

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

JANAÍNA CAMPOS SENRA

Preservação da fertilidade com o uso do agonista de GnRH em mulheres submetidas à quimioterapia para tratamento de linfoma: revisão sistemática com metanálise.

Belo Horizonte

2016

Janaína Campos Senra

Preservação da fertilidade com o uso do agonista de GnRH em mulheres submetidas à quimioterapia para tratamento de linfoma: revisão sistemática com metanálise.

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, área de concentração em Reprodução Humana e Patologia Ginecológica, para a obtenção do título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof.Dr.Rubens Lene Carvalho Tavares

Belo Horizonte

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Professor Jaime Arturo Ramírez

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Professor Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Professor Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Professora Sandhi Maria Barreto

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

Coordenador

Professor Selmo Geber

Vice-Coodenador

Professor Fernando Marcos dos Reis

TERMO DE APROVAÇÃO

Janaína Campos Senra

Preservação da fertilidade com o uso do agonista de GnRH em mulheres submetidas à quimioterapia para tratamento de linfomas: Revisão sistemática com metanálise

Dissertação aprovada como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, área de concentração em Reprodução Humana e Patologia Ginecológica, para a obtenção de título do Mestre pela Universidade Federal de Minas Gerais, pela seguinte banca examinadora.

Prof. Dr. Rubens Lene Carvalho Tavares (Orientador)

Prof. Dr. Fernando Marcos dos Reis

Prof. Dra. Zilma Silveira Nogueira Reis

Prof. Dr. Wellington de Paula Martins

Belo Horizonte, 2016.

DEDICATÓRIA

Dedico tudo isso aos meus amados pais, João Batista e Ivone, que, apesar das origens humildes, cultivaram o que há de melhor em mim e me fizeram mestre. Dedico também ao meu amor Pedro Henrique, que me incentiva a buscar sempre mais.

EPÍGRAFE

“The mind that opens itself to a new idea
will never go back to its original size.”

Einstein, Albert

“Porque eu só preciso de pés livres,
de mãos dadas e de olhos bem abertos”

Rosa, Guimarães

AGRADECIMENTOS

Lembranças ainda recentes me enchem de gratidão...

Pelo Professor Dr. Fernando Marcos dos Reis que me recebeu de portas abertas na Faculdade que tanto amo,

Pelo meu orientador Prof. Dr. Rubens Lene Carvalho Tavares, que compartilhou comigo seu sonho e grande projeto de oncofertilidade, tão de encontro às minhas preferências, Pelos preceptores Francisco de Assis Nunes Pereira, Ines Katerina Damasceno Cavallo Cruzeiro e Cláudia Navarro Carvalho Duarte Lemos, médicos do Laboratório de Reprodução Humana Prof. Dr. Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da UFMG, que me construíram como “infertileutra” e me moldaram ainda mais como médica,

Pelos professores e pesquisadores exemplares que me instigaram no mundo da pesquisa, Prof^a Dra Zilma Silveira Nogueira Reis, Prof. Dr. Selmo Geber e Prof^a Dra Márcia Mendonça Carneiro,

Pela bibliotecária, Sr^a Mariza Cristina Torres Talim, do Campus Saúde da UFMG, essencial na descoberta desse novo mundo da pesquisa bibliográfica,

Pelo Projeto Alfa (Aliança de Laboratórios de Fertilização Assistida) e seus integrantes, que me abriram os olhos para além daqui, e

Pelo Centro Cochrane do Brasil, por me acolher e lapidar meus conhecimentos insipientes de forma tão metódica e perfeccionista.

RESUMO

SENRA, J.C. **Preservação da fertilidade com o uso do agonista de GnRH em mulheres submetidas à quimioterapia para tratamento de linfoma: revisão sistemática com metanálise.** 2016. Dissertação (Mestrado) da Faculdade de Medicina da Universidade federal de Minas Gerais – UFMG. 2016.

Introdução: O Linfoma de Hodgkin é o câncer mais prevalente em jovens em idade fértil. Nas últimas décadas, a introdução de novos quimioterápicos e regimes combinados permitiu o aumento da sobrevida e da taxa de cura dessa doença. Por outro lado, aumentou também a preocupação com os efeitos colaterais e a qualidade de vida pós-cura. O dano ovariano é uma das principais consequências da quimioterapia e tem apresentação clínica variável, como por exemplo, amenorreia transitória a permanente, infertilidade ou até menopausa precoce. Como o efeito citotóxico é maior em células em divisão, espera-se que manter as células ovarianas da granulosa e as da teca em repouso através do uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) possa diminuir esses efeitos deletérios. Diversos estudos pré-clínicos em animais e de fase II já observaram o benefício dessa intervenção. Porém, os estudos de fase III apresentaram resultados conflitantes assim como as metanálises que tentaram sintetizá-los. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do agonista de GnRH antes e durante a quimioterapia em mulheres na pré menopausa com linfoma para a proteção da reserva ovariana. **Métodos:** A busca eletrônica foi realizada até agosto de 2014 nas bases de dados CENTRAL, LILACS, MEDLINE e ClinicalTrials.gov. Apenas ensaios clínicos randomizados comparando o uso concomitante do agonista de GnRH à quimioterapia com a quimioterapia isolada foram considerados elegíveis. Dois revisores avaliaram, independentemente, os critérios de inclusão, os riscos de viés e extraíram os dados dos estudos incluídos e as discordâncias foram resolvidas posteriormente entre si. **Resultados:** A busca identificou 171 artigos e apenas 3 foram incluídos. Todos eles avaliaram a taxa de falência ovariana prematura (FOP) e a taxa

de gravidez pós tratamento. Somente 2 estudos fizeram dosagens do hormônio antimulleriano (AMH), como um marcador de reserva ovariana. Não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção (RR 0,83, IC 95%, 0,24 - 2,88), assim como na taxa de gravidez no *follow-up* (RR 0,77, IC 95%, 0,19-3,15). A análise com *intention-to-treat* (ITT) encontrou resultados semelhantes, com exceção de uma discreta diminuição na taxa de gravidez no grupo intervenção ao incluir o número de pacientes inicialmente alocados nos denominadores e somando a perda do controle no numerador do mesmo grupo. Tal resultado, porém, não tem relevância clínica, uma vez que a estratégia usada para cálculo com ITT visa não superestimar resultados positivos, sendo difícil mensurar sua interferência no resultado negativo. Também não houve diferença estatística na dosagem de AMH no *follow-up* entre os grupos controle e intervenção (RR 0,54, IC 95%, -0,31 - 1,38). A análise de sensibilidade reproduziu os mesmos resultados, confirmando que nenhum estudo teve um peso isolado no resultado geral obtido. **Conclusão:** As nossas evidências sugerem que o uso do agonista do GnRH durante a quimioterapia em pacientes com linfoma não diminui a incidência de falência ovariana prematura. Tampouco, aumenta as chances de gravidez espontânea futura ou mantém os níveis de AMH adequados. Portanto, não deve ser utilizado nesses casos nem deve substituir técnicas já comprovadas de preservação da fertilidade como a vitrificação de gametas e embriões. Contudo, a interpretação dos resultados deve ser realizada com cautela, já que os estudos randomizados disponíveis são pequenos, heterogêneos e apresentam *follow-up* curto. Estudos futuros de boa qualidade, controlados, randomizados, com melhor avaliação da reserva ovariana pré e pós-tratamento, maior período de *follow-up*, correção para idade ou fatores confusionais e com amostras mais robustas são necessários para melhorar a força do resultado atual.

Palavras-Chave: Preservação da fertilidade, Linfoma, Agonista de GnRH, Revisão Sistemática, Metanálise

ABSTRACT

SENRA, J.C. **Fertility preservation with the use of GnRH agonist in women undergoing chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis.**2016. Dissertation (Master) Medical School, Federal University of Minas Gerais – UFMG. 2016.

Introduction: Hodgkin lymphoma is the most prevalent cancer in young people of childbearing age. In recent decades, the introduction of new chemotherapeutic agents and combination regimens brought about increased survival and cure rates for this disease. On the other hand, concerns about post cure side effects and life quality have been discussed. Ovarian damage is one of the main consequences of chemotherapy and has variable clinical presentation, ranging from transient to permanent amenorrhea, infertility or early menopause. As the cytotoxic effect is greater in dividing cells such as the ovarian granulosa and theca cells, it is believed that keeping them at rest may reduce their susceptibility to these deleterious effects. The GnRH agonist, through inhibition of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, keeps the gonads inactivated. Several preclinical animal studies and phase II studies have observed the benefit of this intervention. However, phase III studies showed conflicting results as well as meta-analyzes that attempted to synthesize them. **Objective:** To evaluate the effectiveness of GnRH agonist before and during chemotherapy in premenopausal women with lymphoma for the protection of ovarian reserve. **Methods:** Electronic search was conducted until August 2014 in CENTRAL databases, LILACS, MEDLINE and ClinicalTrials.gov. Only randomized clinical trials comparing concurrent use of GnRH analogue plus chemotherapy with chemotherapy alone were eligible. Two reviewers analyzed, independently, the inclusion criteria, bias risk and extracted data from included studies. Any disagreements were addressed and resolved between both reviewers. **Results:** The search identified 171 articles and only 3 of these were included. They evaluated the rate of premature ovarian failure (POF) and pregnancy rate after

treatment. Only two studies described have Anti-Müllerian hormone (AMH) dosages as a marker of ovarian reserve. There was no statistical difference in FOP rate between the control and intervention groups (RR 0.83, 95% CI 0.24 to 2.88), as well as pregnancy rate at *follow-up* (RR 0.77, CI 95% 0,19- 3,15). The analysis with intention-to-treat (ITT) found similar results, except for a slight decrease in pregnancy rate in the intervention group when including the number of patients originally allocated in the denominators and added the loss of control in the numerator of the same group. This outcome, however, has no clinical relevance, since the strategy used to calculate ITT intends to avoid overestimating positive results and it is difficult to measure its interference in the negative one. There was no statistical difference in AMH measurement in *follow-up* between the control and intervention groups (RR 0.54, 95% CI -0.31 - 1.38). The sensitivity analysis reproduced the same results, confirming that all included studies bore the same weight statistically. **Conclusion:** Our evidence suggests that the use of GnRH agonist during chemotherapy in patients with lymphoma does not reduce the incidence of premature ovarian failure. Neither does it increase the chances of future spontaneous pregnancy or maintain adequate AMH levels. Therefore, it should not be used in these cases and should not replace proven techniques of fertility preservation such as gamete and embryo vitrification. However, the interpretation of results must be carried out with caution, since the randomized studies that are available have mostly been done with small samples of patients, are heterogeneous and have short *follow-ups*. Further good quality studies, controlled, randomized, with better parameters of ovarian reserve before and after treatment, longer *follow-ups*, correction for age and confusing factors and more robust samples are needed to improve the reliability of the current results.

Keywords: Fertility preservation, Lymphoma, Gonadotropin-releasing hormone agonist, Systematic review, Metanalysis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de busca	49
Figura 2: Sumário do Risco de Viés	55
Figura 3: Gráfico do Risco de Viés	56
Figura 4: Forest Plot : Falência Ovariana Prematura sem ITT	57
Figura 5: Forest Plot : Falência Ovariana Prematura com ITT	57
Figura 6: Forest Plot : Falência Ovariana Prematura com ITT (denominador)	58
Figura 7: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> sem ITT.....	59
Figura 8: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> com ITT.....	59
Figura 9: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> com ITT (denominador)	60
Figura 10: Forest Plot: Dosagem de AMH no <i>Follow-up</i>	61
Figura 11: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura sem ITT sem o trabalho de Waxman	62
Figura 12: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT sem o trabalho de Waxman	62
Figura 13: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT (denominador) sem o trabalho de Waxman	63
Figura 14: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> sem ITT sem o trabalho de Waxman.....	63
Figura 15: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> com ITT sem o trabalho de	

Waxman.....	64
Figura 16: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> com ITT (denominador) sem o trabalho de Waxman	65
Figura 17: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura sem ITT sem o trabalho de Loverro.	66
Figura 18: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT sem o trabalho de Loverro.....	66
Figura 19: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT (denominador) sem o trabalho de Loverro.....	67
Figura 20: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> sem ITT sem o trabalho de Loverro.....	67
Figura 21: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> com ITT sem o trabalho de Loverro	68
Figura 22: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> com ITT (denominador) sem o trabalho de Loverro	69
Figura 23: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura sem ITT sem o trabalho de Demeestere	69
Figura 24: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT sem o trabalho de Demeestere.....	70
Figura 25: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT (denominador) sem o trabalho de Demeestere	71

Figura 26: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> sem ITT sem o trabalho de Demeestere.....	71
Figura 27: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> com ITT sem o trabalho de Demeestere	72
Figura 28: Forest Plot: Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i> com ITT (denominador) sem o trabalho de Demeestere	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação dos Agentes Quimioterápicos	85
Tabela 2 : Características dos Estudos Incluídos	86
Tabela 3: Características dos Estudos Excluídos	87
Tabela 4: Risco de Viés dos Estudos Incluídos	88

LISTA DE SIGLAS

- ABVD:** Esquema Quimioterápico com Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina
- AMH:** Hormônio Antimulleriano (do inglês *Antimullerian Hormone*)
- BVS:** Biblioteca Virtual em Saúde
- CFA:** Contagem de Folículos Antrais
- DHAP:** Esquema Quimioterápico com Cisplatina, Citarabina e Dexametasona
- FSH:** Hormônio Folículo Estimulante (do inglês *Follicle-Stimulating Hormone*)
- FIV:** Fertilização *in vitro*
- FOP:** Falência Ovariana Prematura
- GnRH:** Hormônio Liberador de Gonadotrofina (do inglês *Gonadatropin releasing Hormone*)
- IC:** Intervalo de Confiança
- ITT:** Intenção de tratar (do inglês *Intention-to-Treat*)
- JCS:** Refere-se à autora Janaína Campos Senra
- LH:** Hormônio Luteinizante (do inglês *Luteinizing Hormone*)

- LILACS:** Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- MD:** Diferença Média (do inglês *Mean Difference*)
- MEDLINE:** *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*
- MOPP:** Esquema Quimioterápico com Ciclofosfamida, Vimblastina, Procarbazina e Prednisona
- MVPP:** Esquema Quimioterápico com Mostarda nitrogenada, Vimblastina, Procarbazina e Prednisona
- OR:** *Odds Ratio*
- QT:** Quimioterapia
- RCT:** Ensaio Clínico Randomizado (do inglês *Randomized Controlled Trial*)
- RLCT:** Refere-se ao orientador Rubens Lene Carvalho Tavares
- RR:** Risco Relativo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	23
1.1. Descrição da Condição	23
1.2. Descrição da Intervenção e como ela deve funcionar.....	27
1.3. A Importância desta Revisão	28
2. OBJETIVOS	32
3. MÉTODOS	33
3.1. Critérios de Elegibilidade	33
3.1.1. Tipos de Estudos	33
3.1.2. Tipos de Participantes	33
3.1.3. Intervenção.....	33
3.1.4. Desfechos avaliados.....	33
3.1.4.1 Primários.....	33
3.1.4.2 Secundários.....	34
3.2. Métodos de Busca para a Identificação dos Estudos..	34
3.2.1. Buscas Eletrônicas.....	34
3.2.2. Estratégias de Busca.....	34
3.2.3. Outras Fontes de Busca	43
3.3. Coleta dos Dados e Análise.....	43
3.3.1. Seleção dos Estudos	44
3.3.2 Extração dos Dados.....	44
3.3.3 Avaliação do Risco de Viés dos Estudos Incluídos	44

3.3.4. Medidas de Efeito da Intervenção.....	45
3.3.5. Unidades de Análise.....	45
3.3.6. Lidando com Dados Perdidos.....	45
3.3.7. Avaliação da Heterogeneidade	46
3.3.8. Avaliação do Viés de Publicação.....	46
3.3.9. Síntese dos Dados	47
3.3.10. Análise de Sensibilidade	47
4. RESULTADOS	48
4.1. Descrição dos Estudos	48
4.1.1 Resultados da pesquisa	48
4.1.2. Estudos Incluídos.....	49
4.1.3 Características dos Participantes	50
4.1.4 Tipos de Intervenções	50
4.1.5 Desfechos	51
4.1.6. Estudos Excluídos.....	52
4.2.Risco de Viés nos Estudos Incluídos.....	53
4.2.1 Alocação (Viés de Seleção)	53
4.2.2 Cegamento	53
4.2.3 Dados Incompletos sobre Desfecho.....	53
4.2.4 Relatos Seletivos.....	54
4.2.5 Outras fontes Potenciais de Viés.....	54
4.3. Síntese dos Resultados	56
4.3.1 Falência Ovariana Prematura	56
4.3.1.1 Sem ITT	56

4.3.1.2	Com ITT	57
4.3.1.3	Com ITT (modificação apenas no denominador).....	58
4.3.2	Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i>	58
4.3.2.1	Sem ITT	58
4.3.2.2	Com ITT	59
4.3.2.3	Com ITT (modificação apenas no denominador)	60
4.3.3	Dosagem de AMH no <i>Follow-up</i>	60
4.3.4	Análise de Sensibilidade	61
4.3.4.1	Exclusão de Waxman	61
4.3.4.1.1	Falência Ovariana Prematura.....	61
4.3.4.1.1.1	Sem ITT	61
4.3.4.1.1.2	Com ITT	62
4.3.4.1.1.3	Com ITT (modificação apenas no denominador)	62
4.3.4.1.2	Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i>	63
4.3.4.1.2.1	Sem ITT.....	63
4.3.4.1.2.2	Com ITT	64
4.3.4.1.2.3	Com ITT (modificação apenas no denominador).....	64
4.3.4.2	Exclusão de Loverro.....	65
4.3.4.2.1	Falência Ovariana Prematura	65
4.3.4.2.1.1	Sem ITT	65
4.3.4.2.1.2	Com ITT	66
4.3.4.2.1.3	Com ITT (modificação apenas no denominador)	67

4.3.4.2.2	Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i>	67
4.3.4.2.2.1	Sem ITT	67
4.3.4.2.2.2	Com ITT	68
4.3.4.2.2.3	Com ITT (modificação apenas no denominador)	68
4.3.4.3	Exclusão de Demeestere.....	69
4.3.4.3.1	Falência Ovariana Prematura	69
4.3.4.3.1.1	Sem ITT	69
4.3.4.3.1.2	Com ITT	70
4.3.4.3.1.3	Com ITT (modificação apenas no denominador)	70
4.3.4.3.2	Taxa de Gravidez no <i>Follow-up</i>	71
4.3.4.3.2.1	Sem ITT.....	71
4.3.4.3.2.2	Com ITT	71
4.3.4.3.2.3	Com ITT (modificação apenas no denominador)	72
5.	DISCUSSÃO.....	73
5.1	Síntese dos Principais Resultados	73
5.2	Compleitude Geral e Aplicabilidade da Evidência.....	74
5.3	Qualidade das Evidências	76
5.4	Potenciais Viéses no Processo de Revisão.....	76
5.5	Comparação com Outros Estudos e Revisões	77
6.	CONCLUSÕES	78
6.1	Implicações Clínicas	78

6.2 Implicações Acadêmicas	78
---	-----------

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS DE PUBLICAÇÃO

ATA DA DEFESA

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

1.1 Descrição da Condição

O Linfoma de Hodgkin é o câncer mais prevalente em jovens em idade fértil, sendo que até 88% deles sobreviverão se tratados com quimioterapia. Sobrevida semelhante é observada em Linfoma não Hodgkin (Blumenfeld e Haim, 1997). Tal conquista se deve à introdução de novos quimioterápicos e regimes combinados com mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona(MOPP), doxorubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina (ABVD) e seus derivados (Blumenfeld e Haim, 1997). Nos últimos 30 anos, a sobrevida de 5 anos para crianças aumentou de 58% para 80% e para adultos de 50% para 70% (Bedaiwy et al., 2011). Por outro lado, aumentou também a preocupação com os efeitos colaterais e a qualidade de vida pós-cura (Bansal et al., 2014).

