

Assisted reproduction with oocyte donation: indications

Procriação medicamente assistida com recurso a doação de ovócitos: indicações

Rita Figueira¹, Ana Margarida Póvoa²

Faculty of Medicine, University of Porto

Abstract

Introduction: Since the first two successful cases reported in 1984, oocyte donation has become widespread all over the world, currently being an important part of assisted reproductive technologies (ART), with numerous indications that the authors intend to address.

Methods: A total of 231 articles were identified through PubMed. A selection was made based on the language, title, abstract and relevance of the articles. 60 articles were included for this review.

Discussion: Initially, the main objective of the technique was to treat infertility in women with premature ovarian insufficiency. Over the years, the safety and success of the technique allowed the inclusion of women with advanced reproductive age, after recurrent failure in ART treatments, with recurrent pregnancy loss and with genetic disease not eligible for ART with preimplantation genetic testing, in order to avoid transmission to offspring. In some countries where the law allows it, single men or couples of men can also use this technique.

Conclusion: Currently, oocyte donation corresponds to an important and growing percentage of ART cycles worldwide, with a wide range of indications, standing out as an important component of infertility treatment, enabling motherhood and paternity in several cases where it proved impossible.

Keywords: Oocyte donation; Premature ovarian insufficiency; Advanced reproductive age.

INTRODUÇÃO

Em 1984, foram reportados os dois primeiros nascimentos de crianças concebidas com recurso a ovócitos de dadora, constituindo, assim, um marco para as técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) e para a infertilidade feminina.

O procedimento realizado em 1983, no *Queen Victoria Hospital* na Austrália, consistiu na transferência intrauterina de um embrião resultante da fertilização *in vitro* de um ovócito de dadora com espermatozóide do companheiro da recetora, numa paciente com insuficiência ovárica prematura¹.

O outro procedimento, realizado também em 1983, no *Harbor UCLA Medical Center* nos Estados Unidos da

América, foi também efetuado numa paciente com insuficiência ovárica prematura. O embrião resultou da inseminação intrauterina da dadora (IIU) com espermatozóide do companheiro da recetora, tendo sido posteriormente recuperado através de lavagens uterinas transcervicais, 5 a 7 dias após a IIU e transferido para o útero da recetora²⁻⁴.

Desde então, a doação de ovócitos generalizou-se em todo o mundo, passando a integrar as técnicas de reprodução medicamente assistida⁵.

De acordo com os dados mais recentes da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), em 2016, registaram-se 918.159 procedimentos de PMA, dos quais 73.927 com recurso a ovócitos doados (8.6%) e, dos mesmos, há registo de 22.947 partos. De destacar, em relação ao ano de 2015, o aumento de cerca de 14% do número de ciclos com recurso a ovócitos doados^{6,7}. Em Portugal, no ano de 2017, de acordo com Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA)⁸, 13% dos ciclos de PMA efetuados recorreram a ovócitos de dadora, um

1. Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

2. Department of Gynecology, Unit of Reproductive Medicine, University Hospital Center São João, Porto, Portugal. Department of Gynecology, Obstetrics and Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal. Institute for Investigation and Innovation in Health, University of Porto, Porto, Portugal.

QUADRO I. DOAÇÃO DE OVÓCITOS: INDICAÇÕES

1. Insuficiência ovárica prematura
2. Idade reprodutiva avançada
3. Falhas repetidas em técnicas de PMA
4. Abortamentos de repetição
5. Mulheres com patologia genética não elegível para PMA com teste genético pré-implantação
6. Homens solteiros e casais de homens

aumento superior a 100% em relação ao ano anterior. Estes valores retratam uma realidade cada vez mais atual, na qual a doação de ovócitos corresponde a uma percentagem crescente dos ciclos de PMA realizados, não só na Europa, como no resto do mundo⁹.

Atualmente, é o tratamento de PMA com maior taxa de sucesso. De acordo com o relatório mais recente de atividade de PMA na Europa⁷, a taxa de gravidez por transferência embrionária ronda os 50% e, de acordo com os dados da Sociedade de Reprodução Assistida nos USA (SART), a taxa de recém-nascidos vivos, em 2017, com recurso à mesma técnica, foi de 49.2%¹⁰.

