

# Resultados das técnicas de reprodução assistida em mulheres doadoras de oócitos no ciclo de tratamento

Outcome of assisted reproductive technologies in women with oocyte donation in the treatment cycle

Edvaldo Cavalcante<sup>1</sup>, Yara Juliano<sup>2</sup>, Dirceu Mendes Pereira<sup>3</sup>, Edir Catafesta<sup>3</sup>,  
Litsuko Shimabukuro<sup>3</sup>, Maria Cristina Faria da Silva Cury<sup>3</sup>, Mario Cavagna<sup>2,3</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** comparar os resultados de ciclos de reprodução assistida em mulheres doadoras de oócitos no ciclo de tratamento com o de mulheres não doadoras. **Métodos:** foram avaliadas, retrospectivamente, as taxas de gravidez, implantação e abortamento de 50 pacientes que doaram oócitos durante o ciclo de reprodução assistida (grupo de doadoras) e de 50 pacientes que não doaram oócitos (grupo de não-doadoras), em clínica privada de reprodução assistida em São Paulo, entre os anos de 2001 e 2003. Os critérios de inclusão no estudo foram os seguintes: idade menor que 35 anos; ciclos menstruais regulares; dosagem basal de FSH < 10 mUI/mL; pacientes submetidas à primeira tentativa de fertilização assistida; recuperação de mais de seis oócitos maduros após a aspiração folicular. Os resultados foram analisados estatisticamente por meio do teste do  $\chi^2$ . **Resultados:** ambos os grupos eram comparáveis em termos de idade, indicação e duração da infertilidade. A média de idade no grupo de doadoras foi de 30,6 anos e no grupo de não doadoras, 31,1 anos. Todas as pacientes tiveram mais do que seis oócitos aspirados e identificados. No grupo de doadoras foram recuperados 590 oócitos e 215 oócitos foram doados para receptoras (36,5%), levando à transferência de 152 embriões. Foram obtidas 15 gestações (30% por transferência), com 2 abortamentos (13,3%), sendo que a taxa de implantação foi de 11,2%. No grupo de não-doadoras, recuperaram-se 545 oócitos e foram transferidos 153 embriões. Foram obtidas 17 gravidezes (34% por transferência) e houve três abortamentos (17,6%). A taxa de implantação foi de 14,3%. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos no que se refere às taxas de gravidez, implantação e abortamento ( $p > 0,05$ ). **Conclusão:** em pacientes que recuperam mais de seis oócitos, a doação de oócitos no ciclo de tratamento não prejudica os resultados dos ciclos de reprodução assistida e não eleva as taxas de abortamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doação de oócitos; Técnicas reprodutivas assistidas; Coeficiente de fecundidade; Taxa de abortos

## ABSTRACT

**Purpose:** to compare the outcome of treatment in patients undergoing assisted reproductive technology (ART) cycles who donated eggs during their own ART treatment with the outcome of patients undergoing ART without egg donation. **Methods:** we studied retrospectively the pregnancy and implantation rates of 50 patients who donated eggs during the course of their ART treatment (donor group), and the pregnancy and implantation rates of 50 patients who underwent ART cycles and kept all their eggs (non-donor group), between the years 2001-2003. The inclusion criteria used were as follows: age < 35 years old, normal menstrual cycles, FSH < 10 mIU/mL, first attempt of ART treatment and more than six mature oocytes retrieved. The results were analyzed statistically using the  $\chi^2$  test. **Results:** both groups were comparable in terms of age, indication, and duration of infertility. The mean age was 30.6 years for the donor group and 31.1 years for the non-donor group. All the patients of the donor group produced more than 6 eggs. From the donor group we collected 590 oocytes; 215 eggs were donated to recipients (36.5%) and 152 embryos were transferred. A total of 15 pregnancies were achieved (pregnancy rate per transfer: 30%); the implantation rate was 11.2% and there were 2 miscarriages (miscarriage rate: 13.3%). From the non-donor group, 545 oocytes were collected and 153 embryos were transferred. A total 17 pregnancies were achieved (pregnancy rate per transfer: 34%); the implantation rate was 14.3% and there were 3 miscarriages (miscarriage rate: 17.6%). The pregnancy and implantation rates were similar in both groups, and there were no significant statistical differences regarding the miscarriage rate ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** this study suggests that in patients who produce more than 6 oocytes, egg donation in the treatment cycle does not influence adversely the outcome of ART cycles and does not increase the miscarriage rate.