Diferente do que ocorre no timo, trato gastrointestinal e medula óssea, o dano ovariano é irreversível e progressivo, já que seu pool germinativo é limitado e definido na vida intrauterina (Blumenfeld e Haim, 1997; Bedaiwy et al., 2011) . A infertilidade é uma das principais consequências da quimioterapia combinada utilizada em linfoma, leucemia, doenças autoimunes e outras malignidades (Blumenfeld e Haim, 1997). Tal efeito é variável e não um fenômeno de tudo ou nada, indo de amenorreia transitória a permanente, infertilidade ou menopausa precoce, caso a depleção folicular seja significativa. (Blumenfeld, 2012; Del Mastro et al., 2014) . Mais de 2/3 das mulheres adultas com câncer pós quimioterapia podem desenvolver falência ovariana (Bedaiwy et al., 2011). Em 8% das sobreviventes que reassumem ciclos regulares e até engravidam espontaneamente, a falência ovariana prematura (FOP) pode ocorrer também antes dos 40 anos (Blumenfeld, 2012). O quadro traz consequências importantes como o aumento do risco cardiovascular, palpitações, fogachos, sensibilidade ao calor, sudorese noturna, irritabilidade, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, ressecamento capilar, disfunções sexuais, fadiga, diminuição da massa óssea e infertilidade (Del Mastro et al., 2014; Sun et al., 2014). Alguns estudos ainda mostram que a taxa de nascidos vivos após tratamento quimioterápico pode cair até

pela metade devido ao aumento do risco de abortos e de recém nascidos com baixo peso (Schover, 2009).

O efeito gerado depende do regime quimioterápico utilizado, da idade da mulher e da reserva ovariana prévia (Blumenfeld e Haim, 1997; Meirow et al., 2010)

Tratamentos combinados com agentes alquilantes com mostarda nitrogenada, vimblastina, procarbazina e prednisolona (MVPP), ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisolona (COPP) ou clorambucil, vimblastina, procarbazina e prednisolona (ChIVPP) apresentam taxas de amenorreia variando de 38 a 57%. Porém o tratamento com ABVD causa menos dano ovariano (Meirow et al., 2010), com estudos mostrando ausência de amenorreia permanente e taxas de gravidez semelhantes aos controles (Brusamolino et al., 2000; Hodgson et al., 2007). Outras fontes sugerem FOP em menos de 10% dos casos (Blumenfeld, 2012). Em um estudo com sobreviventes de Linfoma de Hodgkin tratados com este mesmo esquema, o potencial reprodutivo foi preservado com taxas de gravidez semelhantes entre casos e controles (Meirow et al., 2010). Por outro lado, um protocolo agressivo e mais moderno com 8 ciclos escalonados de bleomicina, etoposídeo, adriamicina, ciclofosfamida, oncovina, procarbazina e prednisona (BEACOPP) apresenta alta taxa de toxicidade, com FOP em quase todas as pacientes acima de 30 anos e 51% das mais jovens. Tal prejuízo pode ser minimizado com a administração de apenas 2 ciclos de BEACOPP combinado com ABVD ou com BEACOPP convencional (Blumenfeld, 2012). Já o esquema MOPP produz FOP em 50% das pacientes acima de 25 anos e 20% das mais jovens (Schilsky et al., 1981).

Os agentes quimioterápicos isolados são classificados em 3 categorias de risco: alto, médio ou baixo (Blumenfeld, 2012). (tabela 1)

A ciclofosfamida, agente alquilante, é um representante das drogas citotóxicas que afeta tanto humanos (Miller, Williams e Leissring, 1971; Kumar et al., 1972; Uldall, Kerr e Tacchi, 1972; Warne et al., 1973) como animais de laboratório (Mattison et al., 1981; Ataya e Moghissi, 1989). Quando administrada em ratos, acelerou a perda folicular (Ataya et al., 1985), e *in vitro*, diminuiu a sobrevivência de células da granulosa tanto desses animais, quanto de humanos (Ramahi-Ataya et al., 1988; Ataya e Moghissi, 1989). Dessa forma, acredita-se que a ciclofosfamida exerça um efeito citotóxico direto

nas células da granulosa (Ataya e Moghissi, 1989), podendo induzir amenorréia prolongada em 30 a 80% das pacientes abaixo de 40 anos. Os agentes alquilantes formam ligações covalentes com cadeias de DNA, dificultando a quebra durante replicação e prejudicando assim a divisão celular. São dose dependentes, além de causar fibrose cortical no ovário e dano aos vasos sanguíneos responsáveis por sua irrigação (Blumenfeld e Haim, 1997).

Outros quimioterápicos incluem os antibióticos antitumorais, como as antraciclinas. A doxorrubicina é o exemplo mais conhecido (Blumenfeld, 2012).

Os agentes derivados da platina como a carboplatina, o platinol, o paclitaxel e a cisplatina são mutagênicos, causando aberrações cromossômicas a discariose, além de deleções e rearranjos de DNA (Blumenfeld, 2012).

Os agentes alquilantes induzem os maiores danos ovarianos, com um *odds ratio* de quase 4. Já os derivados do platinol aumentam a falência ovariana com um *odds ratio* de 1,77, enquanto outras drogas não causam um aumento significativo. Porém, estudos clínicos sugerem que, mesmo os agentes menos gonadotóxicos podem diminuir a reserva ovariana e até induzir FOP, principalmente em protocolos combinados (Blumenfeld, 2012). Nesse caso, é difícil estimar o risco individual de infertilidade e falência ovariana (Bedaiwy et al., 2011).

À medida que o tratamento oncológico melhora, o número de sobreviventes de câncer na infância e adolescência desejando ter filhos aumenta, despertando assim o interesse mundial para a preservação da fertilidade (Blumenfeld, 2012; Kort et al., 2014). Torna-se então necessário entender o mecanismo do dano ovariano e os fatores determinantes para o aconselhamento e, se possível, prevenção efetiva (Meirow et al., 2010). Os efeitos tardios desse tratamento interessam a endocrinologistas, hematologistas, oncologistas, ginecologistas gerais e especializados em infertilidade, reumatologistas, clínicos gerais e prestadores de serviços (Blumenfeld, 2012).

Tal mecanismo é ainda incerto, porém hipóteses mais recentes sugerem que a ativação de folículos quiescentes aceleraria sua atresia e esgotaria a reserva de folículos primordiais (Meirow et al., 2010).

Como o efeito citotóxico dos agentes alquilantes é maior em células em divisão, como as células ovarianas da granulosa e as da teca, acredita-se que mantê-las em repouso através da inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal diminuiria sua susceptibilidade aos efeitos quimioterápicos. A partir dessa hipótese, o efeito protetor do agonista de GnRH sobre as gônadas passou a ser testado em animais tratados com ciclofosfamida, como em ratos e macacos, com alguns resultados promissores (Glode, Robinson e Gould, 1981; Ataya et al., 1995). O antagonista de GnRH utilizado com a mesma finalidade em ratos submetidos a ciclofosfamida também apresentou resultados semelhantes (Lemos et al., 2010).

Diversas outras estratégias para a preservação ovariana também tem sido testadas em pacientes que se submeterão à tratamento gonadotóxico, sendo elas: criopreservação de embriões, de oócitos maduros e primordiais, de tecido ovariano, transposição de ovários e supressão ovariana com agonistas de GnRH ou antagonistas (Blumenfeld, 2012; Bansal et al., 2014). No entanto, nenhuma ainda garante o sucesso reprodutivo no futuro (Blumenfeld, 2012).

A criopreservação de embriões e oócitos maduros é a mais bem estabelecida delas, porém, demanda um período de até 14 dias para estimulação ovariana, atrasando o início da quimioterapia. Além disso, não está disponível para a maioria das pacientes por falta de cobertura pelas empresas de medicina complementar e pelo sistema único de saúde. Pode também não ser aplicável a crianças ou mulheres sem parceiros, no caso dos oócitos (Blumenfeld, 2012; Bansal et al., 2014).

O relato de dezenas de casos sobre criopreservação de tecido ovariano e posterior reimplantação com nascidos vivos não garantem a segurança e o sucesso da técnica. É descrito o aumento dos riscos de folículo vazio, de oócitos imaturos e de recorrência do câncer a partir de células malignas remanescentes no tecido criopreservado (Blumenfeld, 2012; Zhang et al., 2013).

Já o uso do agonista de GnRH concomitante ao tratamento com quimioterápicos, alternativa menos invasiva e mais barata, poderia atenuar ou anular os efeitos adversos desses medicamentos nos ovários, permitindo a prevenção primária do evento em

pacientes sem acesso à criopreservação ou sem tempo hábil para a indução da ovulação. Ou ainda, poderia preservar a função ovariana, evitando o desenvolvimento da falência prematura com seus riscos metabólicos e morbidades (Kim et al., 2010).

1.2 Descrição da Intervenção e Como Ela Deve Funcionar

O GnRH endógeno é um hormônio peptídico responsável pela liberação das gonadotrofinas na hipófise, após ser liberado de forma pulsátil pelo hipotálamo e cair no sistema porta-hipofisário.

O análogo de GnRH, peptídeo sintético, foi primeiramente isolado em 1971 e sua eficácia pré e pós quimioterapia na preservação da função ovariana foi demonstrada inicialmente em estudos animais com roedores e macacos nos anos 80 (Ataya et al., 1995; Bansal et al., 2014). Essas drogas podem variar quanto ao mecanismo de ação, sendo classificadas em agonistas ou antagonistas deste receptor.

No início do tratamento com quimioterápicos, ocorre uma onda de perda de oócitos devido ao efeito citotóxico da droga nas células da pré granulosa do folículo primordial. Isso estimula a produção de FSH que recruta mais folículos e tal quadro pode se perpetuar até depleção ovariana. O dano ovariano também ocorre pela apoptose ou injúria aos vasos sanguíneos e fibrose cortical focal.

O mecanismo de ação do agonista consiste na inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, após ligação com o receptor de GnRH, mantendo a gônada inativada. Inicialmente, ocorre um estímulo que aumenta os níveis de FSH e LH conhecido como *flare*, seguido por *downregulation* dos receptores com supressão profunda após 7 a 10 dias (Chen et al., 2011). Assim, o recrutamento folicular é evitado e os níveis de estrogênio permanecem compatíveis com os da pós menopausa. (Clowse et al., 2009)

Outro mecanismo proposto para a proteção do agonista de GnRH principalmente sobre os folículos primordiais, sem receptores de gonadotrofinas, seria

a diminuição do fluxo sanguíneo aos ovários, com conseqüente diminuição da quantidade de quimioterápico que atinge a gônada (Clowse et al., 2009; Ben-Aharon et al., 2010; Bansal et al., 2014) .

Além disso, há a ativação de receptores de GnRH e de moléculas antiapoptóticas intragonadais como a I-fosfato-esfingosina com a proteção das células germinativas primordiais (Kim et al., 2010; Del Mastro et al., 2014) .

1.3 A Importância desta Revisão

Estudos pré-clínicos em animais já demonstraram o efeito protetor do análogo de GnRH ao suprimir a atividade ovariana durante a quimioterapia. Inicialmente em camundongos e ratos e, posteriormente em macacos *rhesus* (Glode, Robinson e Gould, 1981; Ataya et al., 1995). Os estudos de fase II, na sua maioria, também observaram o benefício dessa intervenção em mulheres com câncer de mama ou linfoma. Porém, os estudos de fase III apresentaram resultados conflitantes, sendo que muitos não foram controlados ou randomizados e outros não utilizaram amostra suficiente para avaliar diferença estatística (Kim et al., 2010; Del Mastro et al., 2014).

A primeira descrição do efeito protetor do agonista de GnRH (triptorelina) foi realizada por Blumenfeld e colaboradores num grupo de 18 mulheres com linfoma submetidas à quimioterapia seguida ou não de radioterapia. Nesse estudo, 93,7% das pacientes do grupo intervenção retornaram a menstruar, com evidências de ovulação, comparado a 39% dos controles históricos (Blumenfeld et al., 1996). Resultados semelhantes foram observados na extensão desse trabalho em 1998 (Blumenfeld et al., 1998) e em outro em 2008 (Blumenfeld et al., 2008). Os mesmos autores relataram resultados animadores, ao incluir pacientes com leucemia e doenças benignas tratadas com quimioterapia (Blumenfeld, 2001; Blumenfeld et al., 2002). Pereyra et al. também demonstrou o efeito protetor do agonista de GnRH (acetato de leuprolida) em seu trabalho prospectivo com jovens até 20 anos (Pereyra Pacheco et al., 2001) portadoras

de linfoma ou leucemia, assim como observado em outros estudos (Marchesoni et al., 2005; Castelo-Branco et al., 2007; Potolog-Nahari, Fishman e Cohen, 2007; Huser et al., 2008). No entanto, a dúvida se mantém com trabalhos que não reproduziram o benefício esperado (Azem et al., 2008; Behringer et al., 2010; Nitzschke et al., 2010).

Apesar das inúmeras tentativas de sintetizar os resultados em várias metanálises, o assunto permanece controverso (Clowse et al., 2009; Ben-Aharon et al., 2010; Kim et al., 2010; Bedaiwy et al., 2011; Chen et al., 2011; Zhang et al., 2013; Del Mastro et al., 2014; Sun et al., 2014).

Além disso, a supressão ovariana com análogo de GnRH ainda não é considerada uma estratégia para preservar a fertilidade pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e pela *European Society for Medical Oncology* (ESMO) em seus *guidelines* (Loren et al., 2013; Peccatori et al., 2013; Del Mastro et al., 2014).

A maioria das revisões incluem pacientes com câncer sem separação por subtipo (de mama, hematológico e de ovário), como é o caso dos trabalhos de Del Mastro et al (Del Mastro et al., 2014) e Sun et al (Sun et al., 2014) e nem todas selecionam os trabalhos com o melhor grau de evidência científica. Questionamos então se tipos variados de câncer, associados a heranças gênicas específicas e tratados com esquemas quimioterápicos diversos, não teriam repercussões reprodutivas diferentes.

Del Mastro et al., a partir da seleção de nove ensaios clínicos randomizados, encontrou uma redução do risco de falência ovariana prematura (OR: 0,43; IC: 95%, 0,22-0,84, p:0,013) (Del Mastro et al., 2014). Porém, na análise de subgrupo, tal intervenção não apresentou efeito protetor nos dois estudos incluídos apenas com pacientes portadoras de linfoma (OR: 1,02; 95%, CI: 0,39-2,68) (Behringer et al., 2010; Demeestere et al., 2013). Além disso, no trabalho de Behringer et al. (2010), incluído, o grupo controle recebeu anticoncepcional oral diferentemente do grupo intervenção, que utilizou o agonista de GnRH sem anticoncepcional oral concomitante. Partindo de hipóteses na literatura que o anticoncepcional oral protegeria os ovários da quimiotoxicidade, esse desenho poderia subestimar um efeito protetor do agonista de GnRH ou gerar e fortalecer um resultado nulo (Behringer et al., 2005).

Segundo Clowse et al., o uso do agonista de GnRH também aumenta a proteção ovariana (RR: 1,68, IC 95%, 1,34 – 2,1, p: 0,02) e a chance de gravidez pós quimioterapia (RR: 1,65, CI 95%, 1,03 – 2,6, p:0,37) em pacientes com linfoma, leucemia ou lúpus eritematoso sistêmico. Porém, apenas dois estudos incluídos nessa metanálise eram randomizados, sendo que os outros sete utilizaram controles históricos (Clowse et al., 2009).

Na metanálise de Kim et al., onze estudos prospectivos selecionados mostraram novamente uma ação protetora do agonista de GnRH (OR: 10,57, IC 95%, 5,22 – 21,39, p:0,05). No entanto, ao avaliar apenas os três estudos randomizados (sendo um deles em pacientes com câncer de mama), o resultado não foi estatisticamente significativo (OR:5,76, IC 95%, 0,47 – 71,03, p:0,007) (Kim et al., 2010).

Já Bedaiwy et al., a partir de seis estudos controlados e randomizados, obteve um aumento no retorno das menstruações espontâneas após tratamento (OR: 3,46 IC: 95%, 1,13-10,57, p: 0,007) (Bedaiwy et al., 2011). Mas, dentre esses seis, três estudos foram em pacientes com câncer de mama, um com câncer de ovário e dois em linfomas (Sverrisdottir et al.; Waxman et al., 1987; Gilani et al., 2007; Giuseppe et al., 2007; Badawy et al., 2009).

Por outro lado, Zhang et al. incluíram estudos somente com pacientes portadoras de linfoma e obtiveram um resultado estatisticamente significativo (OR: 0,32; 95%, CI: 0,13-0,77, p:0,0009) (Zhang et al., 2013). Porém, incluíram quatro estudos não randomizados na metanálise. O FSH no grupo intervenção também apresentou níveis menores (MD: -11,73; 95%, CI: -22,25, -1,2, p:0,00001) e o AMH níveis maiores no *follow-up* (MD: 0,80; 95%, CI: 0,61-0,98, p:0,14).

Já Sun et al, a partir de cinco ensaios clínicos randomizados (RCT`s) com câncer de mama, dois com linfoma e um com câncer de ovário, encontraram uma diminuição estatisticamente significativa na incidência de FOP (RR: 0,45, 95%, CI: 0,22-0,92, p:0,03) mas não na taxa de retorno das menstruações (RR: 1,25, 95%, CI: 0,99-1,58, p:0,06). Além disso, não houve aumento da taxa de gravidez (RR: 0,93, 95%, CI: 0,33-2,61, p:0,03) (Sun et al., 2014).

Segundo Bem-Aharon et al., baseado em estudos randomizados e prospectivos com controles históricos, incluindo câncer de mama, linfoma e lúpus, o tratamento concomitante diminuiu a chance de amenorréia (RR: 0,26, IC 95%, 0,14 - 0,49, p:0,0001) e FSH>25 UI/L (RR: -50,82, IC 95%, -80,95,-20,70, p:0,0009) (Ben-Aharon et al., 2010). Tal resultado é semelhante na análise de sub-grupo para linfoma (RR: 0,24, IC 95%, 0,11-0,50, p:0,0002). Porém, ao analisar apenas os RCT's, o resultado não teve significância estatística (RR: 0,55, IC 95%, 0,22-1,38, p:0,20). A taxa de gravidez no *follow-up* foi maior no grupo da intervenção graças aos estudos não randomizados incluídos (RR: 1,51, IC 95%, 1,01- 2,28, p:0,05). Já os marcadores AMH (RR: -4,80, IC 95%, -13,57- 3,96, p:0,28), inibina B (RR: -0,98, IC 95%, -30,90 - 28,14, p:0,95) e a contagem de folículos antrais (RR: 0,44, IC 95%, -2,93 - 3,81,p:0,80) não apresentou diferença. Segundo a autora, a divergência nos resultados entre os desenhos de estudos pode ser devido à variação no *follow-up*, idade e tipo de quimioterapia.

