



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/2

Adriani Oliveira Galão
Edison Capp
organizadores

Alunos

Adolfo Moraes de Souza
Afonso Henrique Cover Soares
André Luiz Vicente Ritta
André Tavares Porto Alegre
Augusto Colferai Marcon
Augusto Reginatto
Aurélio Alexander P. Ribeiro
Bernardo Dama
Bruno Vernochi Conceição
Carolina Sayuri Arashiro
Caroline Souza
Cláudia Griebler Félix
Diego Anastacio da Silva
Diego Pires de Moura
Eduardo Brittes Rott
Ezequiel Tavares dos Reis
Fernanda Detoni
Gabriela Patulé Vieira
Guilherme Carvalho Serena
Isabella Cardia Lorenzoni
Isadora C. de Melo Abrahão

Isadora Didio
Johannes T. Braatz Wildner
Júlia Razera Oro
Lara Angi Souza
Laura Kersting
Leonardo André S. Loebens
Lucas Teixeira
Luís Gustavo Sampaio
Maria Eduarda R. de Souza
Maria Fernanda J. de Oliveira
Maria Gabriela VergaArriero
Michel de Azeredo Azevedo
Nathália Zarichta
Pedro Manzke Glänzel
Piettra Gontijo Salvati Targa
Rogério Bender Júnior
Santiago Diefenthaler
Sophia Pedroso Kaminski
Vinícius da Silva Gregory
Willian Elias Dias de Oliveira
Zilma Rosa da Silva

Monitores

Felipe Jung Spielmann
Jeovana Ceresa
Jordy Guimarães Costa
Nicole Mastella
Roberta Moschetta

Professores

Adriani Oliveira Galão
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
João Sabino da Cunha Filho
José Geraldo Lopes Ramos
Suzana Arenhart Pessini
Ana Selma Picoloto
Maria Lúcia R. Oppermann
Roberta Moschetta
Sérgio H.A. Martins Costa

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

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/2

Porto Alegre 2023
UFRGS

U58p Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2026/2 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Adriani Oliveira Galão e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2023.

184p.

ISBN: 978-65-00-83521-2

E-Book: 978-65-00-83522-9

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Galão, Adriani Oliveira, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

FAMED – UFRGS

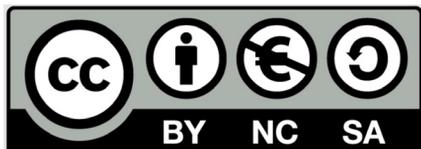
Rua Ramiro Barcelos, 2400/4º andar

CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Imagens da capa: www.pexels.com por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyan Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

Adequação e procedência das citações e das ilustrações, considerações e conceitos contidos nos textos são de responsabilidade dos autores.



ESTE LIVRO ESTÁ LICENCIADO SOB UMA
LICENÇA CREATIVE COMMONS
CC BY-NC-SA 4.0

Esta licença permite que outros distribuam,
remixem, adaptem e criem a partir deste trabalho,
exceto para fins comerciais, desde que lhe
atribuam o devido crédito pela criação original.

Envelhecimento e fertilidade feminina: o que é preciso divulgar

*Caroline Souza
Fernanda Detoni
Isadora Didio
Lucas Teixeira
Jeovana Ceresa
Helena von Eye Corleta*

A fertilidade é a capacidade de estabelecer uma gravidez clínica, definida mediante visualização de um ou mais sacos gestacionais através da ultrassonografia ou por sinais clínicos (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2017). A partir de 1960, com os anticoncepcionais, o comportamento reprodutivo da população mundial mudou (TE VELDE, 2002). Houve uma quebra do vínculo entre sexualidade e reprodução, permitindo a escolha consciente de não ter filhos, aumentando a opção de engravidar tardiamente (Figura 1) e diminuindo o número de filhos por casal. O resultado foi o declínio da fertilidade relacionado à idade materna.

Taxa global de fecundidade (nascidos vivos por mulher)

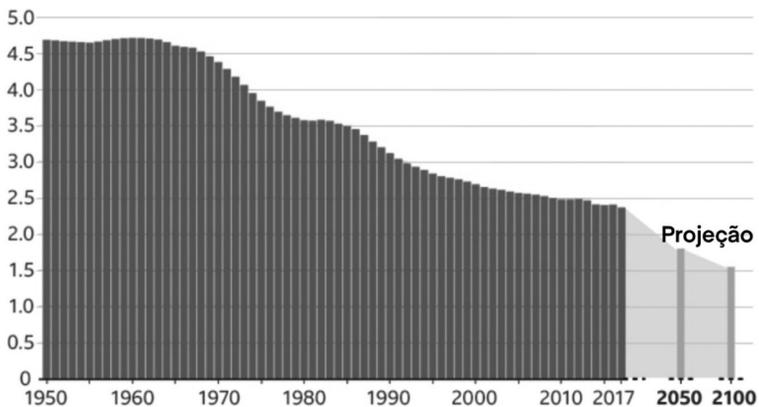


Figura 1 - Redução na taxa global de fecundidade de 1950-2017 (Adaptado de VOLLSET *et al.*, 2020).