**KEYWORDS:** Oocyte donation; Reproductive techniques, assisted; Pregnancy rate; Abortion rate

Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro - UNISA - São Paulo (SP) - Brasil.

1 Professor da Disciplina de Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro - UNISA - São Paulo (SP) - Brasil.

2 Professor do Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil, Faculdade de Medicina da Universidade de Santo Amaro - UNISA - São Paulo (SP) - Brasil.

3 Médico da Profert - Clínica de Reprodução Assistida, São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência: Mario Cavagna

Av. Indianópolis, 395 - 04063-020 - São Paulo - SP - e-mail: [mariocavagna@yahoo.it](mailto:mariocavagna@yahoo.it)

Recebido em: 4/8/2005

Aceito com modificações em: 30/11/2005

## Introdução

A doação de oócitos é uma técnica de reprodução assistida na qual os gametas femininos são oriundos de uma mulher doadora e o embrião resultante é transferido para uma receptora.

São amplas as indicações para a doação de oócitos, incluindo insuficiência ovariana primária, falência ovariana prematura, inclusive iatrogênica (ooforectomia, radioterapia), anomalias genéticas, falhas repetidas na fecundação *in vitro*, má resposta à estimulação ovariana e alguns casos de abortamento de repetição<sup>1</sup>.

A má resposta à estimulação ovariana relaciona-se, freqüentemente, à idade da mulher. Com a mudança do comportamento feminino e sua participação no mercado de trabalho, as aspirações mudaram, e a mulher passou a ter outras prioridades, como estudo e estabilidade financeira, deixando para segundo plano o desejo de gestação. Nos Estados Unidos, na década de 80, a taxa de nascimento do primeiro filho em mulheres de 35 a 39 anos aumentou 81%<sup>2</sup>. Essa tendência é observada também em nosso meio, aumentando a procura por técnicas de reprodução assistida, que buscam aumentar as taxas de gravidez nas mulheres mais idosas do ponto de vista reprodutivo, por meio de recursos como o *hatching* assistido, o emprego de técnicas de co-cultura e até mesmo a transferência de um número maior de embriões<sup>3</sup>. Note-se que há discrepância entre os legítimos anseios e aspirações da mulher no mercado de trabalho e sua biologia, pois a função reprodutiva feminina não acompanha as tendências sociais do mundo moderno.

Os resultados das técnicas de reprodução assistida, mormente em mulheres mais idosas, costumam ser melhores com a ovodoação. Investigações recentes registram taxa de gestação de 15% por transferência embrionária em ciclos com óvulos próprios em mulheres com mais de 40 anos, com 37% de abortamento, sendo que a doação de oócitos permite taxa de gestação 49,5% por transferência embrionária, com 20% de abortamento e 33,6% de recém-nascidos em casa<sup>4</sup>.

Para ser doadora de óvulos, a mulher precisa preencher alguns requisitos básicos. Segundo a Sociedade Americana de Reprodução Assistida<sup>5</sup>, a idade deverá estar compreendida entre 21-34 anos, deve possuir um bom estado psicofísico, histórico negativo para doença de transmissão genética, testes negativos para HIV, sífilis, hepatite B e C e cultura cervical negativa para *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. Nos Estados Unidos, a doação de gametas pode ter caráter comercial, de modo que a mulher que necessite de ovodoação pode escolher a doadora e remunerá-la pelo procedimento<sup>5</sup>. No Brasil, o Conselho Federal de Medicina, em resolução de 1992, determina que a doação de oócitos

não pode ter caráter lucrativo e deve ser preservada a anonimidade da doadora, o que dificulta a obtenção de doadoras. Além disso, muitas mulheres que poderiam, potencialmente, ser doadoras, têm receio de que a doação poderia diminuir suas chances de gravidez, por doarem os melhores oócitos.

A presente investigação foi idealizada para avaliar as taxas de gravidez, implantação e abortamento em ciclos de fertilização *in vitro* e transferência de embriões (FIVET) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) em mulheres doadoras de oócitos, comparando-as com as taxas obtidas em mulheres não doadoras. O objetivo foi verificar se a doação oocitária no ciclo de reprodução assistida é procedimento que não prejudica as taxas de sucesso, de modo a tranquilizar as mulheres potencialmente doadoras.