Por fim, Chen (Chen et al., 2011) analisou quatro ensaios clínicos randomizados, dois com linfoma (Waxman et al., 1987; Giuseppe et al., 2007), um com câncer de ovário (Gilani et al., 2007) e um com câncer de mama (Badawy et al., 2009) e obteve os seguintes resultados: na análise de sub-grupo para agonista administrado via intramuscular ou subcutânea (Gilani et al., 2007; Giuseppe et al., 2007; Badawy et al., 2009), o retorno da menstruação foi mais frequente com a intervenção (RR: 1,9, IC 95%, 1,33 – 2,70, p:0,00037). Fato que não ocorreu com o agonista via intranasal (RR: 0,75, IC 95%, 0,33 - 1,72,p:0,50) (Waxman et al., 1987). Considerando o desfecho amenorréia, houve diminuição dela de acordo com dois estudos selecionados (Gilani et al., 2007; Giuseppe et al., 2007) (RR: 0,08, IC 95%, 0,01 - 0,58, p:0,90). Já a taxa de gravidez não teve alteração significativa nem na análise de sub-grupo, intramuscular e subcutâneo ou intranasal (RR: 0,21, IC 95%, 0,01 - 4,09, p:0,31 // RR: 0,41, IC 95%, 0,02 - 8,84, p:0,57). A avaliação do AMH ocorreu apenas em um estudo (Giuseppe et al., 2007) e não foi relevante (RR: -0,05, IC 95%, -0,78 - 0,68, p:0,89).

2- OBJETIVOS

Avaliar a eficácia do agonista de GnRH antes e durante a quimioterapia em mulheres na pré menopausa com linfoma para a proteção da reserva ovariana através de revisão sistemática da literatura e metanálise.

3–MÉTODOS

Essa revisão sistemática com metanálise foi conduzida seguindo as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, The Cochrane Collaboration, Versão 5.1.0 (Collaboration, 2011)*.

3.1 Critérios de Elegibilidade

3.1.1 Tipos de Estudos:

Foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados, os quais comparavam o uso concomitante do agonista de GnRH à quimioterapia com a quimioterapia isolada. Estudos com controles históricos ou sem controles não foram incluídos, assim como revisões, série de casos e estudos em animais.

3.1.2 Tipos de participantes:

As participantes eram mulheres no menacme com o diagnóstico de qualquer tipo de linfoma de Hodgkin ou não Hodgkin, sem diagnóstico de infertilidade.

3.1.3 Intervenção:

Uso de agonista do GnRH, independente da dose, tipo ou via de administração, antes e/ou durante a quimioterapia. Os estudos com antagonistas foram excluídos.

3.1.4 Desfechos avaliados:

3.1.4.1 Primário:

- Taxa de falência ovariana prematura

3.1.4.2 Secundários:

- Taxa de gravidez espontânea no *follow-up*
- Dosagem do hormônio antimulleriano no *follow-up*

3.2 Métodos de Busca para a Identificação dos Estudos

A estratégia de busca foi desenvolvida em conjunto com a bibliotecária Mariza Talim da biblioteca da Campus Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

3.2.1 Buscas Eletrônicas:

A busca eletrônica foi realizada até agosto de 2015 nas seguintes bases de dados eletrônicas:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)

Também foram realizadas buscas por protocolos de estudo em andamento no seguinte banco de registro de estudos clínicos:

- ClinicalTrials.gov

3.2.2 Estratégias de Busca

Os termos utilizados na busca na CENTRAL foram “*gonadotropin-releasing hormone*” somado a “*lymphoma*” com suas árvores estendidas. A mesma estratégia foi usada para a pesquisa no ClinicalTrials.gov. Tanto nestas quanto nas outras buscas

não se colocou filtros para o tipo de estudo, data ou idioma, uma vez que a quantidade deles neste assunto é limitada e optamos por ampliar a busca e diminuir a chance de perda.

A estratégia de busca realizada no Pubmed encontra-se a seguir:

- (((((((("Lymphoma"[Mesh]) OR ((Lymphomas[Title/Abstract] OR "Germinoblastic Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Germinoblastic Sarcomas"[Title/Abstract] OR Reticulolymphosarcoma[Title/Abstract] OR Reticulolymphosarcomas[Title/Abstract] OR Germinoblastoma[Title/Abstract] OR Germinoblastoma[Title/Abstract]))) OR (((("Hodgkin's Granuloma"[Title/Abstract] OR "Hodgkins Granuloma"[Title/Abstract] OR "Malignant Lymphogranuloma"[Title/Abstract] OR "Malignant Lymphogranulomas"[Title/Abstract] OR "Hodgkin Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Hodgkin's Disease"[Title/Abstract] OR "Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Hodgkins Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Hodgkins Disease"[Title/Abstract] OR "Hodgkin Granuloma"[Title/Abstract] OR "Malignant Granuloma"[Title/Abstract] OR "Malignant Granulomas"[Title/Abstract] OR "Nodular Lymphocyte-Predominant"[Title/Abstract] OR "Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Nodular Sclerosing Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Mixed Cellularity Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Adult Hodgkin Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Lymphocyte Depletion Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract]))) OR "Hodgkin Disease"[Mesh])) OR (("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR ((("Non Hodgkin Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Atypical Diffuse Small Lymphoid Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Non-Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Non Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract]

OR "Familiar Non-Hodgkin Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Non-Hodgkins
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Non Hodgkins Lymphoma"[Title/Abstract]
 OR "Diffuse Small Cleaved-Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse
 Small Cleaved Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Nonhodgkins
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Small Cleaved Cell
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Small Cleaved-Cell
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Non-Hodgkin Lymphoma"[Title/Abstract]
 OR "Non Hodgkin Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Non-Hodgkin's
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Non Hodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract]
 OR "Nonhodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Nonhodgkin
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Nonhodgkin's Lymphoma"[Title/Abstract]
 OR "High-Grade Lymphoma"[Title/Abstract] OR "High-Grade
 Lymphomas"[Title/Abstract] OR "High Grade Lymphoma"[Title/Abstract]
 OR "Intermediate-Grade Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Intermediate-
 Grade Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Intermediate Grade
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Reticulum-Cell Sarcoma"[Title/Abstract]
 OR "Reticulum-Cell Sarcomas"[Title/Abstract] OR "Reticulum Cell
 Sarcoma"[Title/Abstract] OR Reticulosarcoma[Title/Abstract] OR
 Reticulosarcomas[Title/Abstract] OR "Mixed-Cell
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Mixed Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR
 "Mixed Lymphocytic-Histiocytic Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Mixed
 Lymphocytic-Histiocytic Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Mixed
 Lymphocytic Histiocytic Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Mixed-Cell
 Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Mixed Lymphoma"[Title/Abstract] OR
 "Mixed Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Diffuse Mixed-Cell
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Mixed Cell
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Mixed-Cell
 Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Diffuse Mixed Lymphocytic-Histiocytic
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Mixed Small[Title/Abstract] AND
 Large Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Small[Title/Abstract]
 AND Large Cleaved-Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Mixed

Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Small Noncleaved-Cell
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Small Noncleaved Cell
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Small Non-Cleaved-Cell
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Small Non Cleaved Cell
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Small Non-Cleaved-Cell
 Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Diffuse Undifferentiated
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Undifferentiated
 Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Small Noncleaved-Cell
 Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Undifferentiated
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Undifferentiated
 Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Pleomorphic Lymphoma"[Title/Abstract]
 OR "Pleomorphic Lymphomas"[Title/Abstract] OR "Diffuse
 Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse Lymphomas"[Title/Abstract] OR
 Lymphosarcoma"[Title/Abstract] OR Lymphosarcomas"[Title/Abstract] OR
 "Lymphatic Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Lymphatic
 Sarcomas"[Title/Abstract] OR "Low-Grade Lymphoma"[Title/Abstract] OR
 "Low-Grade Lymphomas"[Title/Abstract]) AND ((((((("Gonadotropin
 Releasing Hormone"[Title/Abstract] OR "Luteinizing Hormone-Releasing
 Hormone"[Title/Abstract] OR "Luteinizing Hormone Releasing
 Hormone"[Title/Abstract] OR "GnRH"[Title/Abstract] OR
 "Gonadoliberin"[Title/Abstract] OR "Gonadorelin"[Title/Abstract] OR
 "LFRH"[Title/Abstract] OR "LH-FSH Releasing Hormone"[Title/Abstract]
 OR "LH FSH Releasing Hormone"[Title/Abstract] OR "LH-Releasing
 Hormone"[Title/Abstract] OR "LH Releasing Hormone"[Title/Abstract] OR
 "LH-RH"[Title/Abstract] OR "LHFSH Releasing Hormone"[Title/Abstract]
 OR "LHFSHRH"[Title/Abstract] OR "LHRH"[Title/Abstract] OR
 "Luliberin"[Title/Abstract] OR "FSH-Releasing Hormone"[Title/Abstract] OR
 "FSH Releasing Hormone"[Title/Abstract] OR "Gn-RH"[Title/Abstract] OR
 "Factrel"[Title/Abstract] OR "Gonadorelin Acetate"[Title/Abstract] OR
 "Kryptocur"[Title/Abstract] OR "Cystorelin"[Title/Abstract] OR
 "Dirigestran"[Title/Abstract] OR "Gonadorelin

Hydrochloride"[Title/Abstract])))) OR "Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh])) OR (((((Leuprorelin[Title/Abstract] OR Enantone[Title/Abstract] OR "Leuprolide Acetate"[Title/Abstract] OR "Leuprolide Monoacetate"[Title/Abstract] OR "(L-Leu)-Isomer Leuprolide"[Title/Abstract] OR Lupron[Title/Abstract] OR TAP-144[Title/Abstract] OR "TAP 144"[Title/Abstract] OR TAP144[Title/Abstract] OR A-43818[Title/Abstract] OR "A 43818"[Title/Abstract] OR A43818[Title/Abstract] OR "(DL-Leu)-Isomer Leuprolide"[Title/Abstract])))) OR "Leuprolide"[Mesh])) OR (((((CL-118532[Title/Abstract] OR "CL 118532"[Title/Abstract] OR CL118532[Title/Abstract] OR Decapeptyl[Title/Abstract] OR "Beaufour Brand of Triptorelin Embonate"[Title/Abstract] OR "Decapeptyl Depot"[Title/Abstract] OR "Ipsen Brand of Triptorelin Embonate"[Title/Abstract] OR "Decapeptyl Trimestral"[Title/Abstract] OR "Ferring Brand of Triptorelin Acetate"[Title/Abstract] OR "Ipsen Brand of Triptorelin"[Title/Abstract] OR "Triptorelin Ipsen Brand"[Title/Abstract] OR "Beaufour Brand of Triptorelin"[Title/Abstract] OR "Triptorelin Beaufour Brand"[Title/Abstract] OR "Decapeptyl LP"[Title/Abstract] OR Triptorelin[Title/Abstract] OR "Tryptophyl(6)-LHRH"[Title/Abstract] OR Trp(6)-GnRH[Title/Abstract] OR Trp(6)-LHRH[Title/Abstract] OR "6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor (Pig)"[Title/Abstract] OR D-Trp-6-LH-RH[Title/Abstract] OR Wy-42462[Title/Abstract] OR Wy 42462[Title/Abstract] OR Wy42462[Title/Abstract] OR AY-25650[Title/Abstract] OR AY 25650[Title/Abstract] OR AY25650[Title/Abstract] OR Trelstar[Title/Abstract] OR "Watson Brand of Triptorelin Embonate"[Title/Abstract] OR "Triptorelin Embonate"[Title/Abstract])))) OR "Triptorelin Pamoate"[Mesh]))

Já a estratégia de busca realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) segue abaixo:

- ("Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Precursores de Linfócitos T" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Precursores de Células T" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras Tipo T" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras de Linfócitos T" OR "Leucemia de Células Pré-T" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras" "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras T" OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células T Precursoras" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células Precursoras T" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Precursores de Linfócitos B" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Precursores de Células B" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras Tipo B" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras de Linfócitos B" OR "Leucemia de Células Pré-B" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células B Precursoras" "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras B" OR "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células B Precursoras" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células Precursoras B" OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células Precursoras" OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma" OR C04.557.337.428.600\$ OR "Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras" OR "Síndrome de Sézary" OR "Sezary Syndrome" OR "Síndrome de Sézary" OR "Eritrodermia de Sézary" OR "Reticulose Pagetoide" OR "Pagetoid Reticulosis" OR "Reticulosis Pagetoide" OR "Doença de Ketrón-Goodman" OR "Doença de Woringer-Kolopp" OR "Micoose Fungoide" OR "Mycosis Fungoides" OR "Micosis Fungoide" OR "Papulose Linfomatoide" OR "Lymphomatoid Papulosis" OR "Papulosis Linfomatoide" OR ""Linfoma Anaplásico Cutâneo Primário de Células Grandes" OR "Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell" OR "Linfoma Anaplásico Cutâneo Primario de Células Grandes" OR "Linfoma de Células T Associado a Enteropatia" OR "Enteropathy-Associated T-Cell

Lymphoma" OR "Linfoma de Células T Asociado a Enteropatía" OR
 "Granulomatose Linfomatoide" OR "Lymphomatoid Granulomatosis" OR
 "Granulomatosis Linfomatoide" OR MH: C04.834.567\$ OR "Linfoma de
 Efusão Primária" OR "Lymphoma, Primary Effusion" OR "Linfoma de
 Efusión Primaria" OR "Linfoma de Células B" OR "Lymphoma, B-Cell" OR
 MH: C04.557.386.480\$ OR "Linfoma não Hodgkin" OR "Linfoma não
 Hodgkiniano" OR MH: C04.588.364.447\$ OR "Doença de Hodgkin" OR
 "Granuloma de Hodgkin" OR "Granuloma Maligno" OR "Linfoma de
 Hodgkin" OR "Doença de Hodgkin" OR "Hodgkin Disease" OR
 "Enfermedad de Hodgkin" OR "Linfogranuloma Maligno" OR "Doença
 Imunoproliferativa do Intestino Delgado" OR "Immunoproliferative Small
 Intestinal Disease" OR "Enfermedad Inmunoproliferativa Del Intestino
 Delgado" OR "Doença de Cadeia alfa" OR "Doença de Cadeia alfa Tipo
 IgA" OR "Linfoma Mediterrâneo" OR MH: C20.683.780\$ OR MH:
 C15.378.147\$ OR MH: C06.405.469\$ OR MH: C06.405.249\$ OR
 MH:06.301.371.411\$ OR MH: C04.557.386\$ OR Lymphoma OR Linfoma
 OR Germinoblastoma OR Germinoblastom OR Reticulolinfossarcoma OR
 Reticulolymphosarcoma OR "Sarcoma Germinoblástico" OR
 "Germinoblastic Sarcomas" OR "Linfoma Maligno" OR "malignant
 lymphoma" OR "Large-Cell Immunoblastic Lymphoma" OR "Linfoma
 Inmunoblástico de Células Grandes" OR "Linfoma Inmunoblástico de
 Células Grandes" OR "Linfoma Inmunoblástico de Grandes Células" OR
 "Linfossarcoma Inmunoblástico Difuso" OR "Imunoblastoma" OR "Linfoma
 de Células Grandes Inmunoblástico" OR "Sarcoma Inmunoblástico" OR MH:
 C15.604.515\$ OR MH: C20.683.515\$ OR "T-Cell Lymphoma" OR
 "Linfoma de Células T" OR "Linfoma T" OR "Lymphoma, T-Cell" OR
 "Lymphoma, T-Cell, Cutaneous" OR "Cutaneous T-Cell Lymphoma" OR
 "Linfoma Cutâneo de Células T" OR "Linfoma Cutâneo de Células T" OR
 "Linfoma de Células T Cutâneo" OR "Pele Laxa Granulomatosa" OR
 "Cútis Laxa Granulomatosa" OR "Pele Laxa Hiperelástica Granulomatosa"
 OR "Cútis Laxa Hiperelástica Granulomatosa" OR "Linfoma Cutâneo de

Linfócitos T" OR "Lymphoma, T-Cell, Peripheral" OR "Peripheral T-Cell Lymphoma" OR "Linfoma de Células T Periférico" OR "Linfoma de Células T Periféricas" OR "Linfoma Periférico de Células T" OR "Lymphoma, Follicular" OR "Follicular Lymphoma" OR "Linfoma Folicular" OR "Doença de Brill-Symmers" OR "Linfoma Folicular Gigante" OR "Linfoma Nodular" OR "Lymphoma, Large B-Cell, Difuse" OR "Difuse Large B-Cell Lymphoma" OR "Linfoma de Células B Grandes Difuso" OR "Linfoma Difuso de Células Grandes B" OR "Linfoma Difuso de Grandes Células B" OR "Linfoma de Células Grandes B Difuso" OR "Linfoma de Células Grandes Tipo B Difuso" OR "Linfoma Histiocítico Difuso" OR "Burkitt Lymphoma" OR "Linfoma de Burkitt" OR "Linfoma Africano" OR "Leucemia de Células de Burkitt" OR "Linfoma-Leucemia de Burkitt" OR "Tumor de Burkitt" OR MH: C02.256.466.313.165\$ OR MH: C02.928.313.165\$ OR MH: C04.619.935.313.165\$ OR MH: C04.925.313.165\$ OR "Lymphoma, AIDS-Related" OR "AIDS-Related Lymphoma" OR "Linfoma Relacionado com SIDA" OR "Linfoma Relacionado a AIDS" OR "Linfoma Associado a AIDS" OR "Linfoma AIDS-Relacionado" OR "Linfoma Relacionado ao HIV" OR "Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic" OR "Anaplastic Large-Cell Lymphoma" OR "Linfoma Anaplásico de Células Grandes" OR "Linfoma de Células Grandes Anaplásico" OR "Linfoma Anaplásico de Grandes Células" OR "Linfoma de Grandes Células Anaplásico" OR "Linfoma Anaplásico de Grandes Células CD30-Positivo" OR "Linfoma Anaplásico de Células Grandes CD30-Positivo" OR "Linfoma de Células Grandes Ki-1" OR "Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone" OR "Marginal Zone B-Cell Lymphoma" OR "Linfoma de Células B de La Zona Marginal" OR "Linfoma da Zona Marginal Tipo Células B" OR "Linfoma do Tecido Linfoide Associado a Mucosa" OR "Linfoma MALT" OR "Linfoma de Células B de Zona Marginal" OR "Linfoma de Células B da Zona Marginal" OR "Lymphoma, Mantle-Cell" OR "Mantle-Cell Lymphoma" OR "Linfoma de Células del Manto" OR "Linfoma de Células do Manto" OR "Linfoma Linfocítico Difuso pouco Diferenciado" OR "Linfoma Centrocítico de

