196°), produzindo um estado vítreo no oócito que impede a formação de cristais de gelo e os consequentes danos celulares. Os oócitos vitrificados ficam, então, armazenados em um cilindro de nitrogênio líquido mantido a -196°⁽¹⁵⁾.

Apesar das vantagens, a maior preocupação em relação à vitrificação foi a alta concentração de substâncias crioprotetoras, fato este solucionado com o emprego de técnicas que utilizam alta taxa de congelamento. Essa técnica permitiu a redução significativa dessas substâncias, o que foi possível pelo uso de sistemas abertos, onde as amostras entram em contato direto com nitrogênio líquido durante o processo de vitrificação⁽¹⁶⁾.

As taxas de fertilização e de gravidez que utilizam oócitos vitrificados são semelhantes às de oócitos frescos nos ciclos de fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção intracitoplasmática (ICSI) em mulheres bem selecionadas de 35 anos^(7, 9, 17-18). As taxas de sucesso da FIV e da ICSI são reduzidas quando oócitos são vitrificados em mulheres com idade avançada⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Atualmente não há evidências de que exista aumento do risco neonatal em gestações em que oócitos criopreservados foram utilizados. No entanto, o número de gestações provenientes de FIV ou ICSI com

oócitos vitrificados é pequeno em comparação ao de oócitos frescos e de embriões congelados transferidos. O seguimento de mulheres de diferentes populações é necessário para confirmar esses achados⁽²¹⁾.

Em 2013, a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) e a *Society for Assisted Reproductive Technology* (SART) publicaram um documento em conjunto *Mature Oocyte cryopreservation: A Guideline*, que estabeleceu que a criopreservação de oócitos não deve mais ser considerada uma técnica experimental⁽¹⁰⁾. Desde então, esta ferramenta tem sido amplamente utilizada nos tratamentos de reprodução assistida.

Existem diversas utilidades e vantagens práticas da criopreservação de oócitos, dentre as quais se destacam: 1) Preservar a fertilidade de mulheres que serão submetidas a tratamentos gonadotóxicos ou cirurgia pélvica extensa; 2) Programas de ovodoação; 3) Flexibilizar os protocolos de reprodução assistida; 4) Postergar a maternidade por razões sociais; 5) Fornecer uma alternativa quando preocupações éticas, religiosas ou legais se opõem à criopreservação de embriões, uma vez que algumas religiões e países não permitem tal prática.^(10-13,22)

Fatores de risco para baixa reserva ovariana e envelhecimento

As células germinativas têm origem no endoderma e migram para a crista gonadal onde se multiplicam até atingir cerca de seis a sete milhões, o que acontece em torno da 20ª semana de vida intrauterina^{23,24}. A morte celular programada ou atresia se inicia após esta ocasião e persiste por toda a vida da mulher. Assim, por ocasião do nascimento, estão presentes cerca de 1 a 2 milhões de células germinativas e, no início da puberdade, elas se reduzem a aproximadamente 300 a 400.000 unidades. Nos próximos 35 a 40 anos da vida reprodutiva até a menopausa ocorrerá diminuição progressiva de tais células⁽²³⁻²⁴⁾.

A característica principal do período reprodutivo é a maturação completa de algumas unidades foliculares, com a liberação, na imensa maioria das vezes, de um óvulo e da formação do corpo lúteo com produção variável de esteróides sexuais. O ovário, então, contém reserva de células germinativas que excede o número de folículos suficientes para todos os ciclos menstruais, atingindo seu número máximo ao redor da 20ª semana de vida intrauterina com depleção paulatina por toda a vida da mulher, sem atuais possibilidades de reposição⁽²³⁻²⁴⁾.

Dentre os fatores que podem estar associados à insuficiência ovariana primária citam-se a cirurgia pélvica extensa devida a múltiplas aderências relacionadas a processos inflamatórios e endometrióticos, levando à diminuição da vascularização ovariana.

As portadoras de câncer tanto ginecológico quanto a outros tipos submetidas à radioterapia e à quimioterapia. As tabagistas que podem ter sua menopausa antecipada em cerca de dois anos quando comparadas com as não fumantes, por ação direta da nicotina sobre os oócitos⁽²⁴⁻²⁵⁾.

