



## COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

### Insuficiência ovariana prematura, fertilidade e gravidez

Beatriz Edla Caetano<sup>1</sup>, Aureo Favaretto Júnior<sup>1</sup>, Paula Andrea Navarro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP; <sup>2</sup> Coordenadora do Comitê de Infertilidade da SBRH.

Este “Boletim Comentado” da Sociedade Brasileira de Reprodução Humana (SBRH) apresenta, de forma prática, os principais pontos abordados no último *guideline* de Insuficiência Ovariana Prematura (IOP) elaborado em conjunto pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), CRE WHiRL (*Centre for Research Excellence in Women’s Health in Reproductive Life*), financiado pelo Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica (NHMRC) da Austrália e Sociedade Internacional de Menopausa (IMS), acerca dos aspectos reprodutivos e obstétricos da IOP (ESHRE, ASRM, CREWHIRL and IMS Guideline Group on POI, 2024). <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Premature-ovarian-insufficiency>.

Ao longo do Boletim, serão apresentadas as recomendações e os seus respectivos níveis de evidência. O nível de evidência indica a qualidade da evidência que as sustenta (qualidade muito baixa; baixa; moderada e alta). De acordo com a abordagem GRADE, as recomendações foram classificadas como “forte” ou “condicional”. Uma recomendação forte implica que a maioria dos pacientes deve receber o tratamento recomendado. Uma recomendação condicional convida os profissionais de saúde a adotarem tomada de decisão compartilhada. Os pontos de boas práticas (GPPs) fornecem recomendações para boas práticas clínicas em áreas em que faltam evidências ou oferecem orientações para a implementação de recomendações baseadas em evidências. A declaração do grupo de diretrizes apresenta conclusões sobre os dados coletados sem fornecer orientações para a prática clínica.

### INTRODUÇÃO

A insuficiência ovariana prematura é uma condição clínica caracterizada pela interrupção da função ovariana antes dos 40 anos, a qual se expressa, clinicamente, como amenorreia ou irregularidade menstrual por mais de 4-6 meses, juntamente com a confirmação bioquímica (elevação de gonadotrofinas e estradiol baixo). A prevalência não-iatrogênica da IOP varia de 1% - 3,7% a depender da população estudada (Krailo e Pike, 1983, Coulam et al., 1986, Cramer e Xu, 1996, Luborsky et al., 2003 e Golezar et al., 2019).

A interrupção da função ovariana na IOP é, não raramente, confundida com a baixa reserva ovariana. No entanto, é importante ressaltar que essas duas entidades clínicas são

distintas e exigem manejos específicos. Embora estejam no mesmo espectro, a IOP abarca desafios clínicos muito mais amplos que apenas a fertilidade, quando comparada à baixa reserva ovariana. No entanto, o enfoque deste Boletim é discutir, especificamente, sobre a perda da fertilidade, que consiste em um fator preponderante da doença.

Antes de abordar as consequências da IOP na fertilidade, é importante ressaltar a necessidade da aferição das pacientes de risco para essa condição clínica, embora mais estudos sejam necessários para definir o que configura fator de risco. O objetivo, ao identificar tal população, além de estimular a mudança do estilo de vida (cessar tabagismo, controlar o peso, ter alimentação saudável, evitar disruptores endócrinos e controlar comorbidades), é aconselhar o não retardo da gestação e/ou garantir a preservação da fertilidade por meio da criopreservação de oócitos/embriões antes que a doença se instale.

Diversos estudos descrevem as consequências da IOP na fertilidade, bem como as opções disponíveis para se alcançar gravidez nas pacientes com a doença. Esse será o escopo desta publicação, bem como complicações obstétricas relacionadas à IOP e formas de evitá-las. Além disso, também será abordada a preservação da fertilidade nas mulheres com risco aumentado de IOP.

- **FERTILIDADE E TRATAMENTOS:**

*QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS DA IOP PARA A FERTILIDADE?*

**- Chance de gravidez natural**

25% das mulheres participantes de uma análise com 358 mulheres portadoras de IOP idiopática apresentou evidência de retorno da função ovariana (2 ciclos menstruais consecutivos ou gravidez), em sua maioria dentro de 1 ano do diagnóstico. 4,8% foi diagnosticada com gestação.