Células Pequenas" OR "Linfoma Linfocítico Difuso de Diferenciação Intermediária" OR "Linfoma Linfocítico Intermediário" OR "Linfoma da Zona do Manto" OR "Lymphoma, Extranodal NK-T-Cell" OR "Extranodal NK-T-Cell Lymphoma" OR "Linfoma Extranodal de Células NK-T" OR "Linfoma Extranodal de Células T-NK" OR "Linfoma Extranodal de Células NK-T" OR "Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell" OR "Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma" OR "Linfoma Anaplásico Cutâneo Primário de Células Grandes" OR "Linfoma Anaplásico Cutâneo Primário de Células Grandes" OR "Linfoma Anaplásico Cutâneo Primário de Grandes Células" OR "Linfomas Cutâneos Primários de Células Grandes e Anaplásico" OR "Linfoma Cutâneo Primário de Grandes Células T CD30-Positivas" OR "Lesão Linfoproliferativa Cutânea Primária de Células T CD30-Positivas" OR "Composite Lymphoma" OR "Linfoma Compuesto" OR "Linfoma Composto" OR MH: C04.557.435.295\$ OR "Intraocular Lymphoma" OR "Linfoma Intraocular" OR MH: C04.588.364.447\$ OR MH: SP4.001.012.098.064\$) AND (MH: D06.472.699.327.740.320\$ OR "Gonadotropin-ReleasingHormone" OR " Hormona Liberadora de Gonadotropina" OR "Hormônio Liberador de Gonadotropina" OR GnRH OR Gn-RH OR Factrel OR "Gonadorelin Acetate" OR Kryptocur OR Cystorelin OR Dirigestran OR "Gonadorelin Hydrochloride" OR "Hormônio Liberador do FSH" OR "FSH-Releasing Hormone" OR "FSH Releasing Hormone" OR Gonadoliberina OR Gonadoliberin OR Gonadorrelina OR Gonadorelin OR "Hormônio Liberador de LH-FSH" OR "LH-FSH Releasing Hormone" OR "LHFSH Releasing Hormone" OR "LH FSH Releasing Hormone" OR LHRH OR LH-RH OR "LH-Releasing Hormone" OR "LH Releasing Hormone" OR Luliberina OR Luliberin OR LHFSHRH OR "Hormônio Liberador de Hormônio Luteinizante" OR "Luteinizing Hormone-Releasing Hormone" OR LFRH OR "Luteinizing Hormone Releasing Hormone" OR MH: D12.644.400.400.740.320\$ OR MH: D12.644.456.460\$ OR MH: D12.644.548.365.740.320\$ OR MH:

D12.776.641.650.405.740.320\$ OR Buserrelina OR Buserellin OR Gosserelelina OR Goserelelin OR Euprorein OR Leuprolida OR Leuprolide OR Leuprorelin OR Enantone OR "Leuprolide Acetate" OR "Leuprolide Monoacetate" OR "(L-Leu)-Isomer Leuprolide" OR Lupron OR "TAP-144" OR "TAP 144" OR "TAP144" OR "A-43818" OR "A 43818" OR A43818 OR "(DL-Leu)-Isomer Leuprolide" OR Nafarelina OR Pamoato de Triptorrelelina OR "Triptorelin Pamoate" OR "Pamoate, Triptorelin" OR "CL-118532" OR "CL 118532" OR "CL118532" OR "Decapeptyl" OR "Beaufour Brand of Triptorelin Embonate" OR "Decapeptyl Depot" OR "Ipsen Brand of Triptorelin Embonate" OR "Decapeptyl Trimestral" OR "Trimestral, Decapeptyl" OR "Ferring Brand of Triptorelin Acetate" OR "Ipsen Brand of Triptorelin" OR "Triptorelin Ipsen Brand" OR "Beaufour Brand of Triptorelin" OR "Triptorelin Beaufour Brand" OR "Decapeptyl LP" OR "Triptorelin" OR "LHRH, Tryptophyl(6)-" OR "GnRH, Trp(6)-" OR "LHRH, Trp(6)-" OR "6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor (Pig)" OR "D-Trp-6-LH-RH" OR "Wy-42462" OR "Wy 42462" OR "Wy42462" OR "AY-25650" OR "AY 25650" OR "AY25650" OR "Trelstar" OR "Watson Brand of Triptorelin Embonate" OR "Triptorelin Embonate" OR "Embonate, Triptorelin")

3.2.3 Outras Fontes de Busca:

Os autores realizaram buscas manuais nas referências dos estudos incluídos e das revisões disponíveis sobre o tema, avaliando outros possíveis trabalhos elegíveis nos critérios de inclusão.

3.3. Coleta dos Dados e Análise

3.3.1. Seleção dos Estudos

Dois revisores (JCS e RLCT) independentes leram os títulos e abstracts dos trabalhos encontrados através da estratégia de busca pré definida. Excluíram, então, duplicatas e aplicaram os critérios de inclusão. Os trabalhos então restantes ou que não apresentavam abstracts foram obtidos na íntegra e novamente lidos de forma independente, avaliando os mesmos critérios de elegibilidade. Os conflitos de seleção foram resolvidos através de consenso após discussão conjunta. Dúvidas quanto ao formato do trabalho ou resultado foram sanadas através do contato com os autores originais por email.

3.3.2 Extração dos Dados

Os mesmos dois revisores (JCS e RLCT), independentemente, extraíram os dados dos estudos selecionados como informações sobre o autor, data de publicação, desenho do estudo, número e característica dos participantes, intervenção, desfechos, definição de FOP, duração do *follow-up* e critérios para classificação do risco de viés. As discordâncias foram resolvidas após discussão conjunta entre ambos.

3.3.3 Avaliação do Risco de Viés dos Estudos Incluídos

O risco de viés de cada estudo incluído foi avaliado de acordo com as orientações presentes no “*Cochrane Collaboration`s Criteria for Judging Risk of Bias*” (*Collaboration, 2011*).

Foram analisados os seguintes domínios principais: geração de sequência de alocação, sigilo de alocação, mascaramento de pacientes e pessoal, mascaramento dos avaliadores, dados de desfechos incompletos, relato seletivo dos resultados e outras fontes de viés. Tais domínios eram avaliados para baixo, alto ou risco incerto de viés.

Assim, a qualidade metodológica de cada estudo foi também classificada em risco baixo, alto ou incerto de viés. Considera-se baixo risco, se todos os domínios forem classificados como baixo risco, a maioria das informações virem de estudos de baixo risco e se a chance de viés for baixa e não alterar significativamente o resultado. Já os estudos são considerados como de risco incerto se a maioria das informações vier de outros estudos de risco baixo ou incerto, se um ou mais domínios apresentarem risco incerto, porém nunca alto, e se vieses plausíveis tornarem o resultado questionável. Finalmente, os estudos de alto risco de viés são aqueles nos quais as informações vem de estudos também de alto risco, afetando a interpretação dos resultados, além de apresentarem risco alto para um ou mais domínios e nos quais, vieses plausíveis enfraqueceriam seriamente o resultado final.

3.3.4. Medidas de Efeito da Intervenção

Os dados foram analisados através do programa Review Manager (RevMan) 5.3. Comparamos desfechos dicotômicos através do risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95% . O teste estatístico usado nesse caso foi o Mantel-Haenszel. Para dados contínuos (avaliados quando a média e o desvio padrão ou intervalo de confiança estavam disponíveis no artigo original), utilizamos a diferença de média (*mean difference*) para combinar estudos, uma vez que cada estudo pode ter usado escalas ou valores de referência diferentes. O intervalo de confiança também foi de 95% e o teste estatístico aplicado foi o inverso da variância.

3.3.5. Unidades de Análise

Os estudos aqui analisados incluíram os participantes apenas uma vez e os mesmos não mudaram de grupo no decorrer do experimento.

3.3.6. Lidando com Dados Perdidos

Inicialmente, a “análise dos casos disponíveis” foi realizada. Quando possível, a extração dos dados era feita de forma a permitir também uma segunda análise “*intention-to-treat*”, incluindo no denominador também os participantes perdidos. O número de participantes alocados no início dos estudos foi então utilizado como denominador nesta análise dos dados. Nova análise, seguindo o mesmo princípio, foi realizada, agora somando ao numerador do controle a perda deste grupo quando a intervenção favorável aumentasse o desfecho desejado e ao numerador do grupo intervenção a perda do mesmo grupo quando ela diminuísse o desfecho analisado. Nessa última análise, um possível resultado estatisticamente significativo a favor da intervenção seria mais confiável, diminuindo as chances de um falso positivo. Por outro lado, não seria possível mensurar quão verdadeiro seria um resultado estatisticamente significativo contra a intervenção.

3.3.7. Avaliação da Heterogeneidade

A heterogeneidade dos dados extraídos dos estudos incluídos na metanálise foi avaliada através dos testes de qui-quadrado e I^2 . Era estatisticamente significativa se o qui-quadrado apresentasse $p < 0,10$ e/ou $I^2 > 50\%$. Nesse caso, aplicamos o modelo de efeito randômico, assumindo que os estudos estariam estimando diferentes efeitos da intervenção, os intervalos de confiança ficariam mais amplos e portanto, mais realistas. Por outro lado, um resultado contrário permite a aplicação do modelo de efeito fixo. Assumimos então que cada estudo estimou a mesma quantidade de efeito (homogêneos) e seus resultados foram diferentes apenas pelo acaso.

3.3.8. Avaliação do Viés de Publicação

Nós não utilizamos o *funnel plot* para explorar o efeito de possíveis estudos menores existentes devido ao pequeno número de estudos incluídos neste trabalho. Caso houvesse 10 ou mais estudos em análise, essa estratégia seria aplicada para investigar o viés de publicação.

3.3.9. Síntese dos Dados

Os dados foram combinados para metanálise usando o modelo de efeito fixo ou randômico (vide item “Avaliação de Heterogeneidade”) na comparação “Uso de agonista de GnRH durante quimioterapia (QT) *versus* QT isolada” , através do programa *Review Manager* 5.3.

A diminuição no risco do desfecho “Falência Ovariana Prematura” apareceria graficamente na metanálise à esquerda da linha central, ou seja, a favor do controle. Por outro lado, o aumento da taxa de gravidez pós tratamento, favorável ao uso do agonista de GnRH, estaria à direita da linha central. Já o desfecho contínuo “Valor do AMH” no *follow-up* estaria maior, como desejado caso a intervenção fosse benéfica, quanto mais à direita do gráfico.

Para desfechos dicotômicos, foi calculado o risco relativo (RR) para cada estudo e, então, agrupados. Não houve necessidade da correção das células da metanálise com o valor zero (ausência de eventos em um grupo) uma vez que o método de Mantel-Haenszel somente exige isso quando a mesma célula é zero em todos os estudos incluídos. Para desfechos contínuos, foram calculadas as diferenças de média (*mean difference*, MD) que após, também foram agrupadas.

3.3.10. Análise de Sensibilidade

Foi realizada a análise de sensibilidade através da exclusão de cada um dos três estudos incluídos, separadamente, com nova análise estatística dos dois restantes.

4. RESULTADOS

4.1. Descrição dos Estudos

4.1.1 Resultados da Pesquisa

A busca identificou 171 artigos, sendo que 170 foram encontrados através de quatro bases de dados eletrônicas (Pubmed: 100, LILACS: 56, Clinicaltrials.gov: 6 e CENTRAL:8) e 1 estudo através da busca manual. Após a remoção das duplicatas e da exclusão de artigos por títulos e abstracts, restaram 24 artigos. Estes, foram então avaliados na íntegra. Deles, seis foram excluídos por serem artigos de revisão da literatura, seis por apresentarem controles históricos, dois estudos por usarem antagonistas na intervenção, um artigo por dar anticoncepcional oral apenas no grupo controle, dois por serem caso-controles e quatro trabalhos prospectivos não randomizados. Finalmente, restaram três ensaios clínicos randomizados (RCT`s) que foram usados na metanálise (Figura 1).

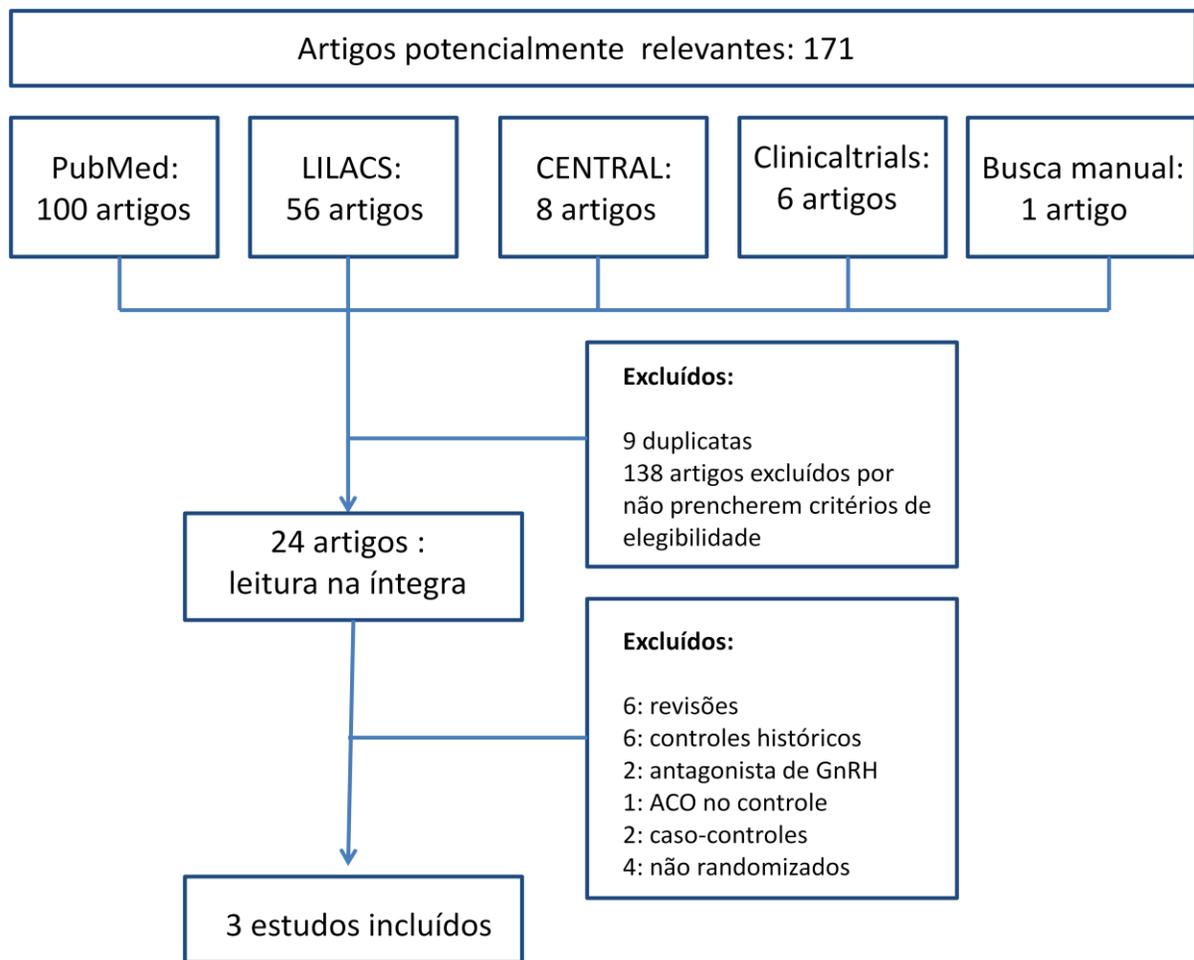


Figura 1: Fluxograma de busca

4.1.2. Estudos Incluídos

Dos três estudos incluídos, um foi unicêntrico conduzido na Itália (Giuseppe et al., 2007) e um multicêntrico, ocorrido na Bélgica, França e Itália (Demeestere et al., 2013). Porém, o terceiro estudo não relata se foi uni ou multicêntrico (Waxman et al., 1987). Para mais informações, veja a tabela 2 das “Características dos Estudos Incluídos”.

4.1.3. Características dos Participantes

176 pacientes somando os três estudos foram incluídos, sendo que 87 receberam algum tipo de agonista de GnRH antes e/ou durante o tratamento quimioterápico e 89 pacientes receberam apenas quimioterapia. Demeestere et al. (2013) e Loverro et al. (2007) relatam semelhanças demográficas entre os grupos, enquanto Waxman et al. (1987) obteve a média de idade maior no grupo com agonista, porém não significativa.

Demeestere et al. (2013) contribuiu com 129 participantes de 18 a 45 anos (média 25,6 anos) sem diferenças significativas quanto a características clínicas e demográficas entre os grupos. Todas as pacientes apresentavam níveis de FSH < 15UI/L inicialmente. Também não houve diferença significativa quanto ao tempo de quimioterapia (3 a 8 ciclos) e a dose cumulativa de agentes alquilantes. A ciclofosfamida foi o agente mais administrado.

Já Loverro et al. (2007) recrutou 29 pacientes em grupos com semelhança de idade: 14 com agonista e 15 controles. Destes, 44,8% receberam o esquema MOPP/ABVD em seis ciclos, 44,8% somente seis ciclos de ABVD e 10,3% receberam seis ciclos de MOPP/ABVD mais quatro ciclos de DHAP devido a remissão parcial. Do total, 24 pacientes (82,8%) ainda receberam radioterapia supradiafragmática com dose total de 2900-6300 Gy.

Waxman et al.(1987) alocou 18 pacientes: oito no grupo intervenção com média de idade de 28,5 anos e 10 no controle com média de 25,9 anos. Todos receberam até seis ciclos de MVPP (mostarda nitrogenada, vimblastina, procarbazina, prednisona).

Loverro et al. (2007) e Waxman et al. (1987) não especificaram qualquer avaliação inicial da reserva ovariana das pacientes incluídas em seus trabalhos.

4.1.4. Tipos de Intervenções

Demeestere et al. (2013) administrou triptorrelina 11,25mg intramuscular de 12 em 12 semanas no grupo intervenção, enquanto ambos os grupos usaram acetato de noretisterona 5 mg, para diminuir os efeitos hipoestrogênicos no controle e garantir a amenorréia na intervenção. Tais medicamentos foram iniciados antes da quimioterapia (controle: $1,87 \pm 0,4$; intervenção: $3,82 \pm 0,8$ dias). Três pacientes do grupo intervenção iniciaram o agonista de GnRH 15 dias ou mais antes do início do tratamento. O grupo intervenção de Loverro et al. (2007) recebeu triptorrelina 3,25 mg mensal ou 11,25 mg depot IM de 3/3meses, assim que feito o diagnóstico *versus* o controle, apenas com a quimioterapia. Waxman et al. (1987) iniciou buserelina 200 µg, três vezes/dia, intranasal, uma semana antes do início da quimioterapia até três dias após o seu fim. Seu controle recebeu, também, somente quimioterapia.

4.1.5. Desfechos

A duração do *follow-up* de Demeestere et al. (2013) foi de um ano em ambos os grupos e, ao final desse período, apenas o nível de AMH foi maior nos pacientes com agonista. A dosagem de FSH, a taxa de FOP, a taxa de retorno da função ovariana total ($FSH \leq 10$ UI/L), os níveis de estradiol e a frequência de efeitos adversos (hipoestrogênicos) foram semelhantes. Além disso, houve duas gravidezes no grupo intervenção. A intervenção também diminuiu a taxa de sangramento vaginal durante a quimioterapia (15,5% *versus* 38,4%, $p:0,024$). Questiona-se se o agonista não preservaria a reserva ovariana daqueles que retornaram com a função ovariana.

No trabalho de Loverro et al. (2007), os resultados da dosagem de FSH, LH, inibina B, AMH e a contagem de folículos antrais foram semelhantes. 46% dos controles apresentaram amenorréia, o que não ocorreu no outro grupo. Houve 2 gravidezes entre os controles. O *follow-up* dos controles foi de $5,93 \pm 4,47$ anos enquanto do grupo intervenção foi de $2,42 \pm 1,7$ anos. Apesar de $p:0,0541$, o autor relata que essa foi a única diferença estatística encontrada entre os grupos.