Ainda, o estado nutricional e o peso, de acordo com estudos realizados, também podem interferir na antecipação da menopausa, já que mulheres com desnutrição acentuada podem ter sua menopausa antecipada^{24,25}. Outrossim, condições genéticas como X frágil, mosaicismos para monossomia X também são fatores de risco para insuficiência ovariana primária⁽²⁶⁾. Nesse sentido, as mulheres que têm os fatores de risco para a insuficiência ovariana primária são candidatas à criopreservação de oócitos.

Vale lembrar que a maioria das mulheres com síndrome de Turner (45, XO) tem falência ovariana em uma idade extremamente jovem, antes mesmo da idade esperada para menarca e não são, até o presente, candidatas à criopreservação de oócitos⁽²⁷⁾.

Criopreservação em mulheres saudáveis

A tendência de postergar a maternidade é notória nas últimas décadas em todo o mundo, ela é multifatorial e ocorre tanto por fatores sociais quanto econômicos. Nesse contexto, o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, SINASC, registra o aumento das proporções aproximadas de nascimentos na faixa etária materna de 35 a 39 anos, de 6,7%, 7,3% e 8% entre os anos de 1999, 2004 e 2009, respectivamente. As proporções aproximadas de nascidos vivos com idade maior ou igual a 40 anos foram de 1,9%, 2,1% e 2,3%, respectivamente, nos mesmos três anos⁽²⁸⁾.

Os tratamentos de infertilidade podem superar parcialmente o declínio da fertilidade associada ao envelhecimento. Neste sentido, a criopreservação de oócitos pode ser utilizada como um método de preservação da fertilidade em mulheres que desejam postergar a gestação.

Segundo a *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)⁽²⁹⁾, argumentos contra a aplicação da criopreservação de oócitos em mulheres saudáveis que desejam adiar a gestação não se mostram convincentes. A ESHRE ressalta a necessidade de informar adequadamente as mulheres interessadas na criopreservação de oócitos, a fim de evitar falsas esperanças, informando que a maior chance de ter um filho saudável é através de gestação natural em mulheres jovens. Seguindo essa declaração, grandes empresas americanas como *Intel*, *Apple* e *Facebook* anunciaram que irão financiar o congelamento de oócitos em funcionárias que queiram preservar a fertilidade para adiar a maternidade⁽³⁰⁾.

Em relação à eficácia do congelamento de oócitos, quanto mais velha for a mulher no momento da criopreservação do oócito, menor será a probabilidade de um nascido vivo. Poucos estudos avaliaram o impacto da idade no sucesso da criopreservação de oócitos com o propósito de postergar a maternidade⁽³¹⁾. Em um estudo com 1468 mulheres que foram submetidas à vitrificação de oócitos para preservação eletiva da fertilidade (principalmente devido ao avanço da idade), 137 mulheres (9%) voltaram a usar seus oócitos com taxas resultantes de nascidos vivos por paciente de 50% para mulheres ≤ 35 anos de idade para 23% para mulheres ≥ 36 anos de idade. Este estudo relatou aumento nas taxas de nascidos vivos com o aumento do número de oócitos congelados, com as taxas mais altas observadas em mulheres ≤ 35 com 15 oócitos (85% de taxa de nascidos vivos)⁽³²⁾.

Em contrapartida, é importante destacar que o adiamento da maternidade sempre diminui as chances de se ter um filho, mesmo com a criopreservação de oócitos. Sabe-se que, com o avançar da idade, a mulher está exposta aos riscos relacionados à gestação, tais como o aumento da incidência do diabetes gestacional e a pré-eclâmpsia⁽³³⁻³⁴⁾.

O aconselhamento de mulheres sobre os benefícios, riscos e custos da criopreservação de oócitos para evitar a infertilidade feminina devido ao avanço da idade é complexo. Além da idade, a avaliação dos marcadores de reserva ovariana, tais como, a concentração do hormônio Anti-Mülleriano, a contagem dos folículos antrais e o hormônio folículo-estimulante podem auxiliar a orientar o aconselhamento⁽³²⁾.

Nesse sentido, a criopreservação de oócitos deve ser considerada em mulheres na faixa etária de 30 a 35 anos sem perspectiva de gestação e em mulheres mais jovens com baixa reserva ovariana⁽³²⁾.

Criopreservação em mulheres com câncer

Métodos de preservação da fertilidade ainda são aplicados com pouca frequência em mulheres com câncer, apesar da criopreservação de oócitos e de embriões ser uma técnica bem estabelecida para esse propósito.