Como fatores preditivos para retorno da função ovariana foram descritos os valores de marcadores de função ovariana ao diagnóstico, história familiar de IOP e amenorreia secundária. (Bidet et al, 2011)

Um estudo mais recente (Bachelot et al, 2017) demonstrou taxas similares de retorno da função ovariana (23% de 507 mulheres), sendo menores níveis de FSH ao diagnóstico e idade mais jovem os fatores preditivos identificados. A taxa de gravidez foi significativamente maior nesse grupo (15,3%) quando comparado ao grupo sem retorno da função ovariana (3,5%).

Dessa forma, mulheres com IOP devem ser informadas que o diagnóstico reduz substancialmente as chances de gravidez natural; porém, nos casos de etiologia não-cirúrgica, as pacientes devem ser informadas que o retorno da atividade ovariana pode ocorrer; devendo, dessa forma, serem aconselhadas a utilizar contraceptivo, caso desejem evitar gravidez.

***Recomendações:***

**FORTE** ⊕○○○

- 1) *Pacientes com IOP devem ser informadas que a doença reduz substancialmente as chances de gravidez natural.*

- 2) *Mulheres com IOP não-cirúrgica devem ser informadas que a retomada da função ovariana pode ocorrer e pode haver gravidez e, por isso, devem usar métodos anticoncepcionais se desejam prevenir gestação.*

#### QUAIS INTERVENÇÕES DE FERTILIDADE SÃO EFETIVAS?

##### **- Tratamentos para aumentar a taxa de gravidez natural**

Diversas medicações, incluindo corticoides, gonadotrofinas e estrogênios, foram estudadas como potenciais tratamentos para aumentar chance de gravidez.

Uma revisão de 6 estudos controlados, bem como uma revisão sistemática incluindo 2 RCTs, 2 estudos observacionais e 11 estudos intervencionais não demonstraram aumento na taxa de gravidez em pacientes com IOP em uso de terapêutica. Os 6 estudos controlados também não demonstraram aumento em ovulação (van Kasteren et al., 1999)

Estudos intervencionais mais recentes, em sua maioria sem desenho apropriado, têm estudado a ativação *in vitro* do crescimento folicular em tecido ovariano biopsiado, a administração de células-tronco mesenquimais e injeção de plasma rico em plaquetas no ovário. Até o momento, **nenhuma** dessas abordagens pode ser recomendada.



**Recomendação: FORTE**

- 1) *Pacientes com IOP devem ser informadas que **não** existem intervenções validadas que aumentem atividade ovariana e chance de concepção natural.*

##### **- Doação de oócitos:**

Considerado padrão-ouro de tratamento para pacientes que desejam gestação.

*Não há diferença na taxa de gravidez clínica, de abortamento e no número de oócitos recuperados quando se comparam ciclos de ovulação de uma parente próxima (ex.: irmã) aos de mulheres sem vínculo genético com a paciente, porém maiores taxas de cancelamento por má-resposta no grupo com consanguinidade foram evidenciadas, sugerindo possíveis etiologias genéticas/familiares para a insuficiência (Sung et al, 1997).*

**Recomendações: FORTE**



- 1) *Mulheres com IOP devem ser informadas que recepção de óvulos é um método estabelecido para gravidez após o diagnóstico firmado.*

- 2) *Mulheres com IOP não iatrogênica e que consideram técnicas de reprodução assistida usando oócitos doados pela irmã devem ser informados de que pode haver risco genético compartilhado e maior chance de cancelamento do ciclo de estimulação ovariana.*

- **PRESERVAÇÃO DE FERTILIDADE:**

*QUAIS TERAPIAS SÃO EFETIVAS PARA PRESERVAÇÃO DE FERTILIDADE E/OU PREVENÇÃO DE IOP?*

Por definição, o diagnóstico de IOP indica a perda do "pool" de folículos ovarianos; dessa forma, qualquer tratamento para preservação de fertilidade é considerado ineficaz. Contudo, a evolução variável da condição, especialmente logo após o diagnóstico, forneceria uma "janela de oportunidade" para tentativas de preservação. Não há dados disponíveis que suportem essa intervenção (Baker, 2011).

A preservação de fertilidade (congelamento de oócitos, embriões ou criopreservação de tecido ovariano) deve ser discutida em pacientes com risco de IOP, porém sem o diagnóstico firmado, nominalmente:

- . Pacientes com diagnóstico de Síndrome de Turner durante infância, adolescência e fase adulta jovem. (Lau et al, 2009; Balen et al, 2010)

- . IOP autoimune recente, com aspiração de oócitos imaturos e maturação in vitro (Grynberg et al, 2020).