Nos primórdios desta técnica, o principal objetivo era reverter a infertilidade de mulheres jovens com insuficiência ovárica prematura ou ovários cirurgicamente inacessíveis¹¹. Com o decorrer dos anos, várias indicações passaram a ser incluídas, possibilitando a maternidade a um número cada vez maior de mulheres incapazes de conceber com ovócitos autólogos¹².

Atendendo ao considerável aumento do número de procedimentos realizados com ovócitos heterólogos, bem como das indicações para o recurso a este método, os autores pretendem fazer uma revisão da literatura sobre o tema de forma abrangente.

MÉTODOS

Foi efetuada, através do *PubMed*, uma pesquisa abrangente com o intuito de identificar artigos publicados em português e/ou inglês entre 1 de janeiro de 2010 e 20 de outubro de 2020. Apenas foram utilizados como termos de pesquisa as seguintes palavras-chave: “oocyte donation”. Estavam incluídos na pesquisa todos os tipos de artigos à exceção de livros e documentos. Foram identificados um total de 231 artigos. Uma revisão inicial com base no título e no resumo foi realizada, reduzindo o número de artigos selecionados. Alguns foram excluídos por estarem escritos noutras línguas. Os res-

tantes foram recuperados e analisados na íntegra. A lista de referências dos artigos selecionados foi consultada em virtude de selecionar outros artigos potencialmente relevantes. Foram incluídos os artigos que abordavam a doação de ovócitos como opção terapêutica, mesmo que a mesma não fosse primeira linha.

Um total de 60 artigos foram selecionados para a realização desta revisão.

Foram ainda consultadas bases de dados nacionais e internacionais com dados populacionais e de PMA.

DISCUSSÃO

As principais indicações atuais para tratamentos de PMA com recurso a doação de ovócitos são: insuficiência ovárica prematura, idade reprodutiva avançada, falhas sucessivas de implantação em PMA ou má qualidade ovocitária/embrionária em múltiplos tratamentos prévios de PMA sem sucesso, abortamentos de repetição e mulheres com patologia genética não elegível para PMA com teste genético pré-implantação (PGT), de modo a evitar a transmissão à descendência¹³. (Quadro I).

Estas indicações serão seguidamente abordadas.

1. Insuficiência ovárica prematura

Esta entidade foi tendo várias terminologias ao longo dos tempos, tais como, falência ovárica prematura, disgenesia gonadal, menopausa prematura e, por consenso, foi publicada a *guideline* da ESHRE em que insuficiência ovárica prematura (IOP) foi considerada a nomenclatura mais adequada¹⁴.

Esta entidade define-se pela perda da atividade ovárica antes dos 40 anos e caracteriza-se por distúrbios menstruais (amenorreia ou oligomenorreia) com uma duração mínima de 4 meses, associados a níveis de hormona folículo-estimulante (FSH) superiores a 25 IU/L e níveis de estradiol inferiores a 50 pg/mL, em duas ocasiões com intervalo superior a quatro semanas (hipogonadismo hipergonodatrófico)^{14,15}.

A prevalência na população é de cerca de 1%¹⁶.

A IOP resulta da redução do número de folículos primordiais, fraco recrutamento folicular ou de uma apoptose folicular acelerada^{17,18}.

Cerca de 25% das mulheres com IOP podem ovular, mas apenas 5 a 10% conseguem engravidar espontaneamente^{17,18}. Estes valores sustentam a premissa de que uma conceção com ovócitos autólogos está dramaticamente comprometida nestas pacientes.

Apesar da fertilidade se encontrar prejudicada, mulheres com IOP conseguem satisfazer o desejo da maternidade, recorrendo a técnicas de PMA com ovócitos de dadoras, o tratamento de escolha e com taxas de sucesso elevadas.

A maioria dos casos de IOP é idiopática. São causas conhecidas de IOP primária: alterações cromossômicas e genéticas, doenças autoimunes e deficiências enzimáticas. São causas de IOP secundária: cirurgias (ex. ovárica), quimioterapia ou radioterapia e causas infecciosas. Algumas destas serão abordadas seguidamente.

