



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Aline Santiago Luiz
Ana Paula Nascimento
Anthony de Freitas de Sousa
Ashiley Lacerda Ribeiro
Bárbara Polli
Brhayan Decosta da Silva
Bruno Eduardo Lara da Silva
Camila Barcellos
Carolina Bonatto do Amarante
Carolina Zanfir Ferreira
Caroline dos Passos
Christofer Adiel Bernstein
Daniela Vargas de Souza
Danielle Mattos Pereira
Débora Milene Ferreira Alves
Diéssy dos Santos Borniger
Eduardo Rockenbach Cidade
Eduardo Stürmer da Silva
Eric do Nascimento Sutil
Felipe Brittes Rott
Felipe Jung Spielmann
Felipe Schütz
Fernanda Engel Gandolfi
Gabriel Schuch Schulz
Guilherme Fernandes Gonçalves
Guilherme Gonzaga Vaz
Gustavo Guimarães
Gustavo Hauenstein
Haniel Bispo de Souza Maranhão
Hellen Dittrich de Assis
Hilter Martin Silva Peña
Igor Ongaratto Scherer

Isabel Meneghetti Coimbra
Isabela Abreu Brinckmann
Isabela Lazzarotto
Ismael Roque Pereira
Jeovana Ceresa
Jéssica Limana
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves
Josué Faustini Centenaro
Juliana Barros Rodrigues
Julio Cesar F. Bertoloto
Kandara Caroline Borges Souto
Laércio Araújo
Laís Santos Dias Gomes
Larissa Horos Bueno
Laura Chuang
Laura Ferrarese Brum
Laura Fontana Steinmetz
Lia Grub Becker
Lucas França Viana
Lucas Uglione da Ros
Marcelo Garroni
Marcelo Henrique Machado
Maria Isabel Schreiber
Mayra Angélica de Souza Antunes
Milena Nunes Pinto
Nicole Mastella
Paola Andressa Ribas
Patrícia Gabriela Riedel
Pedro Henrique Vargas Jesus
Pedro Roberto Bandeira Garcia
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça Borges
Ricardo Horn Oliveira

Rodrigo Martins Teixeira
Rosa Maria Moreno Barbosa
Stefon Kareem de Coteau
Thiago Bastos Vasconcelos
Victor Matheus O. Marques
Vinícius Lovison
Vitória Fedrizzi Sakai
Monitores PPSM 2021/2
Ariadne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Giovanna Sandi Maroso
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker
Laura Motta Bellan
Leticia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Ana Selma Bertelli Picoloto
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Eduardo Pandolfi Passos
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
José Geraldo Lopes Ramos
Márcia Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. de Almeida Martins Costa
Solange Garcia Accetta

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Porto Alegre 2022
UFRGS

Insuficiência ovariana precoce: alternativas para manutenção da fertilidade

*Aline Santiago Luiz
Ana Paula Nascimento
Diéssy dos Santos Borniger
Maria Isabel Schreiber
Mayra Angélica de Souza Antunes
Leticia Zanutelli Fernandes
Eduardo Pandolfi Passos*

A insuficiência ovariana precoce (IOP) é descrita como uma síndrome clínica caracterizada pela cessação da atividade ovariana em mulheres na idade fértil, antes dos 40 anos, levando a menopausa precoce e consequente infertilidade. A IOP cursa com distúrbios menstruais, envolvendo oligomenorreia ou amenorreia, em geral precedidos por meses ou anos de irregularidades menstruais, diminuição de estradiol e aumento de gonadotrofinas, além da perda de folículos residuais. Estima-se que a incidência de IOP seja cerca de 1% em mulheres antes dos 40 anos e de 0,1% antes dos 30 anos, enquanto a prevalência apresenta variações em função da idade, sendo maior entre 35 e 40 anos. Além disso, de acordo com dados epidemiológicos, a ocorrência de IOP é mais alta em mulheres caucasianas, seguido por afro-americanas e hispânicas, com 15% dos casos relacionando-se a história familiar da síndrome [1,3].