Inicialmente os contraceptivos e depois a disseminação das tecnologias de reprodução assistida, geraram a impressão de que é possível manipular a fertilidade em qualquer fase da vida da mulher. Entretanto, a retomada da fertilidade possui desdobramentos tornando o tema complexo e repleto de informações que confundem a população e que precisam ser melhor exploradas.

O surgimento das técnicas de preservação de fertilidade abriu um leque de oportunidades reprodutivas em situações previamente improváveis (VAN STEIRTEGHEM *et al.*, 2002). Entretanto, estas têm falhas e apresentam riscos para o binômio mãe/bebê(s), principalmente quando a idade materna é avançada, o que implica em prudência tanto na indicação dessas técnicas e como na comunicação com a família (COUSINEAU; DOMAR, 2007; DOMAR *et al.*, 1992; PFEIFER *et al.*, 2017; WALLACH; MAHLSTEDT, 1985).

Essa noção de que a fertilidade poderia ser pausada com o uso de contraceptivos e depois recuperada tem sido um problema na prática clínica, visto que a noção de queda de fertilidade com o envelhecimento não é compreendida de maneira correta, o que pode trazer prejuízos para as mulheres que retardam voluntariamente a gestação para uma idade avançada (COUSINEAU; DOMAR, 2007). A infertilidade atinge em torno de 10% dos casais e este número aumenta significativamente com a idade (NEGRIS *et al.*, 2021) prejudicando a conquista da maternidade e a satisfação pessoal.

Os detalhes da fertilidade relacionada ao envelhecimento são pouco discutidos. A decisão de adiar a gravidez, por sua vez, é mal informada, já que muitas mulheres não têm entendimento do importante declínio da fertilidade conforme a idade (GOSSETT *et al.*, 2013), deparando-se cada vez mais com a infertilidade não intencional (KEARNEY; WHITE, 2016). Esta revisão de literatura tem como objetivo abordar de maneira crítica as informações acerca do impacto da idade na fertilidade, a fim de trazer um panorama desse assunto na realidade brasileira e mundial, bem como aumentar o debate e a produção de conhecimento nessa área.

Envelhecimento e queda na fertilidade

O envelhecimento reprodutivo feminino está associado ao padrão individual de atresia e depleção oocitária e à integridade funcional e genética dos oócitos (EBBIARY; LENTON; COOKE, 1994), explicando a queda importante da fertilidade com o avanço da idade (TE VELDE, 2002). O ovário dispõe, desde a vida fetal, de uma cota vitalícia e não renovável de folículos que atenderão a demanda reprodutiva da mulher ao longo de sua vida. Entretanto, esse estoque começa a diminuir tão logo o processo de atresia se estabelece (COMMITTEE OPINION NO.589, 2014) (Figura 2). Assim, ao início da puberdade, apenas 300.000 folículos estão disponíveis, os quais são perdidos sucessivamente, mesmo durante períodos em que não há ovulação (uso de contraceptivos orais, gravidez, amamentação). A diminuição do número de folículos ocorre de forma significativa a partir dos 30 anos, exponencial a partir dos 37 anos, e atingindo um número crítico no climatério pré-menopausa. Por fim, a menopausa, última menstruação, marca a falência ovariana (ausência de folículos funcionantes) (FADDY et al., 1992).

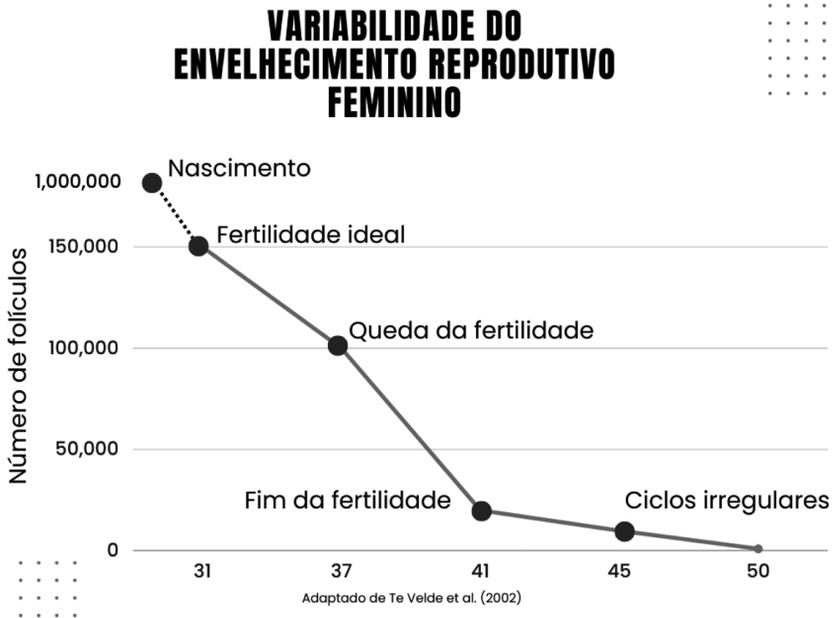


Figura 2 - Redução no número de folículos ovarianos conforme a idade da mulher, iniciando ao nascimento e finalizando na menopausa. A fertilidade termina em torno de 10 anos antes da menopausa (Adaptado de TE VELDE, 2002).