1.1 Síndrome de Turner

A síndrome de *Turner* é uma das anomalias dos cromossomas sexuais mais comuns e caracteriza-se pela presença intacta de um dos cromossomas X e pela perda parcial ou completa do outro¹⁹⁻²¹. Cerca de 50% das mulheres identificadas com esta síndrome apresentam cariótipo 45X, havendo 15-30% de casos de mosaicos com cariótipo 45X/46XX^{21,22}. É a causa genética mais frequente de IOP.

A forma de apresentação clássica desta síndrome é a amenorreia primária. Clinicamente, esta síndrome associa-se a anomalias no crescimento, cardíacas, renais, hipertensão arterial, alterações nas enzimas hepáticas, distúrbios autoimunes, IOP primária associada a infertilidade^{20,22}, entre outros. De facto, nos fetos com síndrome de *Turner*, verifica-se, a partir das 18 semanas de gestação, uma degeneração prematura dos folículos ováricos e a substituição dos mesmos por tecido conjuntivo^{23,24,25}. Isso explica o hipogonadismo hipergonadotrófico, a falência ovárica primária e a incapacidade destas crianças desenvolverem caracteres sexuais secundários e puberdade espontânea²⁶. De salientar que nos cariótipos mosaico o número de ovócitos ao nascimento é significativamente maior comparado com o cariótipo 45X, o que poderá permitir a ocorrência de menarca e um desenvolvimento pubertário espontâneo, contudo a reserva folicular destas mulheres irá esgotar muito mais rapidamente do que a de uma mulher com um cariótipo normal, cursando também com IOP^{27,28}.

Gestações espontâneas são raramente descritas em mulheres com síndrome de *Turner* e a infertilidade atribuída à nula ou escassa reserva ovárica é praticamente norma. De facto, apenas 5-20% das mulheres apresentam sinais de puberdade espontânea^{20,29} e apenas 2-5% conseguem engravidar espontaneamente^{30,31}. Num estudo realizado por *Bernard et al*, 27 de um total de 480 mulheres com síndrome de *Turner* (5.6%) tiveram um

total de 52 gravidezes espontâneas. Neste estudo, os dois principais fatores preditivos de gravidez foram a menarca espontânea e o cariótipo mosaico³².

Dado o declínio progressivo do número de folículos, muitas destas mulheres deparam-se com IOP ainda antes de atingirem o desejo da maternidade. Nessa altura, técnicas de PMA com recurso a doação de ovócitos constituem uma opção^{19,20,24,26,33}, contudo as mesmas só serão possíveis em mulheres diagnosticadas na infância ou adolescência que realizaram terapêutica hormonal de substituição e atingiram o desenvolvimento das características sexuais secundárias e um tamanho uterino próximo do normal³⁴.

Apesar das taxas de sucesso da doação de ovócitos nestes casos, o risco de abortamento é significativamente maior em relação à restante população recetora de ovócitos doados³⁵. Uma revisão realizada com 23 mulheres portadoras de síndrome de *Turner* incorporadas num programa de doação de ovócitos reportou uma taxa de abortamentos de 44%³⁶. Associado a este risco estão também as complicações já documentadas em pacientes com síndrome de *Turner*, nomeadamente disfunção tiroideia, obesidade, diabetes e distúrbios hipertensivos, como a pré-eclâmpsia³³. Para além das anomalias cardíacas pré-existentes, estas mulheres apresentam distúrbios do tecido conjuntivo que as predispõe para a ocorrência de dissecções da artéria aorta, uma complicação frequente e muitas vezes fatal^{26,33}. Baixo peso ao nascimento, restrição do crescimento fetal e parto pré-termo têm um risco acrescido nestas gravidezes^{26,37,38}.