Do ponto de vista folicular, a IOP pode ser classificada tendo em vista dois mecanismos, que acarretam a redução no número de folículos e a irregularidades no estímulo ao desenvolvimento folicular: depleção e disfunção. A disfunção folicular está associada, principalmente, a defeitos de sinalização, deficiência enzimática e autoimunidade, assim, tais mecanismos impedem a formação folicular normal, mesmo com a presença de folículos no ovário. A depleção, por sua vez, está fortemente

associada a condições como a síndrome de Turner e indica ausência de folículos primordiais. Os mecanismos envolvendo a depleção podem ser explicados por falhas de um conjunto inicial de folículos, destruição tóxica através de mecanismo regulatórios de migração de células germinativas, início da meiose precedente a folículos primordiais e mitose das oogônias. É válido ressaltar que apesar da divisão relacionada à presença ou ausência de folículos, alguns casos podem migrar do tipo folicular para afolicular [5].

O diagnóstico da IOP é um momento delicado e de grande atenção, especialmente envolvendo oferta de empatia e cuidado maior as pacientes. A obtenção de um histórico pessoal e familiar detalhado é fundamental para a investigação de IOP, auxiliando na determinação etiológica da síndrome [2]. Dentre as causas de IOP, destacam-se condições iatrogênicas, seguidas por idiopáticas, fatores autoimunes e genéticos [1]. A IOP é confirmada através de critérios diagnósticos elaborados pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) que incluem: amenorréia ou oligomenorréia por no mínimo quatro meses, associadas a aumento dos níveis de hormônio folículo estimulante (FSH) > 25 UI/l. As alterações de FSH devem ser medidas pelo menos duas vezes, com intervalo maior que quatro semanas [3][4]. Além disso, baixo nível sérico de hormônio antimülleriano (AMH) pode evidenciar o decréscimo da reserva ovariana, explicado pela produção exclusiva nos pequenos folículos ovarianos, associados a exames de imagem como a ultrassonografia, com presença de ovários de tamanho menor e diminuição de folículos antrais, podem indicar IOP [1].

Apesar da existência de critérios que auxiliam o diagnóstico da IOP, a confirmação da condição exige excluir diagnósticos diferenciais para a amenorreia. A gravidez é considerada o primeiro diagnóstico de exclusão a ser realizado, seguido por outras síndromes como ovário policístico, amenorreia hipotalâmica, doença hipofisária e, eventualmente, distúrbios tireoidianos. Deve-se, ainda, investigar hábitos de vida que predisõem à amenorreia, como a prática excessiva de exercícios físicos somada a baixa ingestão calórica. Algumas situações concorrem para o aparecimento de IOP, entre eles a Síndrome de Turner, e, mais recentemente, a presença de mutação do

BRCA a qual está associada a diminuição da reserva ovariana, além de endometriose grave ovariana implicando em redução do parênquima ovariano [1,2].

A menopausa precoce causada pela IOP é fator de causalidade para diversas condições como redução da densidade mineral óssea, alterações cardiovasculares e neurológicas, entre outras. Contudo, a infertilidade é considerada o principal desfecho, impactando negativamente na qualidade de vida das mulheres diagnosticadas. Ademais, embora a IOP seja uma condição clínica bem estabelecida, existem limitações envolvendo o manejo da síndrome. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo apresentar as principais alternativas, descritas na literatura, para a manutenção da fertilidade em mulheres com IOP [2,4].

Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa das evidências relacionadas à gestão da IOP. Não tentamos resumir estudos ou dados de forma sistemática. Os trabalhos foram selecionados com base em sua relevância para a discussão. Da mesma forma, não utilizamos testes estatísticos ou conceitos de significância estatística.