A integridade funcional e genética dos oócitos é impactada fortemente com o avançar da idade materna. Estudos demonstram que as aneuploidias cromossômicas são responsáveis por 96% das perdas gestacionais precoces aos 40 anos e por 30% aos 20 anos (TE VELDE, 2002). Isso se deve a não-disjunção meiótica, que origina embriões aneuploides. A recombinação ocorre em oócitos fetais, enquanto a segregação cromossômica ocorre no momento da ovulação, décadas depois (CAPALBO *et al.*, 2017). Portanto, erros de não disjunção cromossômica aumentam significativamente com a idade materna e, por isso, em mulheres próximas aos 40 anos de idade, são altas as taxas de infertilidade e de abortamento, 6 a 8 vezes maior, visto que a maioria dos embriões é cromossomicamente anormal (CAROTHERS *et al.*, 1978; HASSOLD; CHIU, 1985; HOLMGREN *et al.*, 1991). Esse fenômeno explica porque a fertilidade cessa cerca de 10 anos antes do início da menopausa, mesmo que ainda exista ovulação e menstruação cíclica.

Riscos associados a gravidez em idades avançadas

Alterações cromossômicas

A não disjunção meiótica é consequência do envelhecimento, foi demonstrado que a composição cromossômica de blastômeros individuais de embriões de mulheres mais velhas tem alta frequência de mosaïcismo cromossômico. Há mais de 50 anos, sabe-se que gestações em idade avançada estão atreladas ao aumento da incidência da Síndrome de Down (SD) (GAULDEN, 1992). Por meio de marcadores polimórficos de DNA foi possível demonstrar que 90-95% dos pacientes com SD receberam o cromossomo extra da mãe (SHERMAN *et al.*, 1991; TURKOVIĆ; SVOBODA-BEUSAN, 1991) O número de nascidos vivos com a trissomia 21 é, todavia, apenas uma presumida parcela da concepção, já que cerca de 80% dos embriões com essa alteração são abortados espontaneamente (TE VELDE, 2002). A análise de restos embrionários de abortos espontâneos demonstrou trissomias de todos os cromossomos em frequências variadas, sendo entre os nascidos vivos a trissomia do cromossomo 21, 13 e 18 as mais prevalentes (BOUÉ; BOUÉ; GROPP, 1985).

Doenças maternas associadas à gestação em idade avançada

A gravidez em idade avançada está relacionada com maior morbidade e mortalidade, independente da paridade. Diabetes mellitus gestacional (DMG), doenças hipertensivas da gestação, gravidez ectópica e nascimento pré-termo são especialmente impactadas pela idade materna. O risco relativo de DMG em mulheres de > 40 anos é quase 3 vezes maior comparado a mulheres com < 35 anos (CHIH *et al.*, 2021; KAWWASS; BADELL, 2018). O uso de TRA associado à idade é fator de risco independente para nascimento pré-termo, pré-eclâmpsia e gravidez ectópica. Além disso, foi estabelecido relação direta com crescimento intrauterino restrito (BAYRAMPOUR *et al.*, 2012; FREIRE; TEDOLDI, 2009; LEAN *et al.*, 2017; MACK; TOMICH, 2017; ODIBO *et al.*, 2006).

Reprodução assistida de alta complexidade em idade avançada

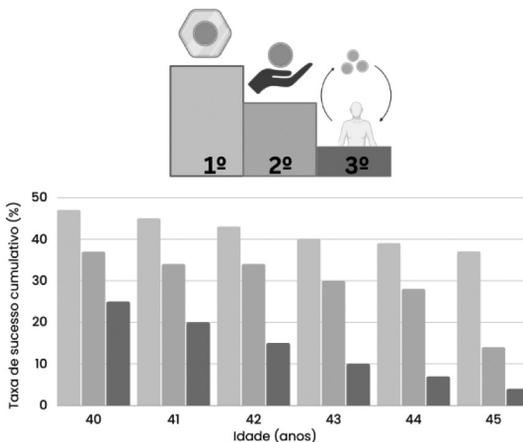
As pacientes em idade avançada muitas vezes buscam nas Técnicas de Reprodução Assistida (TRA) para tratamento de infertilidade- fertilização in vitro (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) - e para preservação da fertilidade (congelamento de óvulos) (FRITZ; JINDAL, 2018). No entanto, a FIV e a ICSI são incapazes de compensar o declínio da fertilidade que acontece com o avançar da idade. Na figura 3, estimativas da taxa de nascidos vivos após 2 procedimentos de fertilização in vitro - com óvulos próprios à fresco, criopreservados aos 32 anos (congelamento social) e provenientes de ovodoação - em mulheres a partir dos 40 anos. Observa-se taxas de nascidos vivos em procedimentos com óvulos frescos progressiva e significativamente mais baixas, chegando a menos de 3% aos 45 anos, com óvulos frescos, casos de congelamento social mantém a maior taxa de nascimentos, na utilização de óvulos doados também se observa uma diferença significativa de nascimentos (FREIRE; TEDOLDI, 2009). As anormalidades cromossômicas (não disjunções e aneuploidias) são os principais responsáveis pelos resultados insignificantes destas técnicas associadas à idade materna, (LEE; ZHANG, 2022; WELLS; LEVY, 2003). Já a criopreservação de óvulos, preferencialmente até os 35 anos, para posterior utilização possibilita taxas de gestação compatíveis com as obtidas na faixa etária em que os óvulos foram preservados. As

técnicas de reprodução assistida tornam possível a gestação com óvulos doados de pacientes jovens (a fresco ou criopreservados), onde a mulher abdica de sua carga genética. Esta é frequentemente a única opção daquela mulher que retardou demais a gestação e não preservou seus próprios gametas (Figura 3). (GAMEIRO *et al.*, 2012; NEGRIS *et al.*, 2021).