A gravidez na síndrome de *Turner* deixou, assim, de ser algo inatingível, contudo a mesma acarreta uma série de desafios em virtude de contornar os riscos associados, nomeadamente a morte materna que é cerca de 100-200 vezes superior nas portadoras desta patologia³⁹. É mandatária a vigilância e monitorização por uma equipa multidisciplinar antes, durante e após a gravidez com vista a que esta seja bem sucedida e se mitiguem os riscos de morbimortalidade materna.

1.2 Síndrome do X frágil

A Síndrome do X frágil é uma doença com hereditariedade ligada ao cromossoma X e resulta da mutação do gene FMR1 (do inglês, *fragile-X mental retardation*). A pré-mutação do gene FMR1, no sexo feminino, está associada a IOP. No sexo masculino, a mutação completa está associada a défice cognitivo ligeiro a moderado. Estas mulheres devem ter aconselhamento genético e podem optar por efetuar um tratamento de PMA com

PGT para evitar a transmissão da doença à descendência. Se estas mulheres apresentarem IOP ou baixa reserva ovárica, o que acarreta um mau prognóstico à técnica referida, então pode ser proposta PMA com recurso a doação de ovócitos como alternativa.

1.3 Mutação BRCA

BRCA é um gene supressor tumoral cuja mutação está associada a risco aumentado de cancro hereditário da mama e do ovário. De facto, os portadores desta mutação têm um risco de desenvolver cancro da mama de 69-72% e têm 10-30 vezes mais probabilidade de ter cancro do ovário quando comparados com não portadores. Alguns estudos mostraram que estas mutações estão diretamente associadas a IOP, outros mostraram que são os tratamentos, nomeadamente a salpingooforectomia bilateral profilática e a quimioterapia que prejudicam a fertilidade⁴⁰. O risco de transmissão à descendência da predisposição genética para cancro é de 50%, por isso pode ser proposta PMA com PGT. Se a IOP estiver presente, então a doação de ovócitos pode ser proposta como alternativa⁴⁰.

2. Idade Reprodutiva Avançada

Idade reprodutiva avançada define-se por idade superior a 40 anos. Em Portugal, de acordo com PORDATA, entre 1980 e 2019, a idade média da mãe ao nascimento do primeiro filho aumentou de 23.6 anos para 30.5 anos⁴¹, sendo evidente o adiamento da maternidade com o passar dos anos. Cada vez mais mulheres adiam a maternidade para a quarta e quinta décadas de vida⁴², principalmente nas sociedades ocidentais.

Com o aumento da idade há uma deterioração natural da capacidade reprodutiva da mulher que se deve maioritariamente à depleção progressiva do número de ovócitos presentes no ovário e à diminuição da qualidade dos mesmos⁴³. Os estudos indicam que a atresia folicular aumenta aos 37 anos de idade, havendo, nesta altura, 25.000 folículos ainda disponíveis. No início da menopausa este número reduz-se para 1.000^{44,45}. A competência dos ovócitos está comprometida, uma vez que ocorrem defeitos nas vias fisiológicas do metabolismo, na regulação epigenética, nos checkpoints do ciclo celular e aumentos nas desagregações meióticas⁴⁶, algo que expande a probabilidade de aberrações cromossómicas e meióticas e, conseqüentemente, de abortamentos. Estima-se que 20% dos ovócitos humanos sejam aneuplóides e que a taxa de aneuploidias aumente com a idade e, exponencialmente, a partir dos 30-35 anos, atingindo 80% aos 42 anos.

Associado ao impacto negativo da idade reprodutiva avançada na probabilidade de gravidez espontânea verifica-se, de igual forma, uma diminuição nas taxas de sucesso nas técnicas de PMA nestas mulheres⁴⁷. Tal acontece porque o número de ovócitos obtidos decresce com a idade e a diminuição da qualidade ovocitária associada à idade interfere com as taxas de sucesso da PMA⁴². De facto, de acordo com alguns estudos, as taxas de gravidez em mulheres acima dos 40 anos que recorrem a PMA com fertilização *in vitro* (FIV) ou a microinjeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI), ronda apenas os 10-15%⁴⁸. Nas mulheres com idade superior a 40 anos e baixa reserva ovárica, a opção de PMA com doação de ovócitos deve ser discutida como uma alternativa.