A busca se deu na base de dados eletrônicos de plataformas como PubMed, SciELO e Google Acadêmico. Utilizando palavras chave como: *[Primary Ovarian Insufficiency OR Premature Ovarian Failure OR Premature Ovarian Insufficiency AND Fertilization in Vitro]. [Cryopreservation OR Cryopreservation of oocytes OR Premature menopause OR Cryopreservation of Ovarian Tissue]. [Turner Syndrome OR Turner Syndrome and POI OR Cardiovascular complications in Turner syndrome OR BCRA 1 and BCRA 2 in ovarian cancer OR Mutation in BCRA 1 and BCRA 2] [Cryopreservation of ovarian tissue OR Types of treatment for IOP AND Preservation of fertility and inducers of preservation of female fertility]. Além de informações complementares dos *Guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology – [Management of women with premature ovarian insufficiency (2015) AND Female Fertility Preservation (2020)].**

Não houve delimitação de período na busca dos artigos. Foram incluídos na pesquisa artigos originais e artigos de revisão dos últimos vinte anos, da língua inglesa e portuguesa, disponíveis com texto completo, publicados em periódicos nacionais e internacionais.

Resultados

A IOP é uma situação importante na vida reprodutiva das mulheres e requer atenção especial quando há suspeita devido à queda progressiva da funcionalidade ovariana, podendo chegar a impossibilidade de recrutamento folicular. Dessa forma, essa revisão abrange as principais técnicas reprodutivas relacionadas a alternativas da manutenção da fertilidade em mulheres com IOP desde estimulação ovariana, técnicas de Fertilização In Vitro (FIV), criopreservação de embriões e oócitos até técnicas avançadas de criopreservação do tecido ovariano. Além disso, também se abordou técnicas em casos especiais de infertilidade, como a Síndrome de Turner e a mutação BRCA1 e BRCA2.

O uso de agonistas do GnRH

Os agonistas GnRH (hormônio liberador da gonadotrofina) têm sido largamente utilizados para supressão hipofisária em mulheres submetidas a estímulo ovariano controlado para ciclos de FIV. Isto acontece porque apresentam vários benefícios, tais como: redução nas taxas de cancelamento, prevenção da luteinização precoce e do surgimento de pico de LH indesejado, melhora do recrutamento folicular, recuperação de maior número de oócitos e altas taxas de gestação.

Fertilização in vitro e criopreservação de embriões:

A criopreservação de embriões é um método de reprodução assistida já bem estabelecido na FIV quando a mulher possui uma reserva ovariana residual suficiente para estimulação. Consiste, basicamente, em estimulação hormonal ovariana para o recrutamento de um número maior de oócitos e maturação destes, é necessário esperma de um doador ou do parceiro para que ocorra a união com o oócito em cultura in vitro. Os embriões formados podem ser transferidos para o útero materno ou criopreservados para uma tentativa de gestação posterior [11].

Como citado, a estimulação ovariana é requisitada em mulheres candidatas a FIV, no entanto em mulheres com IOP a resposta a estimulação ovariana costuma ser mais baixa do que o esperado, geralmente, com quatro ou menos folículos disponíveis para oócitos, resultando em poucos embriões disponíveis para criopreservação [6]. As mulheres com IOP exigem mais ciclos de FIV para alcançar um número significativo de embriões seguros para concepção e os protocolos, geralmente, indicam duas semanas de administração subcutânea diária do hormônio folículo estimulante desde o início da menstruação [7]. Um dos fatores que possuem maior relação com a taxa de sucesso da criopreservação de embriões consequente do número de oócitos obtidos é a idade materna. Um estudo recente acompanhou 137 mulheres que congelaram seus oócitos por motivos não oncológicos, o grupo foi dividido em 35 anos ou menos e mais de 35 anos, nos resultados obtidos com 10 oócitos criopreservados o grupo de mulheres mais novas obteve uma taxa cumulativa de nascidos vivos duas vezes maior (60,5%) do que o grupo de mulheres mais velhas (29,7%) [8]. Os dados confirmam a necessidade de planejar e orientar a preservação da fertilidade em mulheres jovens com diagnóstico ou suspeita de IOP [9].

Outro ponto importante é a legislação do país procedente, visto que na criopreservação os embriões podem ficar armazenados por longos períodos e a condição familiar estar sujeita a intercorrências. No Brasil, o Conselho Federal de Medicina cita que: “No momento da criopreservação, os pacientes devem manifestar sua vontade, por escrito, quanto ao destino a ser dado aos embriões criopreservados em caso de divórcio, dissolução de união estável ou falecimento de um deles ou de ambos, e se desejam doá-los.” [10]. Sendo assim, o planejamento familiar para a manutenção da fertilidade nas mulheres que optam e são candidatas a FIV e criopreservação de embriões segue sendo indicada, principalmente, nos procedimentos que utilizam oócitos e espermatozóides autólogos.