O sucesso das Técnicas de Reprodução Assistida não é inequívoco - o risco em relação à morbidade materna é quase cinco vezes maior em mulheres que realizaram TRA (HAS gestacional, diabetes gestacional e prematuridade), principalmente com a utilização de óvulos doados. Além disso, gestações por FIV apresentam maiores taxas de nascimento prematuro e gemelaridade (CAVORETTO *et al.*, 2018; SABR *et al.*, 2022). Então, mesmo que seja possível realizar TRA em idade avançada, esse processo envolve riscos que devem ser discutidos com a paciente (ISIKOGLU *et al.*, 2021; SUN *et al.*, 2023; VAN STEIRTEGHEM *et al.*, 2002; XUE *et al.*, 2022).

Teste genético pré-implantação para aneuploidia

SUCESSO CUMULATIVO DE TÉCNICAS DE TRA



- óvulos criopreservados
- óvulos doados
- óvulos próprios

Adaptado de Zhang *et al.* (2022)

Figura 3 - Taxa cumulativa de nascimento após 2 procedimentos de de ART conforme a idade materna. Congelamento social aos 32 anos () e com óvulos doados (). ART com óvulos próprios, doação de óvulos (). Adaptado de ZHANG *et al.* (2022).

A biópsia embrionária foi inicialmente introduzida no final dos anos 1980 visando o diagnóstico genético pré-implantação (PGT-M) (SCIORIO; TRAMONTANO; CATT, 2020)) em embriões de casais com condições genéticas transmissíveis como hemofilia, fibrose cística, doença de Huntington, neurofibromatose - doenças monogênicas raras (DE RYCKE; BERCKMOES, 2020). Posteriormente o teste foi ampliado para identificar embriões aneuploides (PGT-A) (quando existe falta ou excesso de cromossomos) com o objetivo de melhorar as taxas de implantação por transferência e diminuir o tempo para obtenção da gravidez em um ciclo de fertilização in vitro (GLEICHER; PATRIZIO; BRIVANLOU, 2021). O envelhecimento causa um aumento inerente de trissomias, muitas delas não compatíveis com a vida, estando relacionado com abortamentos frequentes na maternidade tardia (HASSOLD; CHIU, 1985). O PGT-A não reverte essa taxa de trissomias e abortamentos, que aumentam de 6 a 8 vezes em mulheres acima de 40 anos (MASTENBROEK et al., 2011, 2007; ORVIETO; GLEICHER, 2016).

Em estudos randomizados, a FIV convencional oferece

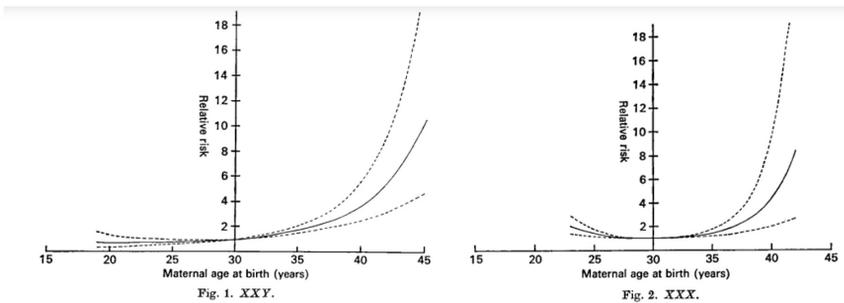


Figura 4 - Aumento significativo de aneuploidias relacionado com o aumento da idade materna. Adaptado de CAROTHERS et al. (1978).

uma taxa cumulativa de nascidos vivos não inferior àquela com realização de PGT-A (YAN et al., 2021). Outros estudos demonstrando melhores resultados clínicos de FIV após PGT-A consideraram a taxa de gestação por transferência de embriões e não por ciclo iniciado (intenção de tratar), gerando importante viés (GLEICHER et al., 2022).

O PGT-A pode apresentar resultados falso-positivo, devido

a existência de mosaicismos embrionários no estágio de blastocisto (GLEICHER *et al.*, 2022), provavelmente porque são biopsiadas células do trofoblasto (parte do blastocisto que originará a placenta), que pode não representar totalmente a composição genética da massa celular interna, precursora do embrião. Outro aspecto controverso é que as divisões celulares subsequentes do blastocisto poderiam eliminar uma linha celular geneticamente anormal (BOLTON *et al.*, 2016; SINGLA *et al.*, 2020). Em todo o mundo existem relatos de transferência de embriões mosaicos e mesmo aneuploides que resultaram no nascimento de bebês saudáveis (GRECO; MINASI; FIORENTINO, 2015). Ou seja, embriões descartados por indicação do PGT-A têm potencial de chegar a termo (GLEICHER *et al.*, 2022).