Waxman et al. (1987) seguiu os pacientes com agonista por 1,8 a 2,5 anos (média: 2,3) e os controles por um a 2,5 anos (média: 2,0). Houve uma gravidez no

grupo controle. Metade dos pacientes com agonista (quatro) e seis controles retornaram os ciclos menstruais, apesar de apenas dois pacientes ovularem em cada grupo. Ainda, 2 pacientes da intervenção mantiveram o 17β Estradiol em níveis pós menopausais no *follow-up*. Este estudo, porém, não relatou efeitos colaterais do tratamento.

Demeestere et al.(2013) definiu FOP pelo $FSH \geq 40$ UI/L, enquanto os outros utilizaram a amenorréia. Todos relatam taxas de gravidez. Loverro et al.(2007) e Demeestere et al.(2013) dosaram AMH, mas com resultados conflitantes. Waxman et al.(1987) encontrou porcentagens diferentes quanto à retorno da menstruação e taxa de ovulação no *follow-up* porém não cita a avaliação estatística disso. Somente Demeestere et al.(2013) avalia os efeitos colaterais entre os grupos e efeitos benéficos obtidos com o uso do agonista de GnRH.

Os testes de heterogeneidade mostraram homogeneidade entre os estudos incluídos apenas no desfecho taxa de gravidez, onde utilizamos o modelo de efeito fixo. Já a taxa de FOP e dosagem do AMH no *follow-up* apresentaram heterogeneidade moderada (I^2 : 60 – 64%), utilizando, portanto, o modelo de efeito randômico.

4.1.6. Estudos Excluídos

Foram excluídos 21 artigos no total: seis artigos por serem revisão da literatura (Kreuser et al., 1990; Kreuser, Klingmuller e Thiel, 1993; Blumenfeld e Haim, 1997; Blumenfeld, 2007; 2012; Gadducci et al., 2013), um deles por usar antagonista de GnRH como intervenção (Whitehead, Toledo e Stern, 2011), um por acrescentar anticoncepcional oral apenas no grupo controle (Behringer et al., 2010), quatro estudos por não serem randomizados (Blumenfeld, 2001; Dann et al., 2005; Marchesoni et al., 2005; Castelo-Branco et al., 2007), seis por recrutarem controles históricos (Blumenfeld et al., 1996; Blumenfeld et al., 1998; Pereyra Pacheco et al., 2001; Blumenfeld et al., 2002; Blumenfeld et al., 2008; Huser et al., 2008), um ainda por associar agonista com antagonista na intervenção (Potolog-Nahari, Fishman e Cohen, 2007) e dois outros por serem retrospectivos, casos-controles (Azem et al., 2008; Nitzschke et al.).

As razões de exclusão dos artigos foram detalhadas na tabela 3.

4.2.Risco de Viés nos Estudos Incluídos

4.2.1 Alocação (Viés de Seleção)

Os três estudos incluídos são randomizados, sendo um através de um sistema de telefone ou fax (Demeestere et al., 2013), um baseado em protocolo de randomização anterior não especificado (Giuseppe et al., 2007) e outro não cita como foi o processo de alocação (Waxman et al., 1987). Dessa forma, todos foram classificados como baixo risco para a sequência de randomização, porém os dois últimos foram classificados como risco incerto para sigilo da alocação.

4.2.2 Cegamento

Não consideramos relevante o mascaramento dos profissionais e participantes no resultado obtido uma vez que os desfechos eram dicotômicos, não examinador dependente ou referente a dosagens laboratoriais. Assim, os três estudos foram considerados como de baixo risco para esses domínios.

4.2.3 Dados Incompletos sobre desfecho

Por outro lado, um estudo apresentou alto risco de viés para dados do desfecho incompleto uma vez que ele não atingiu o número de pacientes previamente calculado para significância estatística (Demeestere et al., 2013) devido a perda importante no *follow-up*. Os outros dois estudos também foram classificados como de alto risco neste quesito, uma vez que não calcularam o tamanho amostral prévio e as amostras foram pequenas.

4.2.4 Relatos Seletivos

Apenas um estudo foi considerado de alto risco devido ao período de *follow-up* no grupo controle ter sido maior do que no grupo que sofreu a intervenção (Giuseppe et al., 2007).

4.2.5 Outras Fontes Potenciais de Viés

Os grupos dos trabalhos de Loverro et al. (2007) e Demeestere et al. (2013) apresentaram características demográficas semelhantes, assim como a idade no trabalho de Waxman.

Os pacientes de Demeestere receberam a mesma dose total de quimioterápicos.

Porém, o estudo de Loverro (Giuseppe et al., 2007) foi novamente considerado de alto risco devido à inclusão de pacientes também submetidas à radioterapia e não somente a quimioterapia (Vide figuras 2 e 3).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Demeestere, 2013	+	+	+	+	-	+	+
Loverro, 2007	+	?	+	+	-	-	-
Waxman, 1987	+	?	+	+	-	+	+

Figura 2 - Sumário do Risco de Viés: julgamento dos revisores sobre cada domínio para cada Estudo incluído.

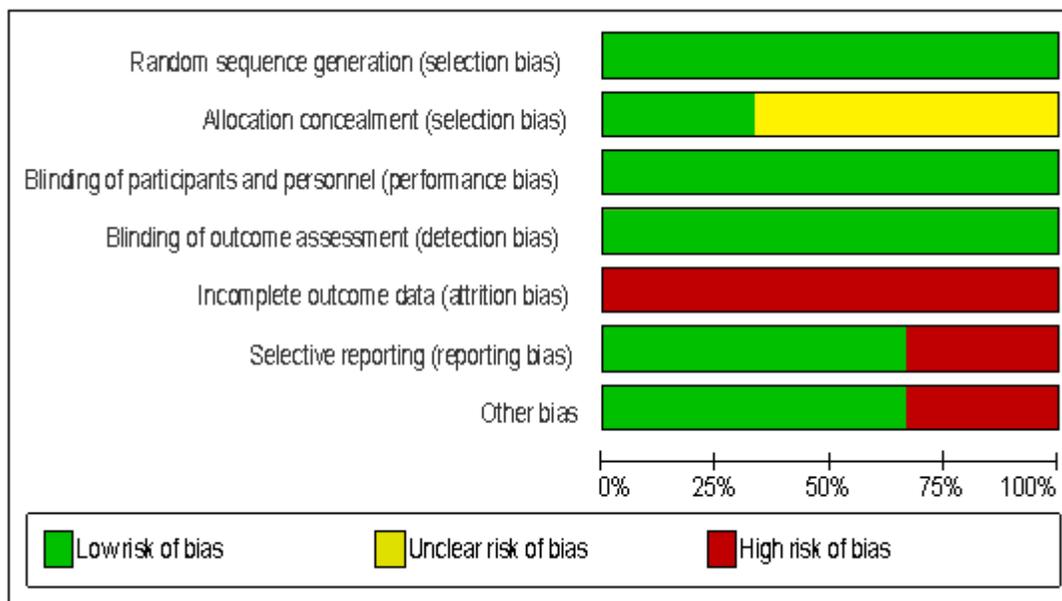


Figura 3: Gráfico do risco de viés: julgamento dos revisores sobre cada domínio apresentado como porcentagem em todos os estudos incluídos.

4.3. Síntese dos Resultados

4.3.1 Falência Ovariana Prematura

4.3.1.1 Sem ITT

Não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos 3 estudos incluídos (RR 0,83, IC 95%, 0,24 - 2,88).

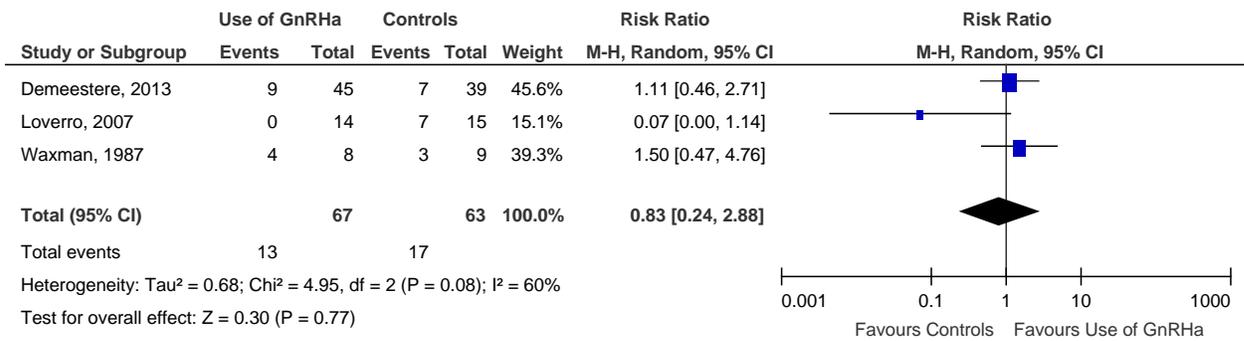


Figura 4: Forest Plot : Falência Ovariana Prematura Sem ITT

4.3.1.2 Com ITT

Ao considerar o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador e, somando ao numerador do controle a perda se a intervenção favorável aumentar o desfecho desejado e ao numerador do grupo intervenção se ela diminuir o desfecho analisado, não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos três estudos incluídos (RR 1,30, IC 95%, 0,25 - 6,71). Neste caso, a perda do grupo intervenção foi somada ao numerador do mesmo grupo.

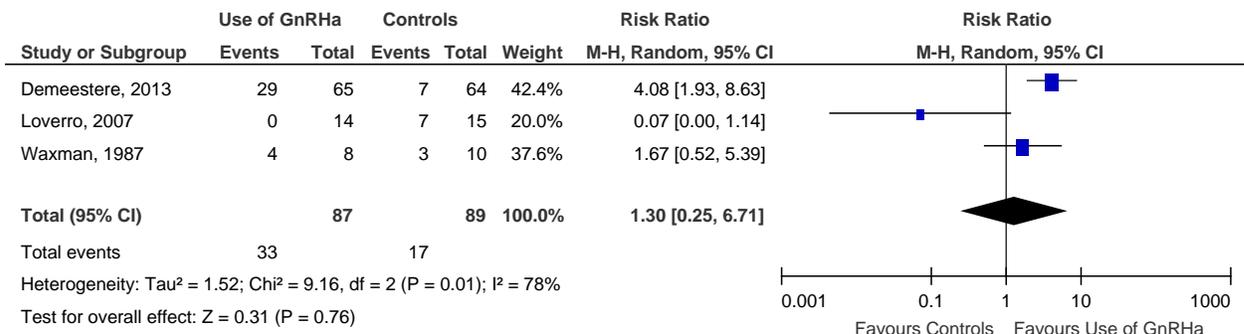


Figura 5: Forest Plot : Falência Ovariana Prematura com ITT

4.3.1.3 Com ITT (modificação apenas no denominador)

Considerando apenas o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador, não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos 3 estudos incluídos (RR 0,89, IC 95%, 0,24 - 3,30).

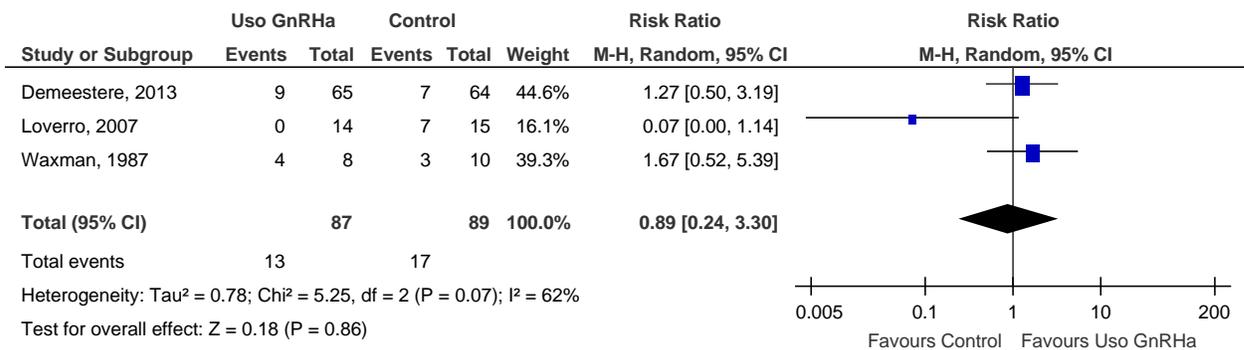


Figura 6: Forest Plot : Falência Ovariana Prematura com ITT (denominador)

4.3.2 Taxa de Gravidez no Follow-up

4.3.2.1 Sem ITT

Não houve diferença estatística na taxa de gravidez pós tratamento entre os grupos controle e intervenção após análise dos 3 estudos incluídos (RR 0,77, IC 95%, 0,19- 3,15).

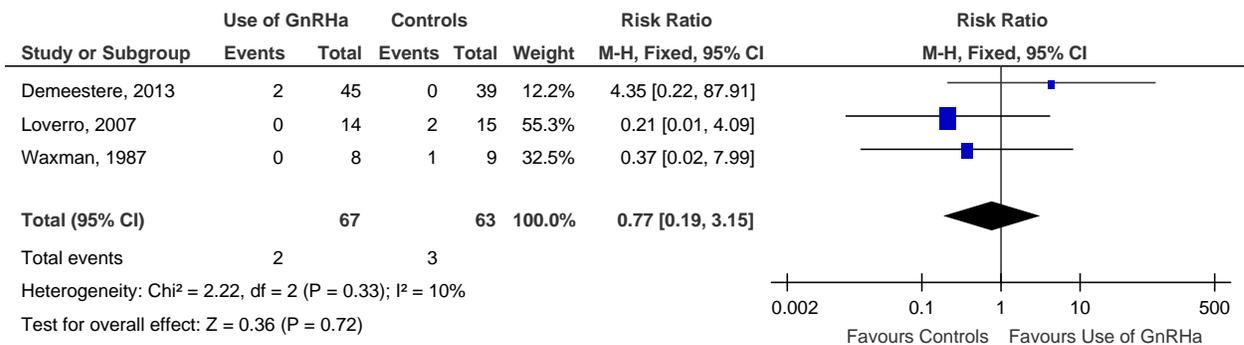


Figura 7: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* sem ITT

4.3.2.2 Com ITT

Ao considerar o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador e, somando ao numerador do controle, no caso, a perda deste mesmo grupo, houve uma diminuição na taxa de gravidez no grupo intervenção após análise dos 3 estudos incluídos (RR 0,10, IC 95%, 0,03 - 0,32). Tal resultado, porém, não tem relevância para nosso estudo, uma vez que a estratégia usada para esse cálculo com ITT visa não superestimar resultados a favor da intervenção, sendo difícil mensurar sua interferência no resultado contrário.

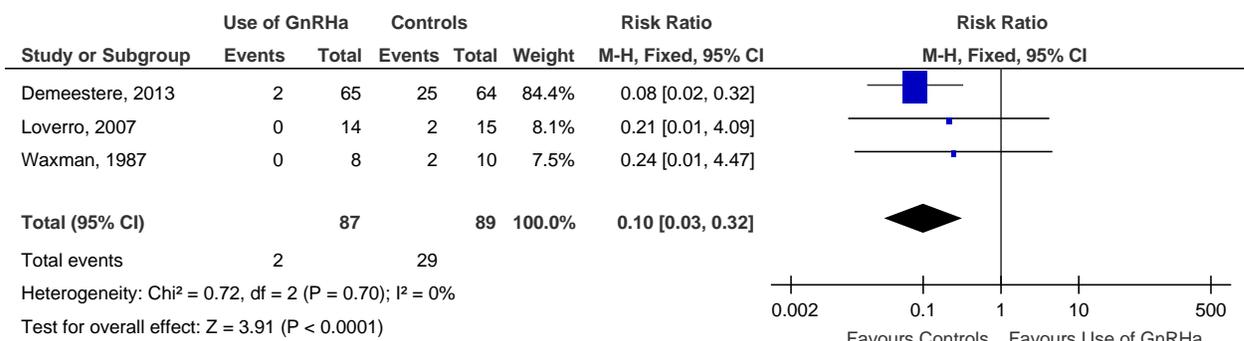


Figura 8: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* com ITT

4.3.2.3 Com ITT (modificação apenas no denominador)

Considerando apenas o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador, não houve diferença estatística na taxa de gravidez entre os grupos controle e intervenção após análise dos 3 estudos incluídos (RR 0,83, IC 95%, 0,21 - 3,33).

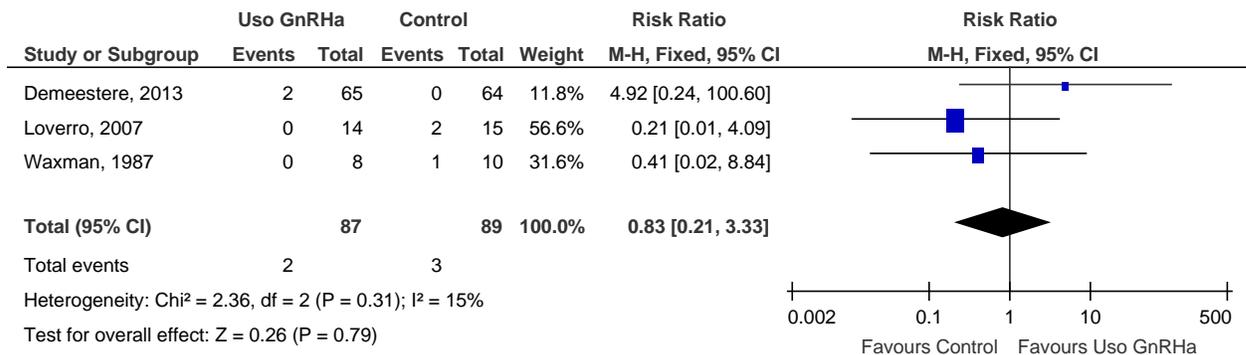


Figura 9: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* com ITT (denominador)

4.3.3 Dosagem de AMH no *Follow-up*

Não houve diferença estatística na dosagem de AMH no *follow-up* entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,54, IC 95%, -0,31 - 1,38).

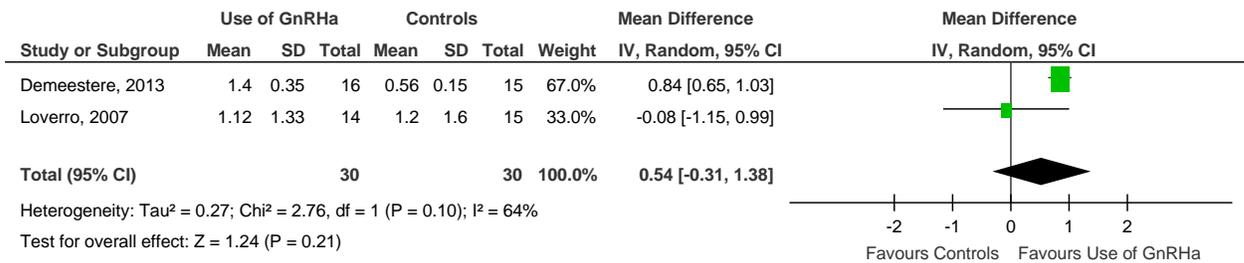


Figura 10: Forest Plot: Dosagem de AMH no *Follow-up*

4.3.4 Análise de Sensibilidade

4.3.4.1 Exclusão de Waxman

Essa análise se justifica pelo uso do agonista de GnRH via intranasal, que suprimiu o pico de FSH inicialmente. Porém tal supressão não se manteve, como o próprio autor relata.