Criopreservação de oócitos

Desde o primeiro nascimento da criopreservação de oócitos há três décadas, a criopreservação de oócitos tornou-

se um componente importante do ART (Assisted Reproductive Technology). As técnicas de criopreservação evoluíram, levando a maiores taxas de sucesso e à introdução da criopreservação em clínicas de FIV em todo o mundo. Ao mesmo tempo, tem-se ocorrido um aumento na demanda de pacientes, especialmente para o chamado “congelamento de ovos” que permite às mulheres preservarem sua fertilidade antes que a mesma decaia por conta de sua idade [13].

Os ciclos de preservação da fertilidade devem ser considerados apenas em mulheres sem contra-indicações óbvias para estimulação ovariana e / ou coleta de oócitos. Riscos específicos da estimulação ovariana para preservação da fertilidade em mulheres com câncer ou doenças benignas podem estar relacionadas ao ambiente endócrino alterado e aos riscos de trombose, hemorragia e infecção que devem ser consideradas em todos os casos [14].

Criopreservação do tecido ovariano

A criopreservação de tecido ovariano é uma biotécnica de grande potencial na conservação dos gametas femininos, com a obtenção de oócitos viáveis para a posterior fertilização, ela tem sido realizada através da extração laparoscópica de parte da córtex ovariana, a qual é fragmentada em finas fatias e congelada segundo diferentes protocolos de criopreservação. Avanços no desenvolvimento de melhores protocolos de criopreservação, que visam menor agressão criogênica, vêm promovendo maior sobrevivência do patrimônio folicular do tecido a ser transplantado após o descongelamento. Outro fator de perda folicular determinante é a isquemia que ocorre após o descongelamento e durante o transplante do tecido ovariano, até que o processo de neovascularização se estabeleça e promova a reperfusão do tecido transplantado.

Ainda é considerado experimental em muitos países, sendo assim, as legislações e regulamentações variam. No entanto, recentemente, a American Society for A Medicina Reprodutiva (ASRM) sugeriu considerá-la como uma opção estabelecida para os pacientes selecionados. Pode ser oferecida como uma alternativa

para preservar a fertilidade em jovens pacientes em risco de IOP. "A aplicação clínica foi apoiada por grandes experimentações em animais na década de 1990 demonstrando a eficácia do procedimento para restaurar função ovariana e fertilidade" [12].

Casos especiais

Síndrome de Turner: é uma condição genética associada deleção parcial ou total de material genético de um dos cromossomos X a qual progride para um quadro de insuficiência ovariana precoce, ainda que existam relatos de gravidez espontânea, principalmente relacionada a situações de mosaicismo genético. Vários estudos têm comparado a situação da gestação espontânea com a gestação induzida pela doação de oócitos e pela utilização de oócitos próprios. Destas opções, a doação de oócito tem se mostrado a melhor via para a viabilidade da gestação ao apresentar uma taxa de aborto espontâneo menor, assim como para amenizar complicações maternas e neonatais [17]. Nas mulheres com diagnóstico de Turner importa informar sobre criopreservação de oócitos visando utilização do seu material em gestação futura por reprodução assistida.

Vale destacar que as alterações cardiovasculares características dessa síndrome, com destaque para as alterações na artéria aorta e válvula aórtica, são fatores determinantes na avaliação da viabilidade da gestação. Consoante estudo de revisão de literatura com 146 pacientes o risco de morte materna em gestações por doação de oócitos por dissecação aórtica pode ser superior a 2% [18], enquanto um estudo de coorte retrospectivo com 106 mulheres nórdicas demonstrou que 35% das gestações foram associadas com distúrbios hipertensivos [19]. Esses dados corroboram a extrema necessidade de uma pré-avaliação conjunta entre médico e paciente dos riscos de uma gestação no contexto individualizado da paciente, assim como do contínuo acompanhamento ao longo da gestação [20].