- . História familiar de IOP, Síndrome do X frágil, sobreviventes de câncer na infância/adolescência (Zajicek et al, 2023).

Nessas situações de risco de IOP, muito importante entender que baixa contagem folicular ou níveis de hormônio anti-mulleriano reduzidos, por si só, não possuem direta correlação com fertilidade.

***Recomendações:***

1) *Para causas iatrogênicas de IOP, a preservação de fertilidade prévia ao tratamento pode ser ⊕⊕○○ considerada. **CONDICIONAL***

2) *O grupo de diretrizes recomenda que a preservação da fertilidade seja discutida com mulheres em risco de IOP. Na maioria das mulheres com IOP, não há oportunidade para preservação da fertilidade à medida que o conjunto de folículos se esgota. **GPP***

- **GRAVIDEZ:**

*QUAIS SÃO OS RISCOS OBSTÉTRICOS ASSOCIADOS À IOP?*

Os riscos obstétricos associados à IOP dependem da etiologia da doença, bem como se a gestação foi fruto de doação de embrião/oócitos.

#### **- IOP idiopática:**

Há dificuldade em se obter conclusões acerca dos desfechos obstétricos das gestações naturais em pacientes com IOP, visto existência de apenas relatos de caso. O risco de abortamento é provavelmente o mesmo quando comparado com mulheres com função ovariana dentro da normalidade (van Kasteren et al, 1999).

#### **- Gestação após tratamento oncológico (independentemente do diagnóstico de IOP):**

Dados de centros de registro da Escócia, Carolina do Norte, Finlândia e Noruega mostraram que mulheres sobreviventes de câncer possuem maiores taxas de hemorragia pós-parto, parto cirúrgico, parto vaginal instrumentalizado e parto prematuro. Os recém-nascidos, por sua vez, apresentaram maiores riscos de necessitarem de cuidados em CTI neonatal, porém sem apresentarem maiores taxas de morte neonatal, óbito fetal, anormalidade cromossômica ou congênita (van der Kooi, et al., 2018; Anderson et al., 2017; Madanat-Harjuoja et al., 2013, Melin et al., 2019; Fosså et al., 2005).

Uma meta-análise de estudos de coorte e registros validou os achados e descreveu maiores taxas de baixo peso ao nascer (RR 1.47; 95% CI 1.24 to 1.73) (van der Kooi et al, 2019).

- **Efeitos da quimioterapia:** Não há revisões sistemáticas acerca do efeito de diferentes esquemas de quimioterapia em gestações subsequentes.

Um estudo com 4922 nascimentos concluiu que pacientes que engravidaram com  $\geq 1$  ano do início da quimioterapia isolada ou  $\geq 2$  anos após quimioterapia associada com irradiação não apresentaram maior risco de parto pré-termo (Hartnett et al, 2018).

O uso de antracíclicos e de radioterapia mediastinal estão associados à cardiomiopatia e insuficiência cardíaca, sendo que o antracíclico pode ser cardiotoxico em qualquer dose.

- **Efeitos da radioterapia pélvica:** Os dados mais robustos acerca do efeito da radioterapia pélvica foram obtidos de estudos com exposição durante infância/adolescência.

Pacientes submetidas à radioterapia pélvica enquanto jovens apresentam maiores taxas de perda gestacional, de parto pré-termo e de baixo peso ao nascer (Critchley and Wallace, 2005), complicações essas relacionadas à redução do tamanho uterino, fibrose miometrial, lesão endometrial e de vasos uterinos (Critchley and Wallace, 2005; Teh et al., 2014; Griffiths et al., 2020).

. Irradiação ovariana ou uterina com doses  $\geq 2.5$  Gy antes da menarca aumenta significativamente o risco de óbito fetal e morte neonatal (12 vezes) (Signorello et al, 2010).

. Mudanças estruturais e funcionais no útero induzidas pela radioterapia ( $> 5$  Gy) pode afetar adversamente a implantação e aumenta risco de placenta acreta/percreta, baixo peso ao nascer, pequeno para a idade gestacional, prematuridade, mortalidade perinatal e mal posicionamento fetal.

### **- Gestação em mulheres com Síndrome de Turner (ST):**

Gestação em mulheres com Síndrome de Turner é considerada uma condição de risco, devido à morbimortalidade associada à doença.