4.3.4.1.1 Falência Ovariana Prematura

4.3.4.1.1.1 Sem ITT

Não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,37, IC 95%, 0,02 - 6,71).

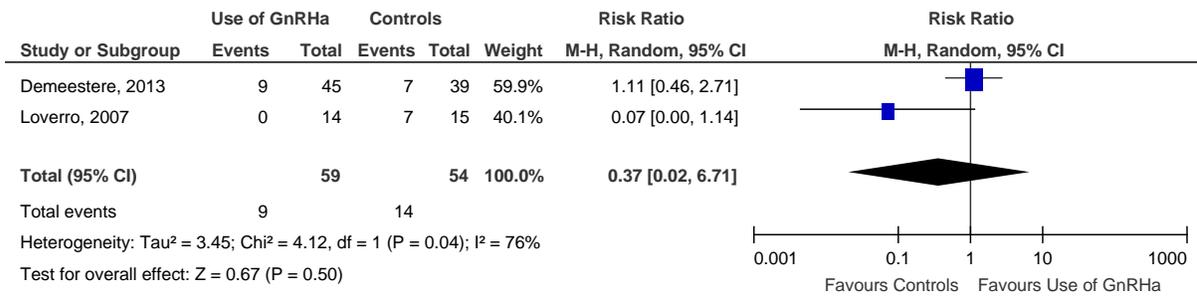


Figura 11: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura sem ITT sem o trabalho de Waxman

4.3.4.1.1.2 Com ITT

Considerando o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador e somando ao numerador a perda quando necessário, não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,66, IC 95%, 0,01 - 46,57).

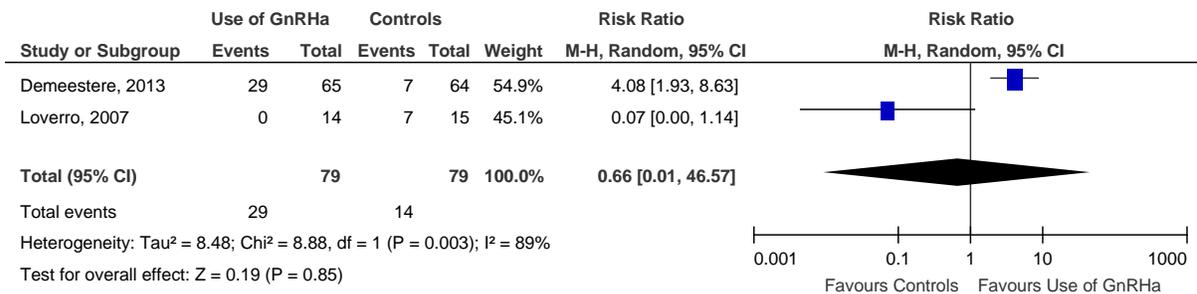


Figura 12: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT sem o trabalho de Waxman

4.3.4.1.1.3 Com ITT (modificação apenas no denominador)

Considerando apenas o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador, não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,39, IC 95%, 0,02 - 7,91).

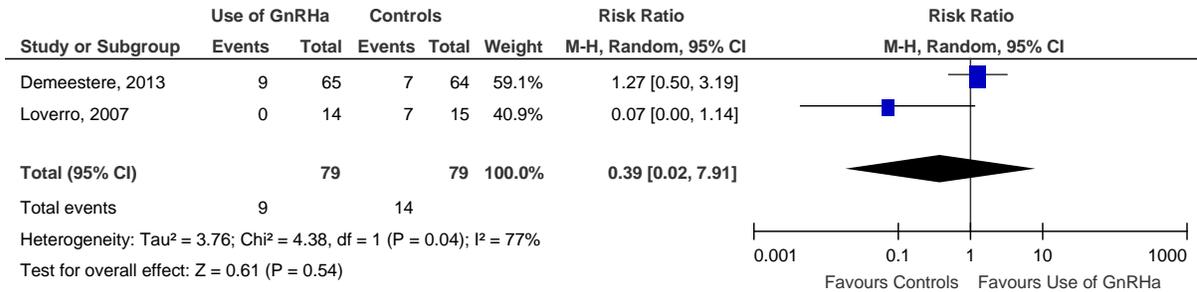


Figura 13: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT (denominador) sem o trabalho de Waxman

4.3.4.1.2 Taxa de Gravidez no *Follow-up*

4.3.4.1.2.1 Sem ITT

Não houve diferença estatística na taxa de gravidez entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,96, IC 95%, 0,19 - 4,88).

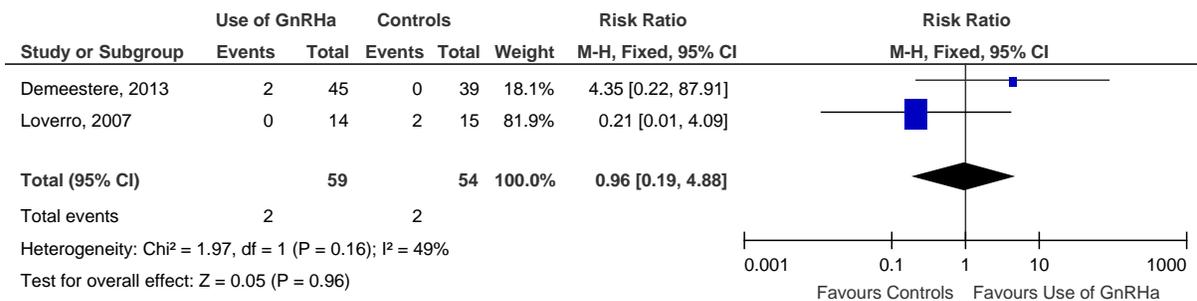


Figura 14: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* sem ITT sem o trabalho de Waxman

4.3.4.1.2.2 Com ITT

Considerando o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador e somando ao numerador a perda quando necessário, houve uma diminuição na taxa de gravidez no grupo intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,09, IC 95%, 0,03 – 0,32). Tal resultado, porém, não tem relevância para nosso estudo, como já discutido anteriormente.

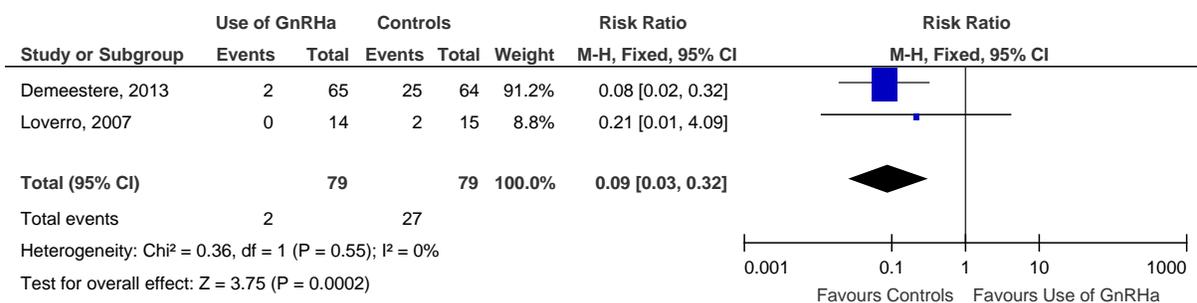


Figura 15: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* com ITT sem o trabalho de Waxman

4.3.4.1.2.3 Com ITT (modificação apenas no denominador)

Considerando apenas o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador, não houve diferença estatística na taxa de gravidez entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 1,03, IC 95%, 0,21 - 5,05).

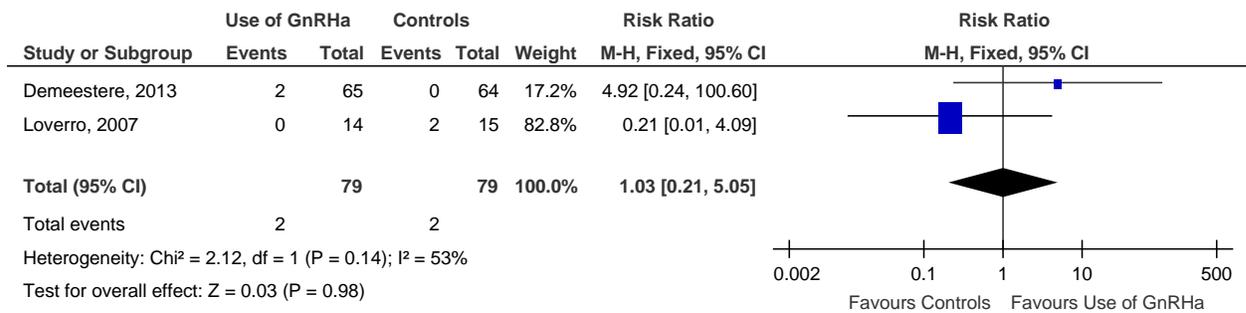


Figura 16: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* com ITT (denominador) sem o trabalho de Waxman

4.3.4.2 Exclusão de Loverro

A análise de sensibilidade excluindo o trabalho de Loverro et al. (2007) justifica-se por ele apresentar *follow-ups* mais longos para o grupo controle, favorecendo um resultado distorcido da intervenção, uma vez que a chance de diagnóstico de retorno da menstruação ou de gravidez espontânea aumentaria nos controles.

4.3.4.2.1 Falência Ovariana Prematura (FOP)

4.3.4.2.1.1 Sem ITT

Não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos 2 estudos incluídos (RR 1,22, IC 95%, 0,60 - 2,48).

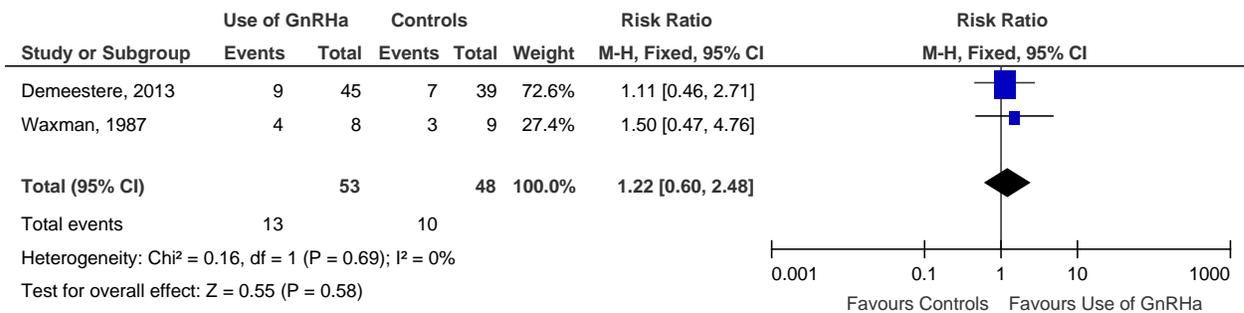


Figura 17: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura sem ITT sem o trabalho de Loverro

4.3.4.2.1.2 Com ITT

Considerando o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador e somando ao numerador a perda quando necessário, houve aumento na taxa de FOP no grupo intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 3,42, IC 95%, 1,81 - 6,45). Este resultado não apresenta importância para o nosso estudo, uma vez que o método utilizado para o cálculo do ITT neste item visa apenas não superestimar resultados a favor da intervenção (que seria uma diminuição na taxa de FOP e não aumento).

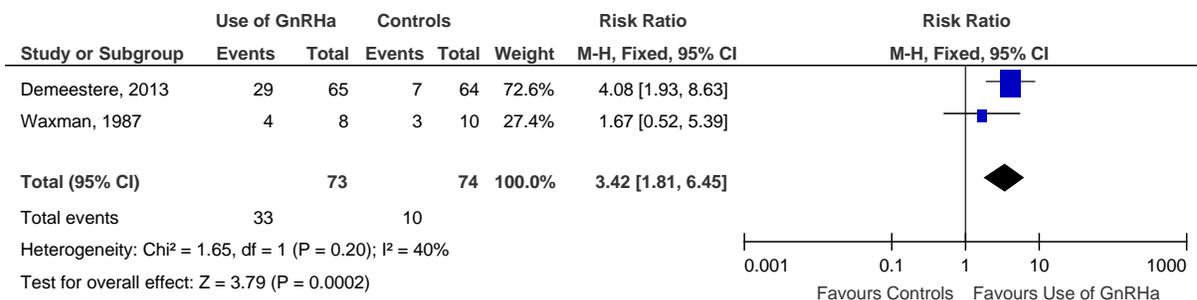


Figura 18: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT sem o trabalho de Loverro

4.3.4.2.1.3 Com ITT (modificação apenas no denominador)

Considerando apenas o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador, não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos 2 estudos incluídos (RR 1,38, IC 95%, 0,66 - 2,87).

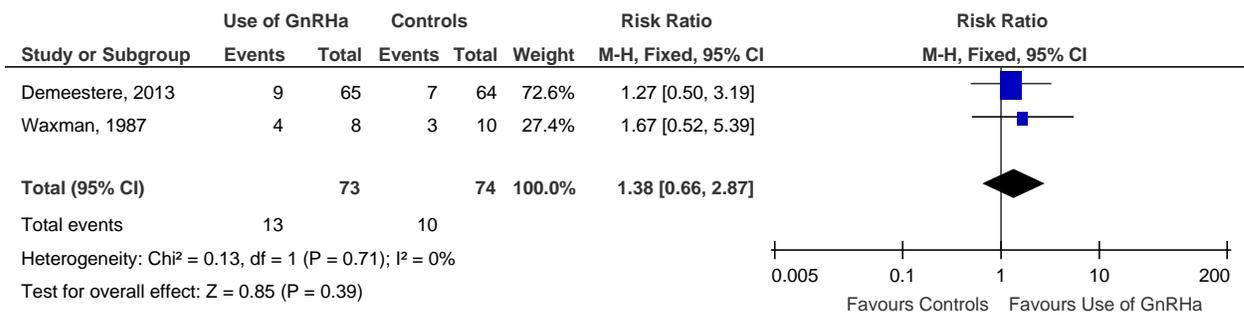


Figura 19: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT (denominador) sem o trabalho de Loverro

4.3.4.2.2 Taxa de Gravidez no *Follow-up*

4.3.4.2.2.1 Sem ITT

Não houve diferença estatística na taxa de gravidez entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 1,46, IC 95%, 0,24 - 8,92).

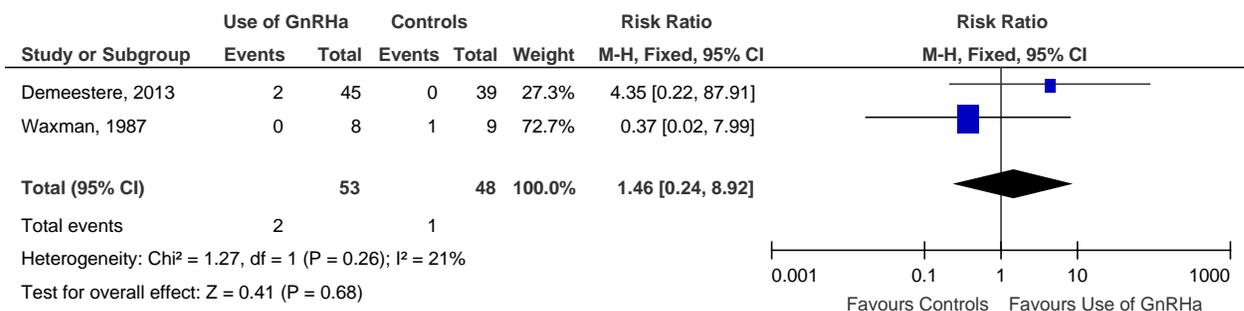


Figura 20: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* sem ITT sem o trabalho de Loverro

4.3.4.2.2 Com ITT

Considerando o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador e somando ao numerador a perda quando necessário, houve uma diminuição na taxa de gravidez no grupo intervenção após análise dos 2 estudos incluídos (RR 0,09, IC 95%, 0,03 – 0,32). Tal resultado também não tem importância na identificação de heterogeneidade, uma vez que a estratégia usada para cálculo com ITT visa não superestimar resultados a favor da intervenção, sendo difícil mensurar sua interferência no resultado contrário.

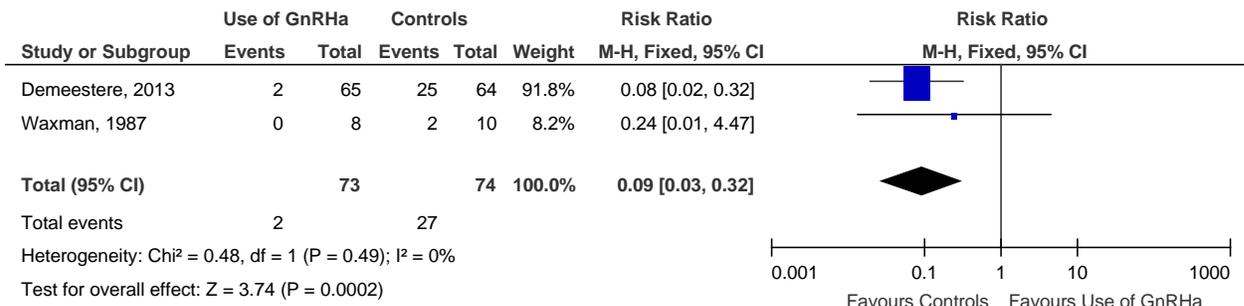


Figura 21: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* com ITT sem o trabalho de Loverro

4.3.4.2.3 Com ITT (modificação apenas no denominador)

Considerando apenas o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador, não houve diferença estatística na taxa de gravidez entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 1,63, IC 95%, 0,27 - 9,99).

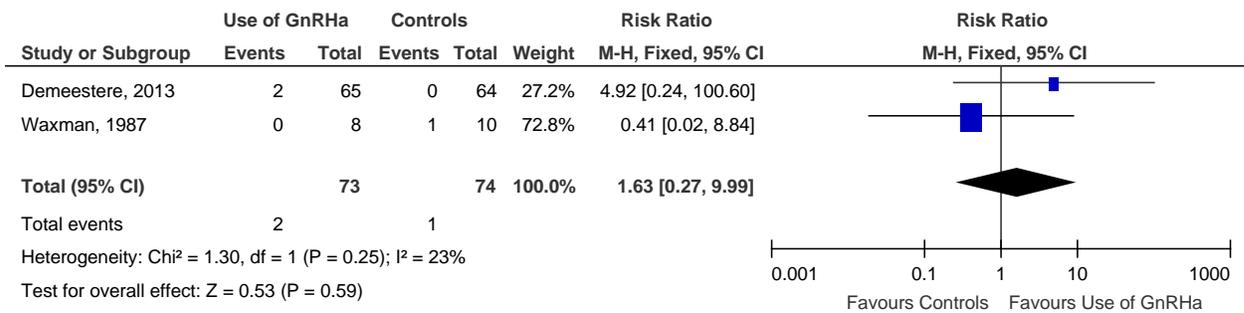


Figura 22: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* com ITT (denominador) sem o trabalho de Loverro

4.3.4.3 Exclusão de Demeestere

A exclusão deste trabalho para nova análise geral se justifica pela grande perda ocorrida em relação ao número inicial de participantes alocados.

4.3.4.3.1 Falência Ovariana Prematura

4.3.4.3.1.1 Sem ITT

Não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,40, IC 95%, 0,01 - 13,65).