Mesmo que ensaios clínicos randomizados recentes não demonstrem maiores taxas de gestação após PGT-A por ciclo de fertilização *in vitro* o iniciado e que as sociedades de reprodução humana tenham posição contrária a utilização indiscriminada da técnica (KLUGMAN; ROLLENE, 2020), o PGT-A é realizado em mais de 50% dos ciclos nos EUA. Masterbroeck e colegas (2021) afirmam que na medicina o viés econômico às vezes pode ser contraditório ao imperativo ético da inovação responsável. Exemplo desta afirmação ocorre nos EUA, onde o custo adicionado pelo PGT-A a cada ciclo de fertilização assistida é de aproximadamente US\$ 5.000, o qual não é coberto pelas seguradoras de saúde. (MASTENBROEK; DE WERT; ADASHI, 2021). O PGT-A ainda é considerado um procedimento experimental (GLEICHER *et al.*, 2022).

Doação de óvulos

A doação de óvulos é uma possibilidade de gestação para mulheres em idade avançada, muitas vezes a única. Este procedimento tem o benefício de usar o oócito de uma doadora jovem, aumentando as taxas de gestação, diminuindo o risco de abortamento e de aneuploidias. No Brasil, é permitida a doação de gametas de forma anônima e não comercial, bem como a doação entre familiares de até quarto grau (Resolução CFM nº 2.320/2022 (Publicada no D.O.U. de 20 de setembro de 2022, Seção I, pg.107). Nos Estados Unidos e em alguns países da Europa, a doação anônima de oócitos, a partir da maioridade legal, é permitida, inclusive com remuneração da doadora. A criação de bancos de óvulos, a partir de 2005, impulsionou essa

prática. Nesse sentido, a doação de óvulos oferece maiores taxas de gestação para mulheres que desejam engravidar em idade avançada, no entanto, pouco acessível (BALKENENDE *et al.*, 2016; LEE; ZHANG, 2022; MAXWELL; CHOLST; ROSENWAKS, 2008; MELNICK; ROSENWAKS, 2018; RESNIK, 1998).

Congelamento de óvulos

A criopreservação permite que oócitos sejam coletados em idade jovem e preservados para potencial uso futuro (LEE; ZHANG, 2022) denominado congelamento social. As taxas de fertilização, de clivagem embrionária, de formação de embriões de alta qualidade e de gestação são semelhantes quando se realiza fertilização *in vitro* com óvulos frescos ou criopreservados < 35 anos (COBO; DIAZ, 2011). Também a saúde dos lactentes e a evolução obstétrica das gestações concebidas utilizando vitrificação são semelhantes às de crianças concebidas com oócitos a fresco (COBO *et al.*, 2014). Em uma modelagem de custo eficiência do congelamento de oócitos, a taxa de eficiência com a estratégia de congelamento de oócitos aos 35 anos para engravidar aos 40 anos foi maior do que tentar gravidez espontânea e/ou ciclos de fertilização *in vitro* aos 40 anos de idade (VAN LOENDERSLOOT *et al.*, 2011).

Estudos preveem que mulheres de 34, 37 ou 42 anos teriam cada uma com 20 oócitos maduros congelados, probabilidades de pelo menos um nascido vivo de 90, 75 e 37%, respectivamente (Figura 4). Sendo assim, enquanto uma mulher de 34 anos teria que congelar 10 oócitos para ter 75% de chance para ter um nascido vivo, uma de 42 anos precisaria de 61 oócitos para ter a mesma probabilidade (GOLDMAN *et al.*, 2017).

Acesso a técnicas de reprodução assistida no contexto brasileiro

No Brasil não é possível separar a fertilidade em idade avançada da questão socioeconômica (ADAMSON, 2009; FAGUNDES *et al.*, 2022; FRANCISCO *et al.*, 2021; MARANHÃO *et al.*, 2020). Em outros países, como Alemanha e Portugal, o acesso à fertilização *in vitro* tem sido ampliado e subsidiado (SILVA; BARROS, 2012), porém, no Brasil essa não é a realidade (SILVA *et al.*, 2019; ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2016). O congelamento

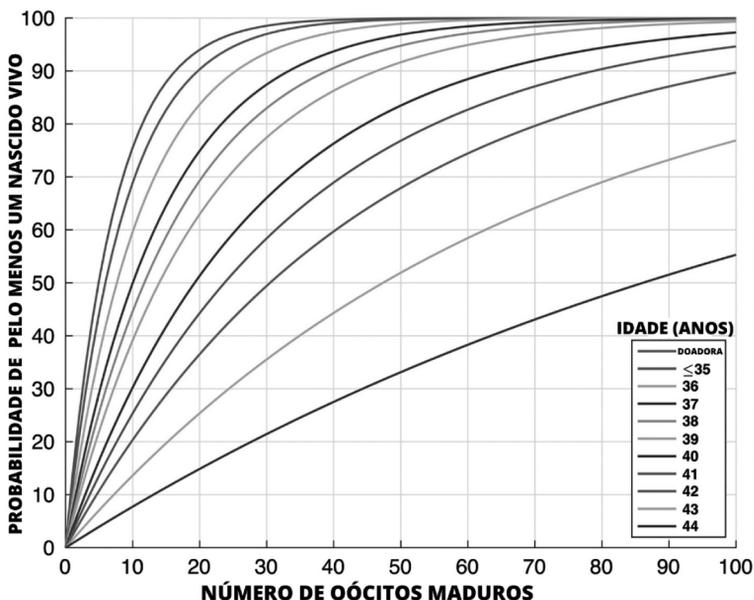


Figura 5 - Probabilidade de pelo menos um nascido vivo e conforme a idade da mulher no congelamento e o número de oócitos maduros congelados (Adaptado de GOLDMAN *et al.*, 2017).