Mutação BRCA1 e BRCA2: pacientes portadores de mutação no gene BRCA 1 e BRCA 2 são substancialmente mais suscetíveis a câncer de mama e de ovário. Consoante uma meta análise utilizando 22 estudos e 8.139 pacientes, o risco de desenvolver

câncer de ovário aos 70 anos era de 39% em portadoras de mutação BRCA 1 e 11% para as portadoras de mutação BRCA2 [21]. A alta incidência de câncer de ovário associado a essas mutações exige tanto aconselhamento reprodutivo no que tange a compreensão do padrão de herança do gene com alta correlação com o histórico familiar de cânceres múltiplos e alternativas reprodutivas como reprodução assistida com diagnóstico pré-implantação, quanto planejamento familiar necessário em casos de salpingo-ooforectomia bilateral, histerectomia e laqueadura tubária. Importa, portanto, o aconselhamento destas pacientes no que tange ao futuro reprodutivo, e a preservação da fertilidade, pois somente a evidência de mutação nos informa sobre a perspectiva de baixa reserva ovariana.

DISCUSSÃO

Diante das fontes bibliográficas e documentais citadas no presente estudo, compreendemos que a IOP possui diversas etiologias. Fatores genéticos, como causas mais raras para IOP, decorrem de deficiências enzimáticas. A deficiência de 17 α -hidroxilase ou de 17,20-liase resulta em comprometimento da secreção de hormônios adrenais e gonadais. A galactosemia, de ocorrência muito rara, confere deficiência de uma enzima do metabolismo da galactose que, então, acumula-se em vários órgãos, incluindo os ovários, e possui efeito tóxico [4,14].

Em condições autoimunes, a destruição ovariana é outra causa potencial de IOP. O diagnóstico é de difícil confirmação, a menos que ela ocorra no contexto de uma das síndromes poliglandulares autoimunes. Estima-se que cerca de 20 a 30% das pacientes com IOP tenham uma doença autoimune concomitante. E por fim, o estado de iatrogenia que abrange: radioterapia, quimioterapia, torção ou cirurgia [4,14].

A qualidade de vida de pacientes com IOP é um tema que deve ser aprofundado. Sabe-se que essa condição se refere a uma percepção pessoal acerca de diferentes aspectos da vida. Considerar o aspecto psicológico da paciente diagnosticada, como um dos enfoques, sobretudo, em uma sociedade que associa a

maternidade à condição feminina e estigmatiza a infertilidade, é de suma importância. Além da escolha das pacientes de postergar a gestação, determinando uma correlação individual acerca do diagnóstico de IOP e a percepção de bem-estar. Esses fatores pressupõem a importância de um suporte familiar e profissional adequado para manejar a situação, tanto referente a aspectos psicológicos da paciente, como já citado, quanto ao planejamento familiar precoce.

São conferidos à mulher inúmeros direitos sexuais e reprodutivos, que enfatizam a infertilidade humana como um problema a ser compreendido e solucionado, em decorrência das múltiplas implicações para a paciente. Eles se embasam no direito básico da liberdade de escolha acerca de ter ou não filhos, assim como ter a oportunidade para viabilizar a gestação. Dessa maneira, métodos de fertilização são fundamentados por lei, quando considerados seguros para a mulher e para o feto [23].

Conclusão

A IOP é uma situação que atinge muitas mulheres, haja vista que as peculiaridades de cada mulher vão trazer para si sintomas mais leves, moderados ou graves. Assim, a preocupação se encontra em combater os desfechos da IOP, atuando diretamente sobre a preservação da fertilidade decorrente de um aconselhamento reprodutivo adequado.