As técnicas de PMA com recurso a doação de ovócitos de mulheres mais jovens surge aqui como uma opção de tratamento capaz de transpor a infertilidade associada à idade avançada⁴⁹, oferecendo um aumento das taxas de gravidez e de nascimentos⁵⁰, bem como a diminuição da taxa de abortamentos⁴⁹, comparativamente com os controlos da mesma idade.

Em Portugal, no ano de 2017, de acordo com o CNPMA, a idade média da mulher recetora de ovócitos de dadora foi de 41.4 anos⁸.

Apesar das elevadas taxas de sucesso da doação de ovócitos permitirem a maternidade em mulheres com idades cada vez mais avançadas, as complicações associadas a uma gravidez em idade tardia não podem ser ignoradas. O risco acrescido de diabetes gestacional, doenças hipertensivas da gravidez e pré-eclâmpsia, parto pré-termo e baixo peso ao nascimento, episódios trombóticos, rotura prematura de membranas e parto por cesariana deverão ser tidos em consideração nestas gravidezes^{51,52}. Os riscos de restrição de crescimento fetal e pré-eclâmpsia estão acrescidos nas técnicas de PMA com ovócitos heterólogos comparativamente às que utilizam ovócitos autólogos ou gravidezes espontâneas⁵³.

Em Portugal, por deliberação do CNPMA, só são elegíveis para beneficiar de técnicas de PMA mulheres com idade inferior a 50 anos.

3. Falhas repetidas em técnicas de PMA

O insucesso repetido após múltiplos tratamentos de PMA pode dever-se à falha recorrente de implantação que é a incapacidade de obter uma gravidez após transferência de, pelo menos, 4 embriões de boa qualidade, num mínimo de três ciclos, numa mulher com menos de 40 anos⁵⁴. Existem outras definições possíveis para esta entidade.

Não deve ser confundida com casos de idade materna avançada ou casos de má qualidade ovocitária ou embrionária.

Tanto o embrião como o endométrio influenciam o processo de implantação. A qualidade embrionária pode ser afetada por diversos fatores, tais como a qualidade do ovócito ou do espermatozóide e fatores iatrogênicos relacionados com a técnica de PMA⁵⁵.

Nos casos em que a causa das falhas repetidas das técnicas de PMA se deve à má qualidade ovocitária ou embrionária, associada ou não à baixa reserva ovárica, a doação de gametas deve ser sugerida, nomeadamente a doação de ovócitos⁵⁵.

4. Abortamentos de repetição

Abortamento é definido como perda gestacional antes de atingida a viabilidade fetal e ocorre em cerca de 15% das gestações. Abortamentos de repetição definem-se como a ocorrência de dois ou mais abortamentos, não necessariamente consecutivos e afeta cerca de 5% dos casais que tentam conceber⁵⁶. Existem outras definições possíveis para esta entidade.

A probabilidade de ocorrência aumenta com a idade materna e com o número de abortamentos prévios. As principais causas conhecidas são as anomalias numéricas e estruturais dos cromossomas, trombofilias, anomalias uterinas, distúrbios endócrinos e imunológicos. Em cerca de 50% dos casos não é possível encontrar uma causa⁵⁷ e, nestes casos, não há evidência de nenhum tratamento efetivo que consiga aumentar a taxa de nascimentos⁵⁶.

A opção de PMA com doação de ovócitos pode ser equacionada nos casos de mulheres com abortamentos de repetição, idade avançada e baixa reserva ovárica. Esta opção assenta na permissão de que com o avançar da idade há um maior risco de anomalias cromossômicas, nomeadamente trissomias⁵⁸ e, deste modo, o uso de ovócitos de dadoras com menos de 35 anos reduziria o número gravidezes trissômicas, contribuindo para um aumento da taxa de nascimentos⁵⁶. Por outro lado, nos casos em que a mulher é portadora de uma anomalia cromossômica, idade avançada e baixa reserva ovárica, a probabilidade de sucesso de um tratamento de PMA com PGT para rearranjos cromossômicos e aneuploidias (PGT-SR-A) é baixa, devido ao número limitado de ovócitos obtidos nestas estimulações.