social de óvulos não é oferecido pelo Sistema Único de Saúde, nem por planos e seguros privados. A criopreservação de óvulos tem alto custo, representando uma importante barreira para acesso ao procedimento. Sem dúvida, a criopreservação social de oócitos aumenta a autonomia da mulher para definir seu projeto reprodutivo, no entanto esbarra principalmente nos custos do procedimento.

Considerações finais

A fertilidade feminina é reduzida pelo envelhecimento. Atualmente não existe procedimento, medicação ou técnica que retarde ou reverta o declínio da fertilidade associada a idade da mulher (MILLS *et al.*, 2011; UBALDI *et al.*, 2019). A principal estratégia social para limitar a crescente prevalência da infertilidade é conscientizar os jovens sobre o impacto do envelhecimento na fertilidade. O desconhecimento dessas informações, até mesmo em estudantes de medicina e profissionais de saúde, já

foi extensamente demonstrado (GARCÍA *et al.*, 2017; NOURI *et al.*, 2014).O planejamento reprodutivo priorizando a gestação em idade mais precoce, seria a melhor opção, pois implica em menor risco para o binômio mãe-bebê e menor custo.Entretanto, a importância que as mulheres alcançaram no mercado de trabalho, os contraceptivos cada vez mais eficazes, a falta de apoio dos empregadores às mães associado à divulgação equivocada e extensa de que as técnicas de reprodução assistida podem compensar o declínio natural da fertilidade são barreiras à gravidez no auge da capacidade reprodutiva.Aquelas que tentarem engravidar tardiamente devem estar cientes da maior prevalência de infertilidade, maiores taxas de abortamento e de morbimortalidade materno-fetal.Optar pela criopreservação de oócitos próprios (preferencialmente até os 35 anos), ou abdicar de sua carga genética através da ovorrecepção serão tratamentos com maior chance de gravidez e de recém nascidos saudáveis naquelas que postergam a maternidade.A biópsia embrionária pré-implantação adiciona custo ao procedimento e não significa maior taxa de bebês nascidos, além de não melhorar a chance de gestação em idade avançada.Não menos importante é o aumento significativo de doenças materno-fetais (hipertensão, diabete, prematuridade) associadas a gravidez resultante das técnicas de reprodução assistida, principalmente aquelas oriundas de ovodoação (CHIH *et al.*, 2021; KAWWASS; BADELL, 2018).Como política de saúde pública, incentivar a gestação mais precoce diminuiria as taxas de infertilidade o custo relacionado à concepção, resultando em melhores desfechos materno-fetais.

Referências

ADAMSON, G David.Global Cultural and Socioeconomic Factors That Influence Access to Assisted Reproductive Technologies.Women's Health, [s.l.], v.5, n.4, p.351–358, 2009.

BALKENENDE, E.M.E. *et al.* A mother's gift of life: exploring the concerns and ethical aspects of fertility preservation for mother-to-daughter oocyte donation: Table I.Human Reproduction, [s.l.], 2016.

BAYRAMPOUR, Hamideh *et al.* Advanced maternal age and risk perception: A qualitative study.BMC Pregnancy and Childbirth, [s.l.], v.12, n.1, p.100, 2012.

BOLTON, Helen *et al.* Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental

potential. *Nature Communications*, [s.l.], v.7, n.1, p.11165, 2016.

BOUÉ, André; BOUÉ, Joëlle; GROPP, Alfred. *Cytogenetics of Pregnancy Wastage*. Em: *ADVANCES IN HUMAN GENETICS 14*. Boston, MA: Springer US, 1985. p.1–57.

CAPALBO, Antonio *et al.* Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. *Human Reproduction Update*, [s.l.], v.23, n.6, p.706–722, 2017.

CAROTHERS, A.D. *et al.* Parental age and birth order in the aetiology of some sex chromosome aneuploidies. *Annals of Human Genetics*, [s.l.], v.41, n.3, p.277–287, 1978.

CAVORETTO, P. *et al.* Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, [s.l.], v.51, n.1, p.43–53, 2018.

CHIH, Hui Ju *et al.* Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy and Childbirth*, [s.l.], v.21, n.1, p.449, 2021.

COBO, Ana *et al.* Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertility and Sterility*, [s.l.], v.102, n.4, p.1006–1015.e4, 2014.

COBO, Ana; DIAZ, César. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, [s.l.], v.96, n.2, p.277–285, 2011.

COMMITTEE OPINION NO.589. *Obstetrics & Gynecology*, [s.l.], v.123, n.3, p.719–721, 2014.

COUSINEAU, Tara M.; DOMAR, Alice D. Psychological impact of infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, [s.l.], v.21, n.2, p.293–308, 2007.

DE RYCKE, Martine; BERCKMOES, Veerle. Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders. *Genes*, [s.l.], v.11, n.8, p.871, 2020.