Diante disso, o presente trabalho buscou analisar na literatura evidências sobre as alternativas oferecidas à mulher com IOP que pretende preservar a fertilidade. Dentre as técnicas, após estimulação do tecido ovariano, a fertilização in vitro se mostrou o método mais usual de acordo com as diretrizes internacionais, visto que essa técnica abrange a criopreservação de embriões e oócitos. A criopreservação do tecido ovariano, apesar de recente, também tem sido uma alternativa eficaz para mulheres que planejam ser mães. Além disso, para casos especiais como a Síndrome de Turner e a mutação do BRCA1 e BRCA2, condições que estão fortemente relacionadas a queda precoce da fertilidade, o aconselhamento reprodutivo é ainda

mais importante devido às opções reprodutivas autólogas se reduzirem ao passo que essas mulheres passam a depender da doação de oócitos, por exemplo.

Por fim, nossos resultados se aplicam a mulheres com diminuição da reserva ovariana precocemente, história familiar associada a IOP ou diagnóstico de patologias genéticas ou autoimunes, que cursam com IOP. Ademais, a portadora necessita ser devidamente orientada quanto à natureza e ao prognóstico da condição, assim como as possibilidades terapêuticas, visando a manutenção da qualidade de vida e ao planejamento reprodutivo sem maiores intercorrências.

Referências

1. Fenton AJ. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J -Life Health*. 10 de janeiro de 2015;6(4):147.
2. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, et al. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 1o de maio de 2021;147:53–63.
3. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, et al. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Menopause Rev Menopauzalny*. 2018;17(3):105–8.
4. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. 2016 Mar 22;31(5):926–37.
5. Assumpção CRL de. Falência ovariana precoce. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. março de 2014;58:132–43.
6. Chae-Kim JJ, Gavrilova-Jordan L. Premature Ovarian Insufficiency: Procreative Management and Preventive Strategies. *Biomedicines*. 28 de dezembro de 2018;7(1):2.
7. Dolmans M-M, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(2):266–79.
8. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril*;105(3):755-764.e8.

9. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1614676>. Massachusetts Medical Society; 2017 [citado 25 de setembro de 2021].
10. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO. RESOLUÇÃO CFM No2.294, de 27 de maio de 2021 - DOU - Imprensa Nacional [Internet]. [citado 25 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou>
11. Konc J, Kanyó K, Kriston R, Somoskői B, Cseh S. Cryopreservation of Embryos and Oocytes in Human Assisted Reproduction. *BioMed Res Int*. 23 de março de 2014;2014:e307268.
12. Anderson RA, Baird DT. The development of ovarian tissue cryopreservation in Edinburgh: Translation from a rodent model through validation in a large mammal and then into clinical practice. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):545–9.
13. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update*. 1ode junho de 2016;22(4):440–9.
14. ESHRE Guideline Female fertility preservation [Internet]. [citado 25 de setembro de 2021]. Disponível em: [https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Female fertility-preservation](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Female%20fertility%20preservation)
15. SILVA, Maria do Carmo Madeira Santos. Criopreservação de oócitos: efeito de diferentes protocolos na viabilidade pós-vitrificação. 2015. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/22588/1/ulfc116020_tm_Maria_Carmo_Silva.pdf. Acesso em: 09 set. 2021.
16. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 1ode março de 2017;23(2):139–55.
17. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril* 2011;95(8):2507–10.
18. Karnis MF. Fertility, pregnancy, and medical management of Turner syndrome in the reproductive years. *Fertil Steril*. 1ode outubro de 2012;98(4):787–91.
19. Hagman A, Loft A, Wennerholm U-B, Pinborg A, Bergh C,

Aittomäki K, et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Hum Reprod Oxf Engl.* junho de 2013;28(6):1598–609.

20. Chevalier N, Letur H, Lelannou D, Ohl J, Cornet D, Chalas-Boissonnas C, et al. Materno-Fetal Cardiovascular Complications in Turner Syndrome after Oocyte Donation: Insufficient Prepregnancy Screening and Pregnancy Follow-Up Are Associated with Poor Outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1ode fevereiro de 2011;96(2):E260–7.

21. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* maio de 2003;72(5):1117–30.

22. Rolim LB, Cruz R de SBLC, Sampaio KJA de J. Participação popular e o controle social como diretriz do SUS: uma revisão narrativa. *Saúde Em Debate.* março de 2013;37(96):139–47.

23. Resolução CFM 1957/2010. [Citado 25 de Setembro de 2021]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/v>