Caso a paciente apresente gestação espontânea (geralmente em cariótipo mosaico), os riscos obstétricos e neonatais tendem a ser menores do que em gestações com oócitos doados (Hadnott et al, 2011).

O risco geral de morte associado à gestação é por volta de 1% em mulheres com ST (Bondy, 2014). Já o risco de dissecação de aorta se eleva 2-5 vezes (Hynes et al, 2020).

Prevenção para complicações graves tem apresentado resultados positivos, tal como a realização de *screening* pré-natal e monitoramento cuidadoso durante a gravidez.

### **- Gestação de oócitos doados:**

Tratamentos com oócitos doados apresentam taxas similares de gestação, de implantação e de nascido vivo quando comparados com a utilização de gametas próprios.

Contudo, uma revisão sistemática e meta-análise demonstrou maiores riscos de complicações gestacionais e neonatais como maiores taxas de disordens hipertensivas (AOR 2.11; 95% CI 1.42 - 3.15), parto cirúrgico (AOR 2.20; 95% CI 1.85 - 2.60), hemorragia pós-parto (AOR 2.40; 95% CI 1.49 - 3.88), parto pré-termo (AOR 1.75; 95% CI 1.39 - 2.20) e baixo peso ao nascer (AOR 1.53; 95% CI 1.16 - 2.01) (Storgaard et al., 2017)

O maior risco associado parece ser o de pré-eclâmpsia (PE), como demonstrado por uma revisão sistemática e meta-análise de 27 estudos (Keukens et al, 2022). Essa revisão mostrou risco de PE de 13,5-18% vs 5,9%, além de um risco de PE severa de 6,8-12% vs 3,3%. Algumas limitações dessa meta-análise são o fato de haver número maior de gestações múltiplas no grupo de oócitos doados, além de as transferências terem sido realizadas após preparo artificial do endométrio nesse grupo.

Dados recentes sugerem que a ausência de corpo lúteo em ciclos artificiais, bem como fatores como radiação pélvico-abdominal prévia, quimioterapia e deficiência de estrogênio podem explicar as maiores taxas de pré-eclâmpsia em pacientes com IOP.

### **- Outras condições:**

Há relato de caso associando o diagnóstico de IOP com maior risco de desenvolver depressão pós-parto, consequência do impacto das rápidas alterações hormonais em uma paciente com deficiência crônica de estrogênio (Shea and Wolfman, 2017). Estrogênio transdérmico pode ser administrado no pós-parto sem afetar a lactação e pode até ser benéfico.

**Recomendações: FORTE** ⊕⊕○○

- 1) *As mulheres devem ser tranquilizadas de que a gravidez natural após IOP idiopática ou após a maioria das formas de quimioterapia não apresentam qualquer efeito obstétrico ou maior risco neonatal do que na população em geral.*

- 2) *As gestações de doação de oócitos são de alto risco e devem ser manejadas em um centro obstétrico adequado. As mulheres e os seus parceiros devem ser encorajados a revelar a origem da sua gravidez aos seus obstetras.*
- 3) *As gestações que ocorrem após a radiação no útero apresentam alto risco de complicações obstétricas e devem ser tratadas de forma apropriada.*
- 4) *A gravidez em mulheres com Síndrome de Turner apresenta alto risco de complicações obstétricas e não obstétricas e deve ser tratada de forma apropriada com envolvimento de cardiologista.*

#### COMO A AVALIAÇÃO PRÉ-CONCEPCIONAL DEVERIA SER REALIZADA EM PACIENTES COM IOP?

A avaliação pré-concepcional de uma paciente com IOP deverá ser idêntica à das pacientes sem a condição, com recomendação de compensação de comorbidades pré-existent, troca de classes medicamentosas, introdução de ácido fólico, suspensão de etilismo e tabagismo, bem como adequação do Índice de Massa Corporal (IMC) e imunização.

Pacientes com Síndrome de Turner se beneficiam, além das recomendações acima, de uma avaliação cardiológica pré-concepcional, visto o maior risco de dissecção de aorta.

Pacientes que serão submetidas a tratamento com oócitos doados se beneficiam de avaliação prévia da pressão arterial sistêmica, bem como da função renal.

#### **- Investigações pré-concepcionais:**

Em pacientes com etiologia autoimune da doença, a investigação de possíveis endocrinopatias concomitantes está recomendada, especialmente com a solicitação de anticorpos adrenais e avaliação de função tireodiana.