## Métodos

Foram estudados, retrospectivamente, os resultados de dois grupos de pacientes submetidas a técnicas de reprodução assistida (FIVET e ICSI) em clínica de São Paulo, entre os anos de 2001 e 2003. No primeiro grupo, foram incluídas 50 pacientes com menos de 35 anos, das quais foram coletados mais de seis oócitos no ciclo de tratamento e que manifestaram o desejo de doar os oócitos excedentes. Essas pacientes constituíram o grupo de estudo (grupo de doadoras). Como grupo controle, foram avaliados, retrospectivamente, os resultados de 50 mulheres com idade menor que 35 anos, das quais também se obtiveram mais de seis oócitos coletados no ciclo de tratamento, mas que não doaram os oócitos excedentes (grupo de não-doadoras). Esses grupos foram selecionados avaliando-se 50 casos consecutivos de reprodução assistida, cujas pacientes se enquadravam nos critérios de inclusão para cada grupo, em período de três anos (2001 a 2003). Os critérios de inclusão no estudo foram os seguintes: idade menor que 35 anos; ciclos menstruais regulares; dosagem basal de FSH < 10 mUI/mL; pacientes submetidas à primeira tentativa de fertilização assistida e recuperação de mais de seis oócitos maduros após a aspiração folicular.

Em todos os casos, a estimulação ovariana controlada foi realizada com o esquema longo, utilizando-se um análogo agonista do GnRH, o acetato de leuprolida (Lupron® 3,75, Abbott, Brasil), na fase lútea do ciclo precedente e iniciando-se a estimulação, após o bloqueio, com FSH recombinante (Gonal F®, Serono, Brasil; Puregon®, Organon, Brasil) ou hMG urinário (Menopur®, Ferring, Brasil), em dose variando de 150 a 300 UI por dia. Administraram-se 10.000 UI de hCG (Profasi®, Serono, Brasil) quando da visualização ecográfica de 3 folículos com diâmetro ≥ 18 mm. A coleta oocitária foi programada para 35-36 horas depois da administração do hCG. A suplementação da

fase lútea foi realizada por meio da administração diária, por via intravaginal, de 600 mg de progesterona micronizada (Utrogestan®, Farmoquímica, Brasil), ou com gel de progesterona (Crinone®, Serono, Brasil). A transferência dos embriões foi realizada 48-72 horas após a aspiração folicular. Um número máximo de 4 embriões foi transferido por paciente, tendo os excedentes sido criopreservados. Os resultados obtidos nos dois grupos foram comparados e submetidos à análise estatística pelo teste do  $\chi^2$ , utilizando-se o intervalo de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ).

## Resultados

A idade das mulheres incluídas foi semelhante entre os dois grupos (doadoras:  $30,6 \pm 2,6$ ; não doadoras:  $31,1 \pm 2,3$ ). No grupo de doadoras foram recuperados 590 oócitos (média  $\pm$  desvio padrão:  $10,3 \pm 5,2$ ); 215 oócitos foram doados para receptoras (36,5%), resultando em 152 embriões transferidos (média  $\pm$  desvio padrão:  $2,9 \pm 0,3$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Idade das pacientes, número de oócitos coletados e embriões transferidos entre as pacientes doadoras e não doadoras.

Características*	Doadoras	Não doadoras
Idade das pacientes**	$30,6 \pm 2,6$	$31,1 \pm 2,3$
Número de oócitos coletados**	$10,3 \pm 5,2$	$0,7 \pm 3,0$
Número de embriões transferidos**	$2,9 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,2$

\*Não houve diferenças significantes entre os resultados dos dois grupos ( $p > 0,05$ ).

\*\*Os valores são expressos em média  $\pm$  desvio padrão.

Foram obtidas 15 gestações (30% por transferência), com 2 abortamentos (13,3%), sendo que a taxa de implantação foi de 11,2%. No grupo de não-doadoras, recuperaram-se 545 oócitos (média  $\pm$  desvio padrão:  $10,7 \pm 3,0$ ), sendo transferidos 153 embriões (média  $\pm$  desvio padrão:  $3,1 \pm 0,2$ ). Foram obtidas 17 gravidezes (34% por transferência) e houve três abortamentos (17,6%). A taxa de implantação foi de 14,3%. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos no que se refere ao número de oócitos coletados, número de embriões transferidos, taxas de gravidez, implantação e abortamento ( $p > 0,05$ ). Os resultados estão sintetizados na Tabela 2.