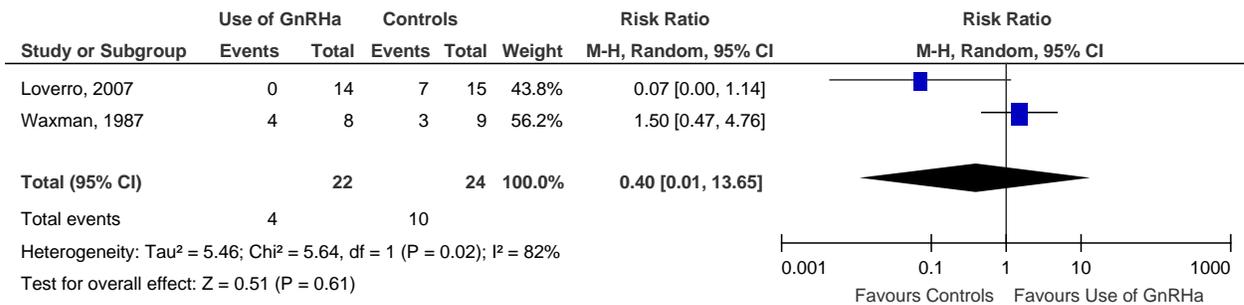


Figura 23: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura sem ITT sem o trabalho de Demeestere

4.3.4.3.1.2 Com ITT

Considerando o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador e somando ao numerador a perda quando necessário, não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,41, IC 95%, 0,01 - 15,89).

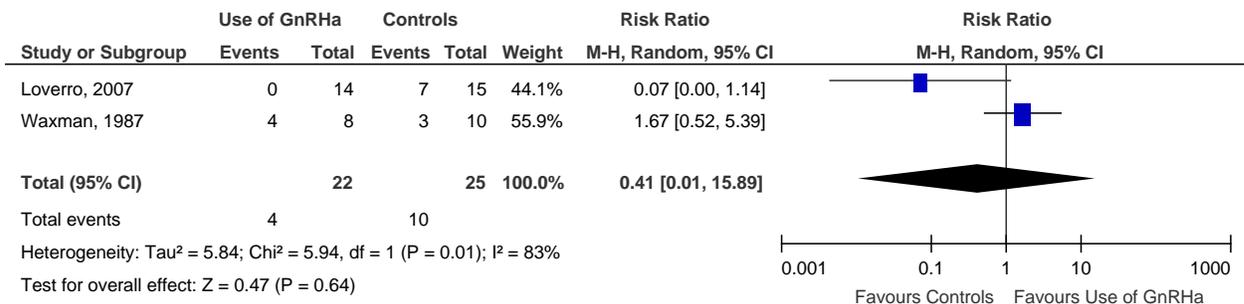


Figura 24: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT sem o trabalho de Demeestere

4.3.4.3.1.3 Com ITT (modificação apenas no denominador)

Considerando apenas o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador, não houve diferença estatística na taxa de FOP entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,41, IC 95%, 0,01 - 15,89).

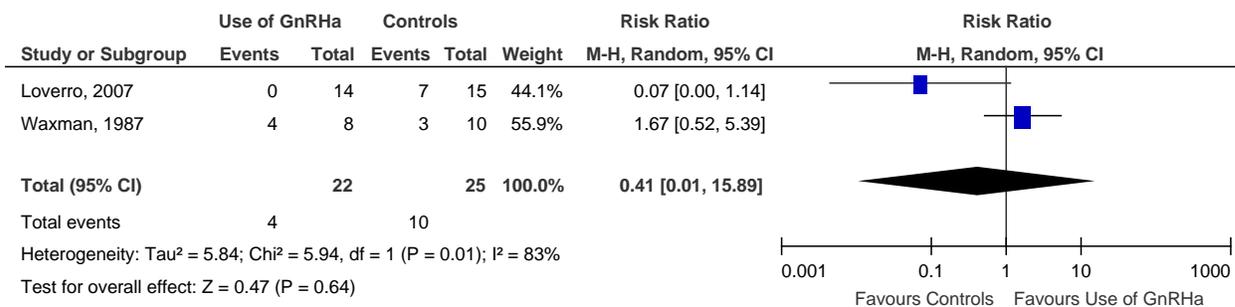


Figura 25: Forest Plot: Falência Ovariana Prematura com ITT (denominador) sem o trabalho de Demeestere

4.3.4.3.2 Taxa de Gravidez no Follow-up

4.3.4.3.2.1 Sem ITT

Não houve diferença estatística na taxa de gravidez entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,27, IC 95%, 0,03 - 2,26).



Figura 26: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* sem ITT sem o trabalho de Demeestere

4.3.4.3.2.2 Com ITT

Considerando o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador e somando ao numerador a perda quando necessário, não houve diferença estatística na taxa de gravidez entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,23, IC 95%, 0,03 - 1,81).

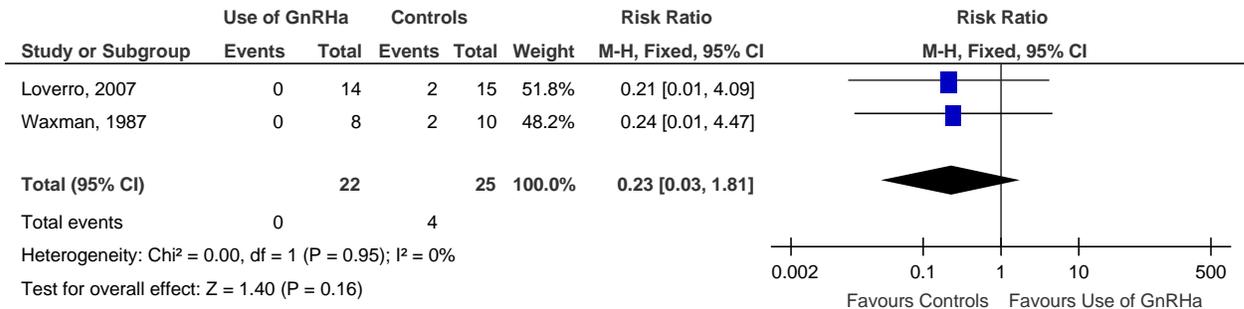


Figura 27: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* com ITT sem o trabalho de Demeestere

4.3.4.3.2.3 Com ITT (modificação apenas no denominador)

Considerando apenas o número de pacientes inicialmente alocados em cada grupo no denominador, não houve diferença estatística na taxa de gravidez entre os grupos controle e intervenção após análise dos dois estudos incluídos (RR 0,28, IC 95%, 0,03 - 2,34).

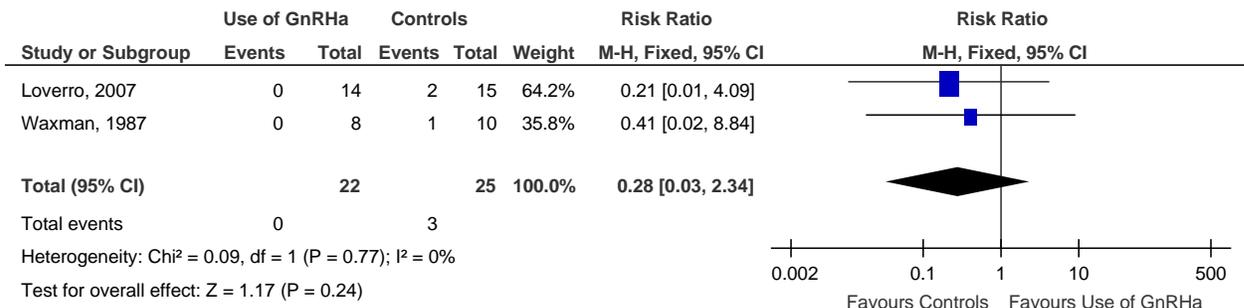


Figura 28: Forest Plot: Taxa de Gravidez no *Follow-up* com ITT (denominador) sem o trabalho de Demeestere

5– DISCUSSÃO

5.1 Síntese dos Principais Resultados

A análise dos três estudos incluídos nesta revisão nos sugere que o uso do agonista do GnRH durante a quimioterapia em pacientes com linfoma não diminui a incidência de falência ovariana prematura. Tão pouco, aumenta as chances de gravidez espontânea futura ou mantém os níveis de AMH adequados. Sendo que este último dado, somente foi extraído da análise de dois estudos (Giuseppe et al., 2007; Demeestere et al., 2013).

Por outro lado, um estudo relatou um desfecho secundário favorável: a diminuição do sangramento vaginal no grupo que usou agonista de GnRH em comparação ao controle ($p:0,024$) (Demeestere et al., 2013).

Na análise de sensibilidade, ao excluir o estudo de Waxman (Waxman et al., 1987), os resultados se mantiveram inalterados.

Já ao excluir o trabalho de Loverro (Giuseppe et al., 2007), os testes de heterogeneidade mostraram dados mais homogêneos podendo-se mudar o modelo de efeito randômico para o fixo na análise sem e com o cálculo da intenção de tratar (ITT), com mudança ou não do numerador para o desfecho FOP. Porém nenhuma forma de análise do desfecho FOP apresentou resultados a favor da intervenção, ocorrendo ainda o oposto na análise com ITT e alteração do numerador. Porém, como esta estratégia é utilizada para não superestimar resultados favoráveis, seu peso no resultado contrário não pode ser avaliado (vide “Lidando com Dados Perdidos”).

Quando excluimos o estudo de Demeestere (Demeestere et al., 2013), também não obtemos resultados a favor da intervenção e o único resultado estatisticamente significativo anteriormente, que era o aumento da taxa de gravidez no grupo controle ao se aplicar o cálculo do ITT, deixa de existir.

Assim, a análise de sensibilidade não pode determinar a fonte exata de heterogeneidade nem definiu nenhum estudo incluído como *outlier*. Isso, provavelmente, reflete a diferença existente entre populações de pacientes, tipos de tratamento e duração de *follow-ups* dentro dos próprios trabalhos.

5.2 Completude geral e Aplicabilidade da Evidência

Segundo os oncologistas, a gravidez após tratamento oncológico é um desejo que deve ser adiado por uma média de cinco anos, devido ao risco de recorrência da doença e aos danos causados pelas terapias preconizadas no tratamento do câncer (Chen et al., 2011). No entanto, nenhum dos três estudos incluídos, que reportaram taxas de gravidez, detalhou tempo decorrido do tratamento para as pacientes engravidarem nem métodos anticoncepcionais utilizados. Não houve diferença estatística entre as taxas de gravidez entre os grupos.

O fato de Waxman et al.(1987) utilizar um agonista de GnRH diferente dos outros (buserelina) e por via intranasal não afetou o resultado deste estudo, como mostrado na análise de sensibilidade realizada, diferentemente do encontrado por outro autor (Chen et al., 2011). Apesar disso, a literatura existente questiona a utilização da via intranasal, uma vez que os níveis de FSH dessas pacientes foram suprimidos inicialmente, porém não se mantiveram.

Paralelamente, Demeestere et al.(2013) utilizou altas doses de quimioterapia com transplante de medula óssea em nove pacientes, um tratamento com alta toxicidade e Loverro et al.(2007) tratou 82,8% de seus pacientes com radioterapia supradiafragmática com dose total de 2900-6300 Gy.

Enquanto os autores Loverro et al.(2007) e Waxman et al.(1987) optaram por avaliar a ausência de menstruação espontânea para definir a FOP, Demeestere et al.(2013) utilizou o FSH maior ou igual a 40 IU/L. Porém, alguns estudos mostram ainda função ovariana residual pós quimioterapia mesmo na ausência de menstruação

(Ravdin et al., 1988). Assim como os resultados de Waxman et al.(1987), nos quais a taxa de retorno da menstruação diferiu da taxa de ovulação pós tratamento. Dessa forma, o retorno menstrual pode não ser um marcador acurado de reserva ovariana (Bukman e Heineman, 2001; Azem et al., 2008).

Outro possível questionamento dentro do estudo de Loverro et al.(2007) foi a diferença de tempo no *follow-up* entre os grupos intervenção ($2,42 \pm 1,7$) e controle ($5,93 \pm 4,47$) ($p:0,0541$). Isso poderia aumentar as chances do diagnóstico da FOP no grupo controle e favorecer um possível efeito protetor do agonista, não ocorrido, porém. Poderia também aumentar a taxa de diagnóstico de retorno dos ciclos menstruais. A taxa de gravidez, por sua vez, pode ter sido favorecida no grupo controle devido ao maior tempo de *follow-up*. Apesar do $p=0,0541$, o autor o considerou estatisticamente significativo.

Waxman et al.(1987) teve o *follow-up* do grupo intervenção um pouco maior (1,8 a 2,5 *versus* 1,0 a 2,5 anos), fato que poderia modificar o efeito do agonista na FOP e superestimar na taxa de gravidez.

Quanto ao início do agonista, apenas Waxman et al.(1987) relata a supressão esperada do medicamento sobre o FSH, passando assim o efeito *flare-up* inicial para iniciar a quimioterapia. Os outros autores não documentaram essa preocupação, sendo que Demeestere et al.(2013) iniciou agonista nos controles $1,87 (\pm 0,4)$ dias antes da quimioterapia e na intervenção, $3,82 (\pm 0,8)$ dias. Três pacientes apenas, do grupo intervenção, iniciaram o agonista de GnRH 15 dias, ou mais, antes do início do tratamento. Já Loverro et al. (2007) relata que somente iniciou a intervenção assim que era diagnosticado o câncer.

Na análise de sensibilidade, excluimos os estudos um a um, refizemos as análises estatísticas e comprovamos que, mesmo com toda a heterogeneidade e fontes de viés descritas, nenhum estudo influenciou separadamente o resultado total desta metanálise.

5.3 Qualidade das Evidências

A avaliação dos estudos em relação ao risco de viés seguiu os critérios do *Handbook (Collaboration, 2011)*.

Todos os três estudos foram considerados de alto risco para viés por apresentarem pelo menos um critério avaliado também como alto risco. Veja a tabela 4 “Risco de Viés dos Estudos Incluídos”.

5.4 Potenciais Viéses no Processo de Revisão

Apesar do seguimento rigoroso ao protocolo da *Cochrane* para a seleção dos estudos, extração e análise dos dados, algumas informações importantes estavam pouco claras ou ausentes, o que pode ter resultado em viéses. Como exemplo, o mecanismo de randomização dos estudos, a análise estatística das diferenças demográficas entre os grupos, a análise de subgrupo por idade, dentre outros. Os estudos incluídos diferem quanto ao tipo, dose e via de administração do agonista de GnRH, esquema de tratamento oncológico, definição de FOP e tempo de *follow-up*.

Apesar da ausência de determinados eventos em alguns grupos, como a ocorrência de gravidez, ao realizar a correção para a célula zero os resultados obtidos nesta metanálise não se alteraram.

Outro questionamento seria o fato do cálculo do tamanho amostral inicial não ter sido realizado em dois estudos (Waxman et al., 1987; Giuseppe et al., 2007) e não ter sido atingido naquele em que foi calculado (Demeestere et al., 2013).

Por fim, a quantidade limitada de estudos incluídos no nosso trabalho impossibilitou o uso do gráfico de funil, dificultando assim a análise dos viéses de publicação.

5.5 Comparação com outros Estudos e Revisões

Pelo que foi pesquisado, esta é a primeira metanálise sobre o tratamento concomitante do agonista de GnRH em linfomas apenas com estudos controlados randomizados.

Resultados semelhantes aos nossos foram relatados previamente por Chen et al., que também não obteve aumento na taxa de gravidez ou maiores níveis de AMH no *follow-up*, mesmo incluindo outros tipos de câncer (Chen et al., 2011). Já Ben-Aharon et al. conseguiu um resultado a favor da intervenção apenas ao incluir estudos não randomizados aos RCT`s de linfomas (Ben-Aharon et al., 2010). A diminuição da falência ovariana prematura também foi descrita por Zhang et al. (Zhang et al., 2013) que se limitou a linfomas e incluiu quatro estudos não randomizados. Por sua vez, Sun et al. e Bedaiwy et al. obtiveram menores taxas de FOP utilizando somente RCT`s, porém incluindo câncer de ovário e de mama (Bedaiwy et al., 2011; Sun et al., 2014). Kim et al. descreveu diminuição da FOP, mas em análise de sub-grupo contendo apenas RCT`s não a encontrou (Kim et al., 2010). Del Mastro et al. também mostrou uma diminuição da FOP, porém não a relacionou aos pacientes com linfomas incluídos (Del Mastro et al., 2014).

Devido à essas especificações e heterogeneidade dos trabalhos, poucos resultados já existentes até o momento podem ser comparados com os que obtivemos.

Essa lacuna na literatura justificou a realização desse estudo, uma vez que, obtido os resultados positivos, a análise de subgrupo mostrava divergências negativas quanto ao tipo de malignidade (linfoma) ou tipo de estudo (RCT`s). Assim, tornou-se necessário avaliar o real efeito do agonista de GnRH em pacientes com linfoma com estudos de melhor evidência disponíveis.

6 – CONCLUSÃO

6.1 – Implicações Clínicas:

O resultado desta metanálise sugere que a adição do agonista de GnRH ao esquema quimioterápico em mulheres no menacme com linfoma não diminui a taxa de falência ovariana prematura pós tratamento. Além disso, a dosagem do hormônio antimulleriano também não se altera entre os grupos no *follow-up*, demonstrando que ambos apresentam reservas ovarianas comparáveis.

No entanto, os estudos incluídos, por serem classificados como de baixa qualidade, nos impede de aplicar os resultados na prática clínica.

Portanto, o agonista de GnRH não deve ser ainda utilizado nesses casos nem deve substituir técnicas já comprovadas de preservação da fertilidade como a vitrificação de gametas e embriões.

6.2 – Implicações Acadêmicas:

A utilização de desfechos contínuos múltiplos ao invés de dicotômicos na análise da incidência de falência ovariana prematura, cuja definição e marcadores são controversos, diminuiria a heterogeneidade entre os estudos e facilitaria o somatório dos resultados. Além disso, permitiria avaliar a queda progressiva da função ovariana e não somente o ponto final, que é a FOP.

A taxa de gravidez maior no grupo controle em alguns trabalhos incluídos, resultado inesperado, sugere que precisamos de amostras maiores e *follow-ups* mais longos para confirmar tal desfecho e sua relação com a intervenção. Maiores *follow-ups* também nos permitiria avaliar as consequências a longo prazo do tratamento oncológico como a FOP tardia (Partridge et al., 2007).

Concluindo, novos estudos de boa qualidade, controlados, randomizados, com melhor avaliação da reserva ovariana pré e pós tratamento, maior período de *follow-up*, correção para idade ou fatores confusionais e com amostras mais robustas são necessários para melhorar a força da evidência atual.

REFERÊNCIAS

ATAYA, K.; MOGHISSI, K. Chemotherapy-induced premature ovarian failure: mechanisms and prevention. **Steroids**, v. 54, n. 6, p. 607-26, Dec 1989. ISSN 0039-128X (Print) 0039-128x.

ATAYA, K. et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. **Biol Reprod**, v. 52, n. 2, p. 365-72, Feb 1995. ISSN 0006-3363 (Print) 0006-3363.

ATAYA, K. M. et al. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. **Cancer Res**, v. 45, n. 8, p. 3651-6, Aug 1985. ISSN 0008-5472 (Print) 0008-5472.

AZEM, F. et al. Assessment of ovarian reserve following ovarian tissue banking and/or GnRH-a co-treatment prior to chemotherapy in patients with Hodgkin's disease. **J Assist Reprod Genet**, v. 25, n. 11-12, p. 535-8, Nov-Dec 2008. ISSN 1058-0468 (Print) 1058-0468.