Caso ainda não tenha sido esclarecida a etiologia da doença, importante a solicitação de cariótipo para descartar Síndrome de Turner, haja vista as complicações obstétricas associadas.

Confirmando-se o diagnóstico da Síndrome, essas pacientes devem ser avaliadas do ponto de vista cardiovascular com a realização de ecocardiograma e ressonância magnética; avaliação de pressão arterial sistêmica, da função tireoidiana, da função hepática e *screening* para diabetes. Pacientes com *aortic size index* (ASI) > 2.5cm/m<sup>2</sup> deveriam ser recomendadas a não engravidar. Esse ponto de corte se reduz para 2.0cm/m<sup>2</sup> segundo O *guideline* da ASRM (Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine., 2012). Durante a gestação, o ecocardiograma deveria ser repetido pelo menos 1 vez para pacientes de baixo risco e com maior frequência em pacientes ASI > 2cm/m<sup>2</sup>.

Em pacientes submetidas a tratamento prévio com antracíclicos, ciclofosfamidás em alta dose ou irradiação mediastinal, o ecocardiograma e a avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo estão recomendados, visto que o prognóstico apresenta piora importante caso haja sinais de disfunção cardíaca prévia à gestação. A cardiomiopatia induzida por doxorubicina foi associada a uma baixa taxa de sobrevivência em comparação com outras causas em um estudo com 1230 pacientes com cardiomiopatia, embora esses casos não estivessem relacionados à gravidez.

**Recomendações: FORTE**

- 1) *Mulheres voluntárias para doação de oócitos com suspeita de ter IOP devem ter etiologia da IOP investigada antes da doação de ⊕⊕○○ oócitos.*
- 2) *Um cardiologista deve estar envolvido no cuidado de mulheres que estão considerando engravidar que receberam antracíclicos e/ou ⊕○○○ irradiação cardíaca.*
- 3) *Triagem cardiológica abrangente e aconselhamento apropriado por parte de um especialista em medicina materno-fetal e cardiologista com experiência no manejo de mulheres com Síndrome de Turner são recomendados antes de planejar uma gravidez, especialmente se a doação de oócitos ou embriões for ⊕⊕○○ considerada.*
- 4) *Além da triagem pré-natal habitual, as mulheres com IOP devem ter sua função cardiometabólica e tireoidiana avaliada antes da gravidez. ⊕○○○*
- 5) *A gravidez em algumas mulheres pode representar um risco tão elevado que os profissionais de saúde podem considerar a gravidez por doação de oócitos uma ameaça à vida e, portanto, inadequada. ⊕○○○*

## **CONCLUSÃO**

*A Insuficiência Ovariana Prematura (IOP) é uma condição clínica que, além de impactos sistêmicos (massa óssea e saúde cardiovascular), afeta a saúde reprodutiva de forma significativa. Uma vez estabelecida, dificulta sobremaneira gestação com gametas próprios, sendo o padrão-ouro a ovodoação em caso de desejo gestacional. Portanto, faz-se fundamental identificar as pacientes com risco para IOP a fim de adotar medidas cabíveis de planejamento reprodutivo antes que a doença se instale. Outro ponto fundamental é compreender os riscos materno-fetais relacionados à IOP e a necessidade de avaliação pré-concepcional diferenciada dessas pacientes, levando em consideração a etiologia. Dessa forma, ratifica-se que a Insuficiência Ovariana Prematura é uma entidade clínica complexa, que exige aconselhamentos e cuidados específicos, tanto no que tange à saúde global, como no que diz respeito à saúde reprodutiva. Espera-se que, com este boletim, consiga-se resumir os principais aspectos reprodutivos e obstétricos relacionados à IOP, fornecendo um material prático em língua portuguesa para consulta.*

## **BIBLIOGRAFIA:**

- Anderson C, Engel SM, Mersereau JE, Black KZ, Wood WA, Anders CK, Nichols HB. Birth Outcomes Among Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. *JAMA oncology* 2017;3: 1078-1084.
- Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulong J, Leban M, Golmard JL, Polak M, Touraine P. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clinical endocrinology* 2017;86: 223-228.
- Baker V. Life plans and family-building options for women with primary ovarian insufficiency. *Seminars in reproductive medicine* 2011;29: 362-372.