Ao que pese o fato de que muitas mulheres não relatam tal preocupação durante a consulta médica, estudos demonstram que os riscos de infertilidade têm grande influência na decisão da escolha do tratamento⁽³⁵⁾.

A dificuldade de mencionar preocupações quanto à infertilidade ou interesse na preservação da fertilidade pode resultar em uma variedade de fatores, dentre eles: o enfoque exclusivo no diagnóstico de câncer, a falta de conhecimento da potencial perda da fertilidade, ou a preocupação de que a preservação da fertilidade pode atrasar o seu tratamento⁽³⁶⁾.

Esse tema deve ser parte integral do processo de planejamento do tratamento, que além de incluir evidências científicas, deve levar em conta os potenciais malefícios e benefícios, o potencial reprodutivo, o atraso previsto da fertilidade e as preferências da mulher⁽³⁶⁾.

Estudos demonstram que mulheres com mutação do gene BRCA, especialmente o BRCA1, têm reserva ovariana diminuída. Essas mulheres são mais propensas à infertilidade induzida por quimioterapia, ante o resultado de reserva ovariana já inferior, e à maior probabilidade de baixa resposta à indução da ovulação⁽³⁷⁾. Além disso, as portadoras dessas mutações, que têm indicação de realizar salpingooforectomia profilática para reduzir o risco de câncer de ovário, devem ser orientadas quanto à criopreservação de oócitos⁽²⁷⁾.

O *Guideline da American Society of Clinical Oncology* publicado em 2013⁽³⁶⁾ orienta aos prestadores de cuidados de saúde discutir a preservação da fertilidade com todas as mulheres em idade reprodutiva. Assim, se a infertilidade for um risco potencial do tratamento, as mulheres que manifestarem interesse na preservação da fertilidade devem ser encaminhadas para especialistas em reprodução assistida, o mais breve possível, de preferência antes do início do tratamento. Essas discussões devem ser registradas em prontuário médico.

Embora o ideal seja iniciar a estimulação ovariana até o terceiro dia do ciclo, a estimulação aleatória também pode ser bem sucedida, não atrasando o tratamento oncológico⁽³⁸⁾.

Apesar dos inibidores de aromatase serem utilizados, principalmente, como tratamento adjuvante do câncer de mama hormônio-positivo, eles podem atuar como estimulantes ovarianos e, ainda, suprimir as concentrações séricas de estrogênio.

Nesse sentido, o Letrozol tem sido utilizado para a indução da ovulação nos últimos dez anos, a fim de criopreservar oócitos ou embriões de mulheres com câncer sensível a estrogênio. Quando associado a medicamentos utilizados nos protocolos convencionais, como as gonadotrofinas, o Letrozol aumenta a estimulação ovariana, mantendo as concentrações séricas de estrogênio próximas aos níveis fisiológicos. Estudos sugerem que esta abordagem resulta em um número semelhante de oócitos, de embriões e de taxa de gravidez.

O curto seguimento dessas mulheres não indicou nenhum impacto na sobrevida livre de câncer, por essa razão, tem-se que os regimes mais recentes de estimulação hormonal, Letrozol e Tamoxifeno, devem ser preferidos em mulheres com câncer hormônio sensível⁽³⁹⁻⁴³⁾.

Outras alternativas à criopreservação podem ser apresentadas às mulheres com câncer, tais como: a

ooforopexia, no caso da radioterapia pélvica ser realizada como tratamento do câncer; as opções de cirurgia conservadora; os análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾; a criopreservação de embriões, que exige a participação de um parceiro ou doação de sêmen e a criopreservação de tecido ovariano, embora constitua método ainda experimental⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Criopreservação e endometriose

A endometriose é caracterizada pela presença de proliferação de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina. Estima-se que essa patologia ocorra em até 20% das mulheres em idade reprodutiva e está associada à dismenorréia, a dispareunia e a dor pélvica crônica⁽⁵⁰⁾.

O tratamento cirúrgico é indicado em caso de falha do tratamento clínico, no entanto, a cirurgia implica em potencial dano à reserva ovariana. Segundo metanálise⁽⁵¹⁾, a cistectomia ovariana, principal método para a excisão de endometriomas, parece causar dano significativo à reserva ovariana, com queda de até 40% da concentração do hormônio anti-mulleriano (AMH). Nesse cenário, é possível apontar que a preservação da fertilidade deveria ser parte do aconselhamento pré-operatório de mulheres jovens com endometriose⁽⁵⁰⁾.