BADAWY, A. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. **Fertil Steril**, v. 91, n. 3, p. 694-7, Mar 2009. ISSN 0015-0282.

BANSAL, A. et al. Gonadotrophin releasing hormone analogues for ovarian function preservation in young females undergoing chemotherapy. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 15, n. 5, p. 2185-90, 2014. ISSN 1513-7368 (Print)1513-7368.

BEDAIWY, M. A. et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **Fertil Steril**, v. 95, n. 3, p. 906-14.e1-4, Mar 1 2011. ISSN 0015-0282.

BEHRINGER, K. et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. **J Clin Oncol**, v. 23, n. 30, p. 7555-64, Oct 20 2005. ISSN 0732-183X (Print)0732-183x.

_____. 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**, v. 21, n. 10, p. 2052-60, Oct 2010. ISSN 0923-7534.

BEN-AHARON, I. et al. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat**, v. 122, n. 3, p. 803-11, Aug 2010. ISSN 0167-6806.

BLUMENFELD, Z. Ovarian rescue/protection from chemotherapeutic agents. **J Soc Gynecol Investig**, v. 8, n. 1 Suppl Proceedings, p. S60-4, Jan-Feb 2001. ISSN 1071-5576 (Print)1071-5576.

_____. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. **Oncologist**, v. 12, n. 9, p. 1044-54, Sep 2007. ISSN 1083-7159 (Print)1083-7159.

_____. Chemotherapy and fertility. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 26, n. 3, p. 379-90, Jun 2012. ISSN 1521-6934.

BLUMENFELD, Z. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. **Fertil Steril**, v. 89, n. 1, p. 166-73, Jan 2008. ISSN 0015-0282.

_____. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. **Hum Reprod**, v. 11, n. 8, p. 1620-6, Aug 1996. ISSN 0268-1161 (Print)0268-1161.

_____. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. **Ann Oncol**, v. 13 Suppl 1, p. 138-47, 2002. ISSN 0923-7534 (Print)0923-7534.

BLUMENFELD, Z.; HAIM, N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. **Ann Med**, v. 29, n. 3, p. 199-206, Jun 1997. ISSN 0785-3890 (Print)0785-3890.

BLUMENFELD, Z. et al. Inhibin A concentrations in the sera of young women during and after chemotherapy for lymphoma: correlation with ovarian toxicity. **Am J Reprod Immunol**, v. 39, n. 1, p. 33-40, Jan 1998. ISSN 1046-7408 (Print)1046-7408.

BRUSAMOLINO, E. et al. Treatment of early-stage Hodgkin's disease with four cycles of ABVD followed by adjuvant radio-therapy: analysis of efficacy and long-term toxicity. **Haematologica**, v. 85, n. 10, p. 1032-9, Oct 2000. ISSN 0390-6078 (Print)0390-6078.

BUKMAN, A.; HEINEMAN, M. J. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. **Hum Reprod Update**, v. 7, n. 6, p. 581-90, Nov-Dec 2001. ISSN 1355-4786 (Print)1355-4786.

CASTELO-BRANCO, C. et al. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. In: (Ed.). **Fertil Steril**. United States, v.87, 2007. p.702-5. ISBN 1556-5653 (Electronic)0015-0282 (Linking).

CHEN, H. et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, p. Cd008018, 2011. ISSN 1361-6137.

CLOWSE, M. E. B. et al. Ovarian Preservation by GnRH Agonists during Chemotherapy: A Meta-Analysis. **Journal of Women's Health**, 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, v. 18, n. 3, p. 311-319, 2009. ISSN 1540-9996 1931-843X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2858300/> >.

COLLABORATION, T. C. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 Available from www.cochrane-handbook.org. 2011.

DANN, E. J. et al. Fertility and ovarian function are preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma. **Hum Reprod**, v. 20, n. 8, p. 2247-9, Aug 2005. ISSN 0268-1161 (Print)0268-1161.

DEL MASTRO, L. et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. **Cancer Treat Rev**, v. 40, n. 5, p. 675-83, Jun 2014. ISSN 0305-7372.

DEMEESTERE, I. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 7, p. 903-9, Mar 1 2013. ISSN 0732-183x.

GADDUCCI, A. et al. Fertility outcome of breast cancer and Hodgkin's lymphoma female survivors: a growing clinical challenge for gynecologists and oncologists. **Gynecol Endocrinol**, v. 29, n. 8, p. 729-34, Aug 2013. ISSN 0951-3590.

GILANI, M. M. et al. Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy. **Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology**, v. 3, n. 2, p. 79-83, 2007. ISSN 1743-7563. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-7563.2007.00089.x> >.

GIUSEPPE, L. et al. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). **Hematology**, v. 12, n. 2, p. 141-7, Apr 2007. ISSN 1024-5332.

GLODE, L. M.; ROBINSON, J.; GOULD, S. F. Protection from cyclophosphamide-induced testicular damage with an analogue of gonadotropin-releasing hormone. **Lancet**, v. 1, n. 8230, p. 1132-4, May 23 1981. ISSN 0140-6736 (Print)0140-6736.

HODGSON, D. C. et al. Fertility among female hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. **Hematol Oncol**, v. 25, n. 1, p. 11-5, Mar 2007. ISSN 0278-0232 (Print)0278-0232.

HUSER, M. et al. Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. **Hum Reprod**, v. 23, n. 4, p. 863-8, Apr 2008. ISSN 0268-1161.

KIM, S. S. et al. Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. **Clin Obstet Gynecol**, v. 53, n. 4, p. 740-52, Dec 2010. ISSN 0009-9201.

KORT, J. D. et al. Fertility issues in cancer survivorship. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 64, n. 2, p. 118-134, 2014. ISSN 1542-4863. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21205> >.

KREUSER, E. D. et al. Gonadal toxicity following cancer therapy in adults: significance, diagnosis, prevention and treatment. **Cancer Treat Rev**, v. 17, n. 2-3, p. 169-75, Sep 1990. ISSN 0305-7372 (Print)0305-7372.

KREUSER, E. D.; KLINGMULLER, D.; THIEL, E. The role of LHRH-analogues in protecting gonadal functions during chemotherapy and irradiation. **Eur Urol**, v. 23, n. 1, p. 157-63; discussion 163-4, 1993. ISSN 0302-2838 (Print)0302-2838.

KUMAR, R. et al. Cyclophosphamide and reproductive function. **Lancet**, v. 1, n. 7762, p. 1212-4, Jun 3 1972. ISSN 0140-6736 (Print)0140-6736.

LEMOS, C. N. et al. Assessment of fertility protection and ovarian reserve with GnRH antagonist in rats undergoing chemotherapy with cyclophosphamide. **Reprod Biol Endocrinol**, v. 8, p. 51, 2010. ISSN 1477-7827.

LOREN, A. W. et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 19, p. 2500-10, Jul 1 2013. ISSN 0732-183x.

MARCHESONI, D. et al. [Premature ovarian failure in patients affected by oncohematological disease]. **Minerva Ginecol**, v. 57, n. 5, p. 545-50, Oct 2005. ISSN 0026-4784 (Print)0026-4784.

MATTISON, D. R. et al. The effects of cyclophosphamide, azathioprine, and 6-mercaptopurine on oocyte and follicle number in C57BL/6N mice. **Res Commun Chem Pathol Pharmacol**, v. 31, n. 1, p. 155-61, Jan 1981. ISSN 0034-5164 (Print)0034-5164.

MEIROW, D. et al. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. **Clin Obstet Gynecol**, v. 53, n. 4, p. 727-39, Dec 2010. ISSN 0009-9201.

MILLER, J. J., 3RD; WILLIAMS, G. F.; LEISSRING, J. C. Multiple late complications of therapy with cyclophosphamide, including ovarian destruction. **Am J Med**, v. 50, n. 4, p. 530-5, Apr 1971. ISSN 0002-9343 (Print)0002-9343.

NITZSCHKE, M. et al. GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. **Arch Gynecol Obstet**, v. 282, n. 1, p. 83-8, Jul 2010. ISSN 0932-0067.

PARTRIDGE, A. et al. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. **Eur J Cancer**, v. 43, n. 11, p. 1646-53, Jul 2007. ISSN 0959-8049 (Print)0959-8049.

PECCATORI, F. A. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 24 Suppl 6, p. vi160-70, Oct 2013. ISSN 0923-7534.

PEREYRA PACHECO, B. et al. Use of GnRH analogs for functional protection of the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: a preliminary report. **Gynecol Oncol**, v. 81, n. 3, p. 391-7, Jun 2001. ISSN 0090-8258 (Print)0090-8258.

POTOLOG-NAHARI, C.; FISHMAN, A.; COHEN, I. Protection of ovarian function and fertility using a combination of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist during cancer treatment in young females. **Gynecol Endocrinol**, v. 23, n. 5, p. 290-4, May 2007. ISSN 0951-3590 (Print)0951-3590.

RAMAHI-ATAYA, A. J. et al. The effect of "activated" cyclophosphamide on rat granulosa cells in vitro. **Reprod Toxicol**, v. 2, n. 2, p. 99-103, 1988. ISSN 0890-6238 (Print)0890-6238.

RAVDIN, P. M. et al. Endocrine status of premenopausal node-positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen. **Cancer Res**, v. 48, n. 4, p. 1026-9, Feb 15 1988. ISSN 0008-5472 (Print)0008-5472.

SCHILSKY, R. L. et al. Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. **Am J Med**, v. 71, n. 4, p. 552-6, Oct 1981. ISSN 0002-9343 (Print)0002-9343.

SCHOVER, L. R. Rates of postcancer parenthood. In: (Ed.). **J Clin Oncol**. United States, v.27, 2009. p.321-2. ISBN 1527-7755 (Electronic)0732-183X (Linking).

SUN, X. et al. Protection of ovarian function by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. n. 1791-2423 (Electronic), 20140219 DCOM- 20141126 2014.

SVERRISDOTTIR, A. et al. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. n. 1573-7217 (Electronic), 20090917 DCOM-20091216

ULDALL, P. R.; KERR, D. N.; TACCHI, D. Sterility and cyclophosphamide. **Lancet**, v. 1, n. 7752, p. 693-4, Mar 25 1972. ISSN 0140-6736 (Print)0140-6736.

WARNE, G. L. et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. **N Engl J Med**, v. 289, n. 22, p. 1159-62, Nov 29 1973. ISSN 0028-4793 (Print)0028-4793.

WAXMAN, J. H. et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 19, n. 2, p. 159-62, 1987. ISSN 0344-5704 (Print)0344-5704.

WHITEHEAD, J.; TOLEDO, M. G.; STERN, C. J. A pilot study to assess the use of the gonadotrophin antagonist cetrorelix in preserving ovarian function during chemotherapy. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 51, n. 5, p. 452-4, Oct 2011. ISSN 0004-8666.

ZHANG, Y. et al. Gonadotropin-releasing hormone for preservation of ovarian function during chemotherapy in lymphoma patients of reproductive age: a summary based on 434 patients. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. e80444, 2013. ISSN 1932-6203.

ANEXOS DE PUBLICAÇÃO

Risco Alto	Agentes alquilantes (clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, clormetamina, melfalan, busulfan e procarbazona).
Risco Médio	Cisplatina, carboplatina, antraciclina, doxorubicina, docetaxel e paclitaxel.
Risco Baixo	Metotrexate, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurina, vincristina, vimblastina e bleomicina.

Tabela 1: Classificação dos Agentes Quimioterápicos

Autores/ Ano	Estudo	Participantes	Interven- ção	Follow- up	Desfechos Primários	Desfechos Secundários	Resultados	Efeitos Adversos
Demeestere 2013	RCT Multicêntrico Julho/2002 a abril/2010	129 pacientes: 18 a 45 anos Função ovariana preservada previamente Tratados com alquilantes (3 a 8 ciclos) ou altas doses de QT com transplante de medula óssea Características clínicas e demográficas semelhantes	65 pacientes receberam triptorrelina 11,25mg IM de 12/12 semanas + noretisterona <i>versus</i> 64 pacientes apenas com noretisterona	1 ano Após as perdas: Restaram 45 pacientes no grupo intervenção e 39 no grupo controle	Prevenção da FOP (FSH \geq 40 UI/L) Dosagem de FSH na inclusão dos pacientes no estudo, após 3 meses de tratamento, no fim da QT, 3, 6, 9 e 12 meses de <i>follow-up</i> (Apenas em 25 pacientes com agonista <i>versus</i> 24 controles).	Taxa de retorno da função ovariana total (FSH \leq 10 UI/L) Taxa de gravidez	FSH manteve-se mais alto no grupo controle durante QT e por até 6 meses de <i>follow-up</i> (por bloqueio do agonista) Taxa de retorno da função ovariana total (FSH \leq 10 UI/L): aproximadamente 80% (A diferença existente após a QT sumiu em 1 ano). FOP em 1 ano: 20% no grupo intervenção <i>versus</i> 19% no grupo controle (p:1,0) Níveis de estradiol durante QT e <i>follow-up</i> foram semelhantes AMH (15 pacientes com agonista x 16 controles): maior no grupo intervenção (p:0,04) Não houve correlação entre FSH <i>versus</i> idade, início do agonista ou dose de ciclofosfamida Gravidez: 2 pacientes do controle	75,5% no grupo intervenção <i>versus</i> 88,5% nos controles (p:0,024) Sangramento vaginal diminuiu durante QT no grupo intervenção
Loverro 2007	RCT Unicêntrico 1996 a 2002	29 pacientes: de 20 a 38 anos (24,3 \pm 6,6 anos) sem diferença entre os grupos. 44,8% receberam MOPP/ABVD por 6 ciclos, 44,8% ABVD por 6 ciclos, 10,3% MOPP/ABVD/ DHAP por 6 + 4 ciclos. 82,8%: radioterapia supradiafragmática	14 pacientes receberam triptorrelina 3,25 mg mensal ou 11,25 mg depot via intramuscular de 3/3meses <i>versus</i> 15 controles	Grupo intervenção 2,42 \pm 1,7 anos Grupo controle: 5,93 \pm 4,47 anos P: 0,0541	Marcadores de reserva ovariana Menstruação	---	Não houve diferença estatística na dosagem de FSH, LH, Inibina B, AMH e na contagem de folículos antrais 7 pacientes em 15 do grupo controle apresentaram amenorréia <i>versus</i> nenhuma paciente do grupo intervenção 2 pacientes do grupo controle engravidaram	---
Waxman 1987	RCT	18 pacientes Grupo intervenção (média: 28,5 anos) <i>versus</i> grupo controle (média: 25,9 anos) Todos foram tratados com até 6 ciclos de MVPP	8 pacientes com buserelina, 200 μ g, 3 vezes/dia, intranasal iniciada 1 semana antes da QT <i>versus</i> 10 controles	Grupo intervenção 1,8 a 2,5 anos Grupo controle: 1 a 2,5 anos (1 faleceu)	Manutenção dos ciclos menstruais Dosagem de progesterona na segunda fase do ciclo (para avaliar ovulação)	Dosagens hormonais durante 6 ciclos Taxa de gravidez	4 pacientes em 8 que usaram agonista e 6 em 9 controles menstruaram após QT 1 controle engravidou 2 pacientes de 8 que usaram agonista e 2 de 9 controles ovularam no <i>follow-up</i> . 17 β Estradiol permaneceu baixo em 2 pacientes de 8 tratadas com agonista .	--

Tabela 2 : Características dos Estudos Incluídos

Estudo	Razão	Estudo	Razão	Estudo	Razão
Gadducci 2013	Revisão da literatura	Blumenfeld 2007	Revisão da literatura	Blumenfeld 1998	Controle histórico
Blumenfeld 2012	Revisão da literatura	Potolog-Nahari 2007	Agonista + Antagonista	Blumenfeld 1997	Revisão da literatura
Whitehead 2011	Antagonista	Castelo-Branco 2007	Não randomizado	Blumenfeld 1996	Controle histórico
Behringer 2010	Anticoncepcional nos controles	Marchesoni 2005	Não randomizado	Kreuser 1993	Revisão da literatura
Nitzschke 2010	Caso controle	Blumenfeld 2002	Controle histórico	Kreuser 1990	Revisão da literatura
Azem 2008	Caso controle	Pereyra 2001	Controle histórico	Blumenfeld 2008	Controle histórico
Huser 2008	Controle histórico	Blumenfeld 2001	Não randomizado	Dann 2005	Não randomizado

Tabela 3: Características dos Estudos Excluídos

	Demeestere, 2013		Loverro, 2007		Waxman, 1987	
	Classifi- cação	Justificativa	Classifi- cação	Justificativa	Classifi- cação	Justificativa
Geração da sequência de alocação <i>(Random sequence generation)</i>	Baixo Risco	<i>"were randomly assigned" "A random allocation sequence was generated using simple random assignment to produce equally sized groups."</i>	Baixo Risco	<i>"all patients were randomly assigned to receive GnRH analog (GnRH-a) as co- treatment or not"</i>	Baixo Risco	<i>"randomly allocated"</i>
Sigilo da Alocação <i>(Allocation concealment)</i>	Baixo Risco	<i>"Allocation concealment was implemented using central telephone or fax systems"</i>	Risco Incerto	<i>"following a previous randomized protocol"</i>	Risco Incerto	-
Mascaramento de participantes/ pessoal <i>(Blinding of participants and personnel)</i>	Baixo Risco	Os revisores acreditam que o desfecho não foi influenciado pela falta de cegamento, pois envolveram marcadores séricos e variáveis dicotômicas bem definidas.	Baixo Risco	Os revisores acreditam que o desfecho não foi influenciado pela falta de cegamento, pois envolveram marcadores séricos e variáveis dicotômicas bem definidas.	Baixo Risco	Os revisores acreditam que o desfecho não foi influenciado pela falta de cegamento, pois envolveram marcadores séricos e variáveis dicotômicas bem definidas.
Mascaramento dos avaliadores <i>(Blinding of outcome assessment)</i>	Baixo Risco	Os revisores acreditam que o desfecho não foi influenciado pela falta de cegamento, pois envolveram marcadores séricos e variáveis dicotômicas bem definidas.	Baixo Risco	Os revisores acreditam que o desfecho não foi influenciado pela falta de cegamento, pois envolveram marcadores séricos e variáveis dicotômicas bem definidas.	Baixo Risco	Os revisores acreditam que o desfecho não foi influenciado pela falta de cegamento, pois envolveram marcadores séricos e variáveis dicotômicas bem definidas.
Dados de desfechos incompletos <i>(Incomplete outcome data)</i>	Risco Alto	<i>"For such a difference in the POF rates, a total number of 131 patients were required. With an estimated dropout rate of 20%, 157 patients would need to be randomly assigned in the study." 129 pacientes foram randomizados. Após a perda, restaram 84.</i>	Risco Alto	Não avalia tamanho amostral necessário.	Risco Alto	Não avalia tamanho amostral necessário.
Relato seletivo dos desfechos <i>(Selective reporting)</i>	Baixo Risco	-	Risco Alto	Tempo de <i>follow-up</i> dos grupos foram diferentes	Baixo Risco	-
Outras fontes de viés <i>(Other sources of bias)</i>	Baixo Risco	-	Risco Alto	Pacientes também receberam radioterapia e não explicita critério de exclusão inicial em relação à avaliação ovariana	Baixo Risco	-
Risco de viés global	Risco Alto		Risco Alto		Risco Alto	

Tabela 4 : Risco de Viés dos Estudos Incluídos