- Balen AH, Harris SE, Chambers EL, Picton HM. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2010;117: 238-242.
- Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Golmard JL, Gricourt S, Dulong J, Coussieu C, Badachi Y, Touraine P. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011;96:3864-3872.
- Bondy C. Pregnancy and cardiovascular risk for women with Turner syndrome. *Women's health (London, England)* 2014;10: 469- 476.
- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstetrics and gynecology* 1986;67: 604-606.
- Cramer DW, Xu H. Predicting age at menopause. *Maturitas* 1996;23: 319-326.
- Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2005: 64-68.
- Fosså SD, Magelssen H, Melve K, Jacobsen AB, Langmark F, Skjaerven R. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2005: 77-82
- Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2019;22: 403-411.
- Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? *Human reproduction update* 2020;26: 161-173.
- Grynberg M, Jacquesson L, Sifer C. In vitro maturation of oocytes for preserving fertility in autoimmune premature ovarian insufficiency. *Fertility and sterility* 2020;114: 848-853.
- Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: the U.S. National Institutes of Health experience. *Fertility and sterility* 2011;95: 2251-2256
- Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, Howards PP. Pregnancy after cancer: Does timing of conception affect infant health? *Cancer* 2018;124: 4401-4407.
- Hynes JS, Kuller JA, Goldstein SA, Ward CC, Muasher SJ. Increased Risk of Aortic Dissection Associated With Pregnancy in Women With Turner Syndrome: A Systematic Review. *Obstetrical & gynecological survey* 2020;75: 566-575.
- Keukens A, van Wely M, van der Meulen C, Mochtar MH. Pre-eclampsia in pregnancies resulting from oocyte donation, natural conception or IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2022;37: 586-599.
- Krailo MD, Pike MC. Estimation of the distribution of age at natural menopause from prevalence data. *American journal of epidemiology* 1983;117: 356-361
- Lau NM, Huang JY, MacDonald S, Elizur S, Gidoni Y, Holzer H, Chian RC, Tulandi T, Tan SL. Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. *Reproductive biomedicine online* 2009;18: 290-295.
- Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Human reproduction (Oxford, England)* 2003;18: 199-206.
- Madanat-Harjuoja LM, Lähteenmäki PM, Dyba T, Gissler M, Boice JD, Jr., Malila N. Stillbirth, early death and neonatal morbidity among offspring of female cancer survivors. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2013;52: 1152-1159.

- Melin J, Heinävaara S, Malila N, Tiitinen A, Gissler M, Madanat-Harjuoja L. Risk factors for preterm delivery among early onset cancer survivors: A Finnish register-based study. *International journal of cancer* 2019;144: 1954-1961.
- Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, Gravholt CH, Kalantaridou S, Kallen A, Kim KQ, Misrahi M, Mousa A, Nappi RE, Rocca WA, Ruan X, Teede H, Vermeulen N, Vogt E, Vincent AJ; ESHRE, ASRM, CREWHIRL, and IMS Guideline Group on POI. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open*. 2024 Dec 9;2024(4):hoae065.
- Practice Committee of American Society For Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. *Fertility and sterility* 2012;97: 282-284.
- Shea AK, Wolfman W. The role of hormone therapy in the management of severe postpartum depression in patients with Turner syndrome. *Menopause* 2017;24: 1309-1312.
- Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, Munro HM, Stovall M, Weathers RE, Mertens AC, Whitton JA, Robison LL, Boice JD, Jr. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;376: 624-630.
- Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, Aittomaki K, Oldereid N, Forman J, Pinborg A. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2017;124: 561-572.
- Sung L, Bustillo M, Mukherjee T, Booth G, Karstaedt A, Copperman AB. Sisters of women with premature ovarian failure may not be ideal ovum donors. *Fertility and sterility* 1997;67: 912-916.
- Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *BioMed research international* 2014;2014: 482968.
- van der Kooi ALF, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA. Perinatal risks in female cancer survivors: A population-based analysis. *PloS one* 2018;13: e0202805.
- van der Kooi ALF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2019;111: 126-137.
- van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Human reproduction (Oxford, England)* 1999;14: 2455-2459.
- van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Human reproduction update* 1999;5: 483-492.
- Zajicek M, Volodarsky-Perel A, Shai D, Dick-Necula D, Raanani H, Gruber N, Karplus G, Kassif E, Weisz B, Meirow D. Evaluation of ovarian reserve in young females with non-iatrogenic ovarian insufficiency to establish criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Reproductive biomedicine online* 2023;47: 102-109.