Ovodoação

A doação de óvulos é uma prática bem consolidada: ela é indicada para diversas situações clínicas, entre elas se destaca a insuficiência ovariana primária. A ovodoação proporciona maiores taxas de gravidez em qualquer método de reprodução assistida⁽⁵²⁻⁵³⁾.

No Brasil, segundo resolução publicada em 2010 pelo Conselho Federal de Medicina⁵⁴, é permitida a doação voluntária de oócitos, bem como a situação identificada como doação compartilhada de oócitos em reprodução assistida. Neste caso, a doadora e a receptora compartilham o material biológico e os custos financeiros que envolvem o procedimento. Essa resolução também estabelece que é vedada a doação com caráter lucrativo ou comercial, e prevê a necessidade de que as doadoras não conheçam a identidade das receptoras e vice-versa.

Nesse sentido, um método de criopreservação de oócitos eficiente, como a vitrificação, é fundamental para estabelecer um programa de ovodoação⁽⁵²⁻⁵³⁾.

Flexibilidade aos protocolos de reprodução assistida

O aprimoramento da técnica de vitrificação trouxe maior flexibilidade aos protocolos de reprodução assistida; os casais que estão tentando engravidar por

meios de FIV podem não ter disponível uma amostra de sêmen viável no dia da captação dos oócitos, de modo que a criopreservação inesperada pode se mostrar necessária⁽²⁷⁾.

A técnica de vitrificação também permite o acúmulo de oócitos em más respondedoras. Mulheres com idade materna avançada produzem pequeno número de embriões nos tratamentos de reprodução assistida, além de alta percentagem de embriões aneuploides, fato que se justifica pela baixa resposta ovariana e da qualidade oocitária.

Sabe-se que são necessários de seis a oito oócitos (MII) para garantir, no mínimo, um embrião euploide. Dessa forma, o desenvolvimento das técnicas de criobiologia, como a vitrificação, permite o acúmulo de oócitos em vários ciclos de estimulação em mulheres más respondedoras, oferecendo-lhes, assim, um melhor resultado reprodutivo com os seus próprios gametas⁽⁵⁵⁾.

Nesse contexto, quando houver necessidade dos ciclos serem interrompidos, os oócitos podem ser vitrificados e, então, utilizados posteriormente. Tal necessidade pode surgir nos casos de aumento do risco da síndrome de hiperestímulo, de mulheres com endométrio não receptivo ou, ainda, por outros motivos pessoais do casal, como viagens e trabalhos^(13,16,22).

Conclusão

- 1) Mulheres em idade reprodutiva que desejam adiar a maternidade podem considerar o uso de métodos de preservação da fertilidade, como a criopreservação de oócitos;
- 2) A *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) afirma que mulheres saudáveis, que desejam adiar a gestação, são candidatas à criopreservação de oócitos. Ainda, a ESHRE ressalta a necessidade de informá-las adequadamente, a fim de evitar falsas esperanças, informando que a maior chance de ter um filho saudável é através de gestação natural em mulheres jovens;
- 3) A taxa de sucesso da criopreservação de oócitos melhorou expressivamente ao longo da última década e, já não é mais considerada um método experimental;
- 4) A criopreservação é o método de escolha para preservar a fertilidade de mulheres sem parceiro ou que não aceitam a doação de sêmen;
- 5) Mulheres, que têm fatores de risco para a insuficiência ovariana primária, são candidatas à criopreservação de oócitos;
- 6) Oócitos criopreservados podem ser utilizados em mulheres que necessitam de ovodoação;
- 7) A preservação da fertilidade deve ser parte do aconselhamento pré-operatório de jovens com endometriose severa;

- 8) Mulheres em idade reprodutiva com câncer, que serão submetidas a tratamento gonadotóxicos, como quimioterapia, radioterapia pélvica ou cirurgia pélvica extensa, devem ser encaminhadas a um especialista em reprodução assistida para que possam ser aconselhadas quanto a preservação da fertilidade.