5. Mulheres com patologia genética não elegível para PMA com teste genético pré-implantação

Cerca de 15% dos distúrbios mitocondriais são causa-

dos por mutações no próprio DNA mitocondrial, podendo estas ocorrer *de novo* ou ser herdadas da mãe⁵⁹.

Estes distúrbios podem causar abortamentos, mortes em qualquer faixa etária ou manifestar-se como síndromes com envolvimento de um único ou de múltiplos órgãos, afetando maioritariamente aqueles com grandes necessidades energéticas.

O uso de ovócitos de dadora poderá ter, assim, um papel fulcral, impedindo a transmissão materna do defeito presente no DNA mitocondrial^{59,60}.

Nas situações em que a mulher é portadora de alteração genética com risco de transmissão à descendência e que não queira ou não seja possível efetuar PMA com PGT (tecnicamente ou devido a baixa reserva ovárica), a doação de ovócitos surge como alternativa.

6. Homens solteiros ou casais de homens

Em alguns países já é possível homens solteiros e casais de homens alcançarem a paternidade através de ovócitos de dadora e maternidade de substituição. De facto, ao longo dos últimos anos, a maternidade de substituição com recurso a ovócitos heterólogos tem aumentado, correspondendo a cerca de 50% dos casos. Este aumento deve-se à maior solicitação destas técnicas por homens solteiros e casais de homens⁶¹.

No futuro, e possivelmente como alternativa à doação de ovócitos, poderá ser possível produzir ovócitos a partir de células estaminais⁶¹⁻⁶³, algo que começa a ser conseguido em algumas espécies de mamíferos não humanos⁶¹. Esta gametogénese *in vitro* contornará a infertilidade, assegurando a reprodução com a própria genética da paciente⁶¹.

CONCLUSÃO

Atualmente, a PMA com doação de ovócitos destaca-se como uma importante componente do tratamento da infertilidade, possibilitando a maternidade e a paternidade em vários casos onde a mesma se revelava impossível, sendo cada vez maior o número de tratamentos efetuados, bem como o número de gravidezes bem sucedidas.

Enquanto que nos anos 80 e 90 esta técnica se destinava maioritariamente a mulheres com o diagnóstico de insuficiência ovárica prematura, atualmente há um largo espectro de mulheres e até homens que são igualmente incluídos. Passaram a ser alvo deste tratamento mulheres com baixa reserva ovárica e/ou má qualidade ovocitária associadas ou não a idade reprodutiva

avançada, falhas repetidas em tratamentos de PMA, abortamentos de repetição, mulheres com patologia genética não elegível para PMA com PGT, casais de homens ou homens solteiros.