DOMAR, Alice D. *et al.* Psychological improvement in infertile women after behavioral treatment: a replication. *Fertility and Sterility*, [s.l.], v.58, n.1, p.144–147, 1992.

EBBIARY, N.A.Ahmed; LENTON, E.A.; COOKE, I.D. Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women. *Clinical Endocrinology*, [s.l.], v.41, n.2, p.199–206, 1994.

FADDY, M.J. *et al.* Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reproduction*, [s.l.], v.7, n.10, p.1342–1346, 1992.

FAGUNDES, Maria Laura Braccini *et al.* Measuring health inequalities: implications of choosing different socioeconomic indicators. *Cadernos de Saúde Pública*, [s.l.], v.38, n.1, 2022.

FRANCISCO, Priscila Maria Stolses Bergamo *et al.* Risco de mortalidade por todas as causas e sua relação com estado de saúde em uma coorte de idosos residentes na comunidade: Estudo FIBRA. *Ciência & Saúde Coletiva*, [s.l.], v.26, n.12, p.6153–6164, 2021.

FREIRE, Cláudia Maria Vilas; TEDOLDI, Citânia Lúcia. 17. Hipertensão arterial na gestação. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v.93, n.6, p.159–165, 2009.

FRITZ, Rani; JINDAL, Sangita. Reproductive aging and elective fertility preservation. *Journal of Ovarian Research*, [s.l.], v.11, n.1, p.66, 2018.

GAMEIRO, S. *et al.* Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Human Reproduction Update*, [s.l.], v.18, n.6, p.652–669, 2012.

GARCÍA, Désirée *et al.* Poor knowledge of age-related fertility decline and assisted reproduction among healthcare professionals. *Reproductive BioMedicine Online*, [s.l.], v.34, n.1, p.32–37, 2017.

GAULDEN, Mary Esther. Maternal age effect: The enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, [s.l.], v.296, n.1–2, p.69–88, 1992.

GLEICHER, Norbert *et al.* We have reached a dead end for preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Human Reproduction*, [s.l.], v.37, n.12, p.2730–2734, 2022.

GLEICHER, Norbert; PATRIZIO, Pasquale; BRIVANLOU, Ali. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy – a Castle Built on Sand. *Trends in Molecular Medicine*, [s.l.], v.27, n.8, p.731–742, 2021.

GOLDMAN, R.H. *et al.* Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. *Human Reproduction*, [s.l.], v.32, n.4, p.853–859, 2017.

GOSSETT, Dana R. *et al.* What Do Healthy Women Know about the Consequences of Delayed Childbearing?. *Journal of Health Communication*, [s.l.], v.18, n.sup1, p.118–128, 2013.

GRECO, Ermanno; MINASI, Maria Giulia; FIORENTINO, Francesco. Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. *New England Journal of Medicine*, [s.l.], v.373, n.21, p.2089–2090, 2015.

HASSOLD, T.; CHIU, D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Human Genetics*, [s.l.], v.70, n.1, p.11–17, 1985.

HOLMGREN, G *et al.* Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clinical genetics*, [s.l.], v.40, n.3, p.242–246, 1991.

ISIKOGLU, M. *et al.* Conventional IVF revisited: Is ICSI better for non-male factor infertility? Randomized controlled double blind study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, [s.l.], v.50, n.7, p.101990, 2021.

KAWWASS, Jennifer F.; BADELL, Martina L. Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstetrics & Gynecology*, [s.l.], v.132, n.3, p.763–772, 2018.

KEARNEY, Allison L.; WHITE, Katherine M. Examining the psychosocial determinants of women's decisions to delay childbearing. *Human Reproduction*, [s.l.], v.31, n.8, p.1776–1787, 2016.

KLUGMAN, Susan; ROLLENE, Nanette. ACOG COMMITTEE OPINION Preimplantation Genetic Testing. [S.l.: s.n.], 2020.

LEAN, Samantha C. *et al.* Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, [s.l.], v.12, n.10, p.e0186287, 2017.

LEE, Evelyn; ZHANG, Jinhui. Which assisted reproductive technology (ART) treatment strategy is the most clinically and cost-effective for women of advanced maternal age: a Markov model. *BMC Health Services Research*, [s.l.], v.22, n.1, p.1197, 2022.

MACK, Lynn R.; TOMICH, Paul G. Gestational Diabetes. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, [s.l.], v.44, n.2, p.207–217, 2017.

MARANHÃO, Karina da Silva *et al.* Factors related to infertility in Brazil and their relationship with success rates after assisted reproduction treatment: an integrative review. *JBRA Assisted Reproduction*, [s.l.], 2020.

MASTENBROEK, Sebastiaan *et al.* In Vitro Fertilization with Preimplantation Genetic Screening. *New England Journal of Medicine*, [s.l.], v.357, n.1, p.9–17, 2007.

MASTENBROEK, S. *et al.* Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Human Reproduction Update*, [s.l.], v.17, n.4, p.454–466, 2011.

MASTENBROEK, Sebastiaan; DE WERT, Guido; ADASHI, Eli Y. The Imperative of Responsible Innovation in Reproductive Medicine. *New England Journal of Medicine*, [s.l.], v.385, n.22, p.2096–2100, 2021.