Referências

1. Sherman J. Synopsis of the use of frozen human semen since 1964: state of the art of human semen banking. *Fertil Steril*. 1973; 24(5): 397–412.
2. Whittingham DG. Fertilization in vitro and development to term of unfertilized mouse oocytes previously stored at -196 degrees C. *J Reprod Fertil*. 1977; 49(1):89-94
3. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*. 1986;1(8486):884-6.
4. Borini A, Catolli M, Bulletti C, Coticchio G. Clinical efficiency of oocyte and embryo cryopreservation. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127(1):49-58.
5. Cobo A, Bellver J, Domingo J, Perez S, Crespo J, Pellicer A, et al. New options in assisted reproduction technology: the cryotop method of oocyte vitrification. *Reprod Biomed Online*. [Internet]. 2008 [citado 2020 Set 07]; 17(1):68-72. Disponível em: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60295-7/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60295-7/pdf)
6. Cobo A, Bellver J, Domingo J, Perez S, Crespo J, Remohi J, et al. Vitrification, an effective new approach to oocyte banking in healthy women, could be applied in cancer patients to preserve their fertility. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(5):268-73.
7. Cobo A, Kuwayama M, Perez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohi J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the cryotop method. *Fertil Steril*. 2008; 89(6):1657-64.
8. Nagy ZP, Chang CC, Shapiro DB, Bernal DP, Elsner CW, Mitchell-Leef D, et al. Clinical evaluation of the efficiency of an oocyte donation program using egg cryo-banking. *Fertil Steril*. 2009; 92(2):520-6.
9. Rienzi L, Romano S, Albricci L, Maggiulli R, Capalbo A, Baroni E, et al. Embryo development of fresh 'versus' vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. *Hum Reprod*. 2010; 25(1):66–73.
10. Gook D, Edgar D. Human oocyte cryopreservation. *Hum Reprod*. 2007; 13(6):591-605.
11. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37–43.
12. Oktay K, Cil AP, Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2006;86(1):70–80.
13. Smith GD, Serafini PC, Fioravanti J, Yadid I, Coslovsky M, Hassun P, et al. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertil Steril*. 2010; 94(6):2088–95.
14. AP. First baby born of frozen embryo. *New York Times*. [Internet]. 1984 [citado 2020 Set 07]; A:16. Disponível em: <http://www.nytimes.com/1984/04/11/us/first-baby-born-of-frozen-embryo.html>
15. Vajta G, Kuwayama M. Improving cryopreservation systems. *Theriogenology*. 2006; 65(1):236-44.
16. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011; 96(2):277-85.
17. Cobo A, Meseguer M, Remohi J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective,

- randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod.* 2010; 25(9):2239-46.
18. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, Cuomo S, Ciampaglia W, Infante FE, et al. Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23(4): 505-12.
 19. American College of Obstetricians and Gynecologists: Committee Opinion No. 584: oocyte cryopreservation. *Obstet Gynecol.* 2014; 123(1):221-2.
 20. Mesen TB, Mersereau JE, Kane JB, Steiner AZ. Optimal timing for elective egg freezing. *Fertil Steril.* [Internet]. 2015[citado 2020 Set 14]; 103(6):1551-6.e1-4. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)00170-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)00170-3/fulltext)
 21. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online.* [Internet].2009[citado 2020 Set 07]; 18(6):769-76. Disponível em: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60025-9/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60025-9/pdf)
 22. Gera P, Tatpati L, Allemand M, Wentworth M, Coddington C. Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2010; 94(1): 173-8.
 23. Fritz MA, Speroff L. The ovary: embryology and development. In: Fritz MA, Speroff L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 8th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.105-20.
 24. Lima SMRR. Considerações sobre preservação de tecido ovariano e reposição hormonal no climatério. *Arq Med Hosp Cienc Med Santa Casa São Paulo.* 2011; 56(3):150-4.
 25. North American Menopause Society. *Menopause Core Curriculum Study Guide.* 3rd ed. Cleveland (Ohio): The North American Menopause Society; 2007.
 26. Nelson LM. *Clinical practice. Primary ovarian insufficiency.* *N Engl J Med.* 2009;360(6):606-14.
 27. Schattman GL. *Clinical Practice. Cryopreservation of oocytes.* *N Engl J Med.* 2015; 373(18):1755-60.
 28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância da Saúde. Departamento de Avaliação de Sistemas de Informação em Saúde (MS/SVS/DASIS). *Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC.* [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Set 09]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defactohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
 29. Dondorp W, Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. ESHRE Task Force on Ethics and Law. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1231-7.
 30. McGregor J. The new Silicon Valley perk? Freezing your eggs. *The Washington Post.* [Internet]. 2014 [citado 2020 Set 07]. Disponível em: <http://washingtonpost.com/blogs/on-leadership/wp/2014/10/14/the-new-silicon-valley-perk-freezing-your-eggs/>.
 31. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Can I freeze my eggs to use later if I'm not sick? [Internet]. 2014[citado 2020 Set 06]. Disponível em: <https://www.reproductivefacts.org/news-and-publications/patient-fact-sheets-and-booklets/documents/fact-sheets-and-info-booklets/can-i-freeze-my-eggs-to-use-later-if-im-not-sick/>
 32. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril.* 2016; 105(3):755-64.e8.
 33. Mertes H, Pennings G. Social egg freezing: for better, not for worse. *Reprod Biomed Online.* [Internet].2011 [citado 2020 Set 06]; 23(7):824-9. Disponível em: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(11\)00517-7/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(11)00517-7/fulltext)
 34. Zoll M, Mertes H, Gupta J. Corporate giants provide fertility benefits: have they got it wrong? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* [Internet]. 2015 [citado 2020 Set 14]; 195:A1-2. Disponível em: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(15\)00382-6/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(15)00382-6/fulltext)
 35. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(20):4174-83.
 36. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdaliniski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2500-10.
 37. Titus S, Li F, Stobezki R, Akula K, Unsal E, Jeong K, et al: Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2013;13;5(172):172ra21.
 38. Sonmezer M, Turkcuoglu I, Coskun U, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril.* [Internet]. 2011 [citado 2020 Set 14]; 95:2125.e9-e11. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)00040-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)00040-9/fulltext)
 39. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(16):2630-5.
 40. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z: Fertility preservation in breast cancer patients: A prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4347-53.
 41. Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? *Fertil Steril.* [Internet]. 2012 [citado 2020 Set 14]; 98(4):961-4.e1. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(12\)00650-4/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(12)00650-4/pdf)
 42. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B Cil A, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3885-90.
 43. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K, Oktay K. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6):2197-200.
 44. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, Van den Hoonaard B, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma: Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol.* 2010; 21(10):2052-60.
 45. Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online.* [Internet]. 2010 [citado 2020 Set 06]; 20(6):783-8. Disponível em: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)00129-X/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)00129-X/fulltext)
 46. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update.* 2008; 14(6):543-52.
 47. Isachenko V, Isachenko E, Keck G, Dittrich R, Montag M, van der Ven H, et al. First live birth in Germany after re-transplantation of cryopreserved ovarian tissue: original device for initiation of ice formation. *Clin Lab.* 2012; 58(9-10):933-8.
 48. Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, Mueller A, Beckmann MW, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril.* 2012; 97(2):387-90.
 49. Andersen CY, Silber SJ, Berghold SH, Jorgensen JS, Ernst E. Long-term duration of function of ovarian tissue transplants:

- Case reports. *Reprod Biomed Online*. [Internet]. 2012 [citado 2020 Set 07]; 25(2):128-32. Disponível em: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(12\)00202-7/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(12)00202-7/fulltext)
50. Elizur SE, Chian RC, Holzer HE, Gidoni Y, Tulandi T, Tan SL. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: a new indication for fertility preservation. *Fertil Steril*. [Internet]. 2009 [citado 2020 Set 07]; 91(1):293.e1-293.e3. Disponível em: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(07\)01384-2/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(07)01384-2/fulltext)
51. Raffi, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012, 97(9):3146-54.
52. Sauer MV, Kavic SM. Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy. *Reprod Biomed Online*. [Internet]. 2006 [citado 2020 Set 07]; 12(2):153-62. Disponível em: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)60855-3/pdf](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)60855-3/pdf)
53. Budak E, Garrido N, Soares SR, Melo MA, Meseguer M, Pellicer A, et al. Improvements achieved in an oocyte donation program over a 10-year period: sequential increase in implantation and pregnancy rates and decrease in high-order multiple pregnancies. *Fertil Steril*. 2007; 88(2):342-9.
54. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n 1957. [Internet]. 2010 [citado 2020 Set 07]. Disponível em: http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/CFM/2010/1957_2010.htm
55. Milan M, Cobo AC, Rodrigo L, Mateu E, Mercader A, Buendia P, et al. Redefining advanced maternal age as an indication for preimplantation genetic screening. *Reprod Biomed Online*. [Internet]. 2010 [citado 2020 Set 07]; 21(5):649-57. Disponível em: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)00400-1/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)00400-1/fulltext)

Trabalho recebido: 24/08/2020

Trabalho aprovado:12/11/2020

Trabalho publicado: 25/10/2020