No futuro, e possivelmente como alternativa à doação de ovócitos, poderá ser possível produzir ovócitos a partir de células estaminais, assegurando a reprodução com a genética da paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lutjen, P., et al., The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature*, 1984. 307(5947): p. 174-5.
- Madeira, J.L. and S.L. Crockin, Legal principles and seminal legal cases in oocyte donation. *Fertil Steril*, 2018. 110(7): p. 1209-1215.
- Buster, J.E., et al., Non-surgical transfer of in vivo fertilised donated ova to five infertile women: report of two pregnancies. *Lancet*, 1983. 2(8343): p. 223-4.
- Bustillo, M., et al., Nonsurgical ovum transfer as a treatment in infertile women. Preliminary experience. *Jama*, 1984. 251(9): p. 1171-3.
- Quaas, A.M. and G. Pennings, The current status of oocyte banks: domestic and international perspectives. *Fertil Steril*, 2018. 110(7): p. 1203-1208.
- De Geyter, C., et al., ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*, 2020. 2020(1): p. hoz038.
- Wyns, C., et al., ART in Europe, 2016: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*, 2020. 2020(3): p. hoaa032.
- CNPMA. [homepage na Internet]. Portugal. Relatório da atividade em PMA. 2020. [consultado 2021, March]; Disponível em: https://www.cnpma.org.pt/cnpma/Documents/RelatoriosAtividadeEmPma/RELATORIO_ATIVIDADE_PMA2017.pdf.
- Melnick, A.P. and Z. Rosenwaks, Oocyte donation: insights gleaned and future challenges. *Fertil Steril*, 2018. 110(6): p. 988-993.
- SART. [homepage na internet]. USA. Final National Summary Report for 2017. 2017 [consultado 2021, March]; Disponível em: https://www.sartcorsonline.com/rprtCSR_PublicMultYear.aspx#donor-fresh-egg.
- Sauer, M.V. and S.M. Kavic, Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy. *Reprod Biomed Online*, 2006. 12(2): p. 153-62.
- Kawwass, J.F., et al., Trends and outcomes for donor oocyte cycles in the United States, 2000-2010. *Jama*, 2013. 310(22): p. 2426-34.
- Recommendations for gamete and embryo donation: a committee opinion. *Fertil Steril*, 2013. 99(1): p. 47-62.e1.
- Webber, L., et al., ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 2016. 31(5): p. 926-37.
- Kovanci, E. and A.K. Schutt, Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015. 42(1): p. 153-61.
- Meczekalski, B., M. Maciejewska-Jeske, and A. Podfigurna, Reproduction in premature ovarian insufficiency patients - from latest studies to therapeutic approach. *Prz Menopauzalny*, 2018. 17(3): p. 117-119.
- Bidet, M., et al., Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(12): p. 3864-72.
- van Kasteren, Y.M. and J. Schoemaker, Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*, 1999. 5(5): p. 483-92.
- Grynberg, M., et al., Fertility preservation in Turner syndrome. *Fertil Steril*, 2016. 105(1): p. 13-9.
- Donadille, B., V. Bernard, and S. Christin-Maitre, How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2019. 181(1): p. 100-107.
- Davenport, M.L., Approach to the patient with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(4): p. 1487-95.
- Sybert, V.P. and E. McCauley, Turner's syndrome. *N Engl J Med*, 2004. 351(12): p. 1227-38.
- Cunniff, C., K.L. Jones, and K. Benirschke, Ovarian dysgenesis in individuals with chromosomal abnormalities. *Hum Genet*, 1991. 86(6): p. 552-6.
- Ye, M., et al., Progress in Fertility Preservation Strategies in Turner Syndrome. *Front Med (Lausanne)*, 2020. 7: p. 3.
- Levitsky, L.L., et al., Turner syndrome: update on biology and management across the life span. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015. 22(1): p. 65-72.
- Nwosu, E.C., A. Brockbank, and S.A. Walkinshaw, A successful pregnancy in a Turner syndrome with oocyte donation. *J Obstet Gynaecol*, 2012. 32(5): p. 419-21.
- Reindollar, R.H., Turner syndrome: contemporary thoughts and reproductive issues. *Semin Reprod Med*, 2011. 29(4): p. 342-52.
- Pasquino, A.M., et al., Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(6): p. 1810-3.
- Conway, G.S., The impact and management of Turner's syndrome in adult life. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002. 16(2): p. 243-61.
- Hadnott, T.N., et al., Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertil Steril*, 2011. 95(7): p. 2251-6.
- Hovatta, O., Pregnancies in women with Turner's syndrome. *Ann Med*, 1999. 31(2): p. 106-10.
- Bernard, V., et al., Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod*, 2016. 31(4): p. 782-8.
- Oktay, K., et al., Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016. 29(5): p. 409-416.
- Deligeorgiou, E., et al., Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome: Clinical experience and management. *J Obstet Gynaecol*, 2016. 36(4): p. 504-7.
- Bryman, I., et al., Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril*, 2011. 95(8): p. 2507-10.
- Alvaro Mercadal, B., et al., Pregnancy outcome after oocyte

donation in patients with Turner's syndrome and partial X monosomy. *Hum Reprod*, 2011. 26(8): p. 2061-8.

37. Foudila, T., V. Söderström-Anttila, and O. Hovatta, Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation. *Hum Reprod*, 1999. 14(2): p. 532-5.