MAXWELL, Kara N.; CHOLST, Ina N.; ROSENWAKS, Zev. The incidence of both serious and minor complications in young women undergoing oocyte donation. *Fertility and Sterility*, [s.l.], v.90, n.6, p.2165–2171, 2008.

MELNICK, Alexis P.; ROSENWAKS, Zev. Oocyte donation: insights gleaned and future challenges. *Fertility and Sterility*, [s.l.], v.110, n.6, p.988–993, 2018.

MILLS, Melinda *et al.* Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Human Reproduction Update*, [s.l.], v.17, n.6, p.848–860, 2011.

NEGRIS, Olivia *et al.* Emotional stress and reproduction: what do fertility patients believe?. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, [s.l.], v.38, n.4, p.877–887, 2021.

NOURI, Kazem *et al.* Fertility awareness among medical and non-medical students: a case-control study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, [s.l.], v.12, n.1, p.94, 2014.

ODIBO, Anthony *et al.* Advanced Maternal Age Is an Independent Risk Factor for Intrauterine Growth Restriction. *American Journal of Perinatology*, [s.l.], v.23, n.5, p.325–328, 2006.

ORVIETO, Raoul; GLEICHER, Norbert. Should preimplantation genetic screening (PGS) be implemented to routine IVF practice?. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, [s.l.], v.33, n.11, p.1445–1448, 2016.

PFEIFER, Samantha *et al.* Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, [s.l.], v.107, n.1, p.52–58, 2017.

RESNIK, D B. The commodification of human reproductive materials. *Journal of Medical Ethics*, [s.l.], v.24, n.6, p.388–393, 1998.

SABR, Yasser *et al.* Severe Maternal Morbidity and Maternal Mortality Associated with Assisted Reproductive Technology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, [s.l.], v.44, n.9, p.978–986, 2022.

SCIORIO, Romualdo; TRAMONTANO, Luca; CATT, James. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) and genetic testing for aneuploidy (PGT-A): status and future challenges. *Gynecological Endocrinology*, [s.l.], v.36, n.1, p.6–11, 2020.

SHERMAN, S L *et al.* Trisomy 21: Association between Reduced Recombination and Nondisjunction. *Am.J.Hum.Genet.* [S.l.: s.n.], 1991.

SILVA, Shana Ginar da *et al.* Assisted reproductive technology. *Revista de Saúde Pública*, [s.l.], v.53, p.13, 2019.

SILVA, S.; BARROS, H. Perspectives on access to in vitro fertilization in Portugal. *Revista de Saúde Pública*, [s.l.], v.46, n.2, p.344–350, 2012.

SINGLA, Shruti *et al.* Autophagy-mediated apoptosis eliminates aneuploid cells in a mouse model of chromosome mosaicism. *Nature Communications*, [s.l.], v.11, n.1, p.2958, 2020.

SUN, Yun *et al.* Prednisone vs Placebo and Live Birth in Patients With Recurrent Implantation Failure Undergoing In Vitro Fertilization. *JAMA*, [s.l.], v.329, n.17, p.1460, 2023.

TE VELDE, E.R. The variability of female reproductive ageing. *Human*

Reproduction Update, [s.l.], v.8, n.2, p.141–154, 2002.

TURKOVIĆ, B; SVOBODA-BEUSAN, I. Flow cytometric analysis of lymphocytic subsets in haemorrhagic fever with renal syndrome virus infection. *Acta virologica*, [s.l.], v.35, n.3, p.298–301, 1991.

UBALDI, Filippo Maria *et al.* Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. *Frontiers in Endocrinology*, [s.l.], v.10, 2019.

VAN LOENDERSLOOT, L.L. *et al.* Expanding reproductive lifespan: a cost-effectiveness study on oocyte freezing. *Human Reproduction*, [s.l.], v.26, n.11, p.3054–3060, 2011.

VAN STEIRTEGHEM, André *et al.* Children Born After Assisted Reproductive Technology. *American Journal of Perinatology*, [s.l.], v.19, n.2, p.059–066, 2002.

VOLLSET, Stein Emil *et al.* Fertility, mortality, migration, and population scenarios for 195 countries and territories from 2017 to 2100: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, [s.l.], v.396, n.10258, p.1285–1306, 2020.

WALLACH, Edward E.; MAHLSTEDT, Patricia P. The psychological component of infertility. *Fertility and Sterility*, [s.l.], v.43, n.3, p.335–346, 1985.

WELLS, Dagan; LEVY, Brynn. Cytogenetics in reproductive medicine: The contribution of comparative genomic hybridization (CGH). *BioEssays*, [s.l.], v.25, n.3, p.289–300, 2003.

XUE, Yamei *et al.* Gene mutations associated with fertilization failure after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Frontiers in Endocrinology*, [s.l.], v.13, 2022.

YAN, Junhao *et al.* Live Birth with or without Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy. *New England Journal of Medicine*, [s.l.], v.385, n.22, p.2047–2058, 2021.

ZEGERS-HOCHSCHILD, Fernando *et al.* Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry, 2013. *JBRA Assisted Reproduction*, [s.l.], v.20, n.2, 2016.

ZEGERS-HOCHSCHILD, Fernando *et al.* The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, [s.l.], v.108, n.3, p.393–406, 2017.