38. Tarani, L., et al., Pregnancy in patients with Turner's syndrome: six new cases and review of literature. *Gynecol Endocrinol*, 1998. 12(2): p. 83-7.

39. Karnis, M.F., et al., Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril*, 2003. 80(3): p. 498-501.

40. Dinas, K.D., Fertility Counseling and Preservation for Breast Cancer Patients. *Adv Exp Med Biol*, 2020. 1252: p. 181-187.

41. PORDATA. [homepage on the Internet]. Portugal. Idade média da mãe ao nascimento do primeiro filho. [consultado 2021, March]; Disponível em: <https://www.pordata.pt/Portugal/Idade+m%C3%A9dia+da+m%C3%A3e+ao+nascimento+do+primeiro+filho>-805.

42. Seshadri, S., et al., Assisted conception in women of advanced maternal age. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020.

43. Younis, J.S., Ovarian aging: latest thoughts on assessment and management. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011. 23(6): p. 427-34.

44. Faddy, M.J. and R.G. Gosden, A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod*, 1996. 11(7): p. 1484-6.

45. Faddy, M.J., et al., Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*, 1992. 7(10): p. 1342-6.

46. Capalbo, A., et al., Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. *Hum Reprod Update*, 2017. 23(6): p. 706-722.

47. Cabry, R., et al., Management of infertility in women over 40. *Maturitas*, 2014. 78(1): p. 17-21.

48. Terriou, P., et al., [Value of an embryo score to predict implantation]. *Contracept Fertil Sex*, 1996. 24(9): p. 657-60.

49. Crawford, N.M. and A.Z. Steiner, Age-related infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015. 42(1): p. 15-25.

50. Sauer, M.V., R.J. Paulson, and R.A. Lobo, Pregnancy in women 50 or more years of age: outcomes of 22 consecutively established pregnancies from oocyte donation. *Fertil Steril*, 1995. 64(1): p. 111-5.

51. Ameratunga, D., et al., In vitro fertilisation (IVF) with donor eggs in post-menopausal women: are there differences in pregnancy outcomes in women with premature ovarian failure (POF) com-

pared with women with physiological age-related menopause? *J Assist Reprod Genet*, 2009. 26(9-10): p. 511-4.

52. Paulson, R.J., et al., Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age. *Jama*, 2002. 288(18): p. 2320-3.

53. Savasi, V.M., et al., Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update*, 2016. 22(5): p. 620-33.

54. Coughlan, C., et al., Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*, 2014. 28(1): p. 14-38.

55. Coughlan, C., What to do when good-quality embryos repeatedly fail to implant. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018. 53: p. 48-59.

56. Vissenberg, R. and M. Goddijn, Is there a role for assisted reproductive technology in recurrent miscarriage? *Semin Reprod Med*, 2011. 29(6): p. 548-56.

57. Li, T.C., et al., Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update*, 2002. 8(5): p. 463-81.

58. Hassold, T. and D. Chiu, Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet*, 1985. 70(1): p. 11-7.

59. Smeets, H.J., et al., Preventing the transmission of mitochondrial DNA disorders using prenatal or preimplantation genetic diagnosis. *Ann N Y Acad Sci*, 2015. 1350: p. 29-36.

60. Poulton, J., J. Finsterer, and P. Yu-Wai-Man, Genetic Counselling for Maternally Inherited Mitochondrial Disorders. *Mol Diagn Ther*, 2017. 21(4): p. 419-429.

61. Niederberger, C., et al., Forty years of IVF. *Fertil Steril*, 2018. 110(2): p. 185-324 e5.

62. Nicholas, C.R., et al., Instructing an embryonic stem cell-derived oocyte fate: lessons from endogenous oogenesis. *Endocrine reviews*, 2009. 30(3): p. 264-283.

63. Rasool, S. and D. Shah, The futile case of the aging ovary: is it mission impossible? A focused review. *Climacteric*, 2018. 21(1): p. 22-28.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rita Figueira.

Faculty of Medicine, University of Porto, Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal.

E-mail: rita_figueira95@hotmail.com

RECEBIDO EM: 01/04/2021

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 28/05/2021