**Tabela 2** - Resultados dos ciclos de reprodução assistida em pacientes doadoras e não doadoras de oócitos no ciclo de tratamento.

Resultados	Doadoras %	Não doadoras %
Taxa de gravidez	15/50 (30,0)	17/50 (34,0)
Taxa de implantação	17/152 (11,2)	2/153 (14,3)
Taxa de abortamento	2/15 (13,3)	3/17 (17,6)

## Discussão

As técnicas de reprodução assistida de alta complexidade dependem da formação de embriões em laboratório, que são então transferidos para a cavidade endometrial da mulher. A formação de

embriões com capacidade de implantação está diretamente relacionada à qualidade dos gametas masculino e feminino. Com o advento da ICSI, a qualidade do gameta masculino deixou de ter a importância fundamental de outrora no processo de fecundação extracorpórea, que pode ser levada a bom termo com a presença de apenas um espermatozoíde, inclusive obtido por punção epididimária ou testicular<sup>6</sup>. O mesmo não ocorre com os gametas femininos; os oócitos devem apresentar características morfológicas e funcionais adequadas para que possam ser fecundados e possibilitem a formação de embriões de boa qualidade, compatíveis com o sucesso da implantação. O fato de se conseguirem altas taxas de gravidez e de implantação em mulheres idosas, por meio da doação de oócitos, sugere que a qualidade oocitária reveste-se de grande importância nos insucessos obtidos com a reprodução assistida nesse grupo de pacientes<sup>7,8</sup>.

Ainda que do ponto de vista endócrino a mulher com idade mais avançada apresente níveis hormonais não diferentes de uma mulher jovem, seus oócitos poderão apresentar alterações celulares, citoplasmáticas e cromossômicas, que podem determinar o insucesso das técnicas reprodutivas. Durante a foliculogênese normal, os oócitos retomam a divisão meiótica com o advento da onda endógena de LH no meio do ciclo; antes disso, permanecem em repouso na fase de prófase da primeira divisão meiótica<sup>9</sup>. Na mulher, os oócitos podem permanecer nesse período de repouso por 40 anos ou mais; com o prosseguimento da meiose, a primeira divisão é extremamente rápida e culmina com a extrusão do primeiro corpúsculo polar. Novamente, os oócitos entram em repouso, agora na fase de metáfase da segunda divisão meiótica, e assim permanecem até serem fecundados por um espermatozoíde. Com a idade, os fatores promotores da maturação oocitária, que controlam a divisão meiótica, tendem a se tornar ineficientes, possibilitando desarranjos cromossômicos que acabam determinando aneuploidias<sup>10</sup>. Esse fato leva a diminuição nas taxas de fertilização e de implantação, além de aumento nas taxas de perdas gestacionais e de fetos com alterações cromossômicas, constituindo-se em uma das principais causas de falhas nos procedimentos de reprodução assistida<sup>11-13</sup>. A produção de embriões com oócitos doados por mulheres jovens torna-se, não raro, a única possibilidade de sucesso reprodutivo para esse grupo de pacientes<sup>14</sup>.

Além dos fatores sociais que levam a mulher a buscar a primeira gravidez em idade mais avançada, outras situações tornam necessária a doação de oócitos, como por exemplo, pacientes jovens submetidas a quimioterapia e/ou radioterapia para o tratamento de neoplasias malignas<sup>15</sup>. Essas situações, infelizmente não raras, acentuam a importância da doação de oócitos nos programas de reprodução assistida.

Há, entretanto, muito maior dificuldade na

doação de gametas femininos do que masculinos, pois o processo de doação é invasivo e não isento de riscos. Dessa forma, uma possibilidade de se obterem doadoras reside nas mulheres jovens que são submetidas a técnica de reprodução assistida e, tendo obtido um número razoável de oócitos, poderiam doar alguns deles para outros casais inférteis. Deve-se ressaltar que preocupação comum entre as mulheres candidatas a doar oócitos no ciclo de tratamento é saber se suas possibilidades de engravidar não são diminuídas pelo processo de doação, se correm o risco de ter doado um oócito de melhor qualidade do que aquele que foi utilizado no seu tratamento e se a doação pode alterar os resultados das técnicas de reprodução assistida<sup>16</sup>.

O fato de não haver critérios morfológicos bem determinados para a seleção dos melhores oócitos contribui para limitar o número de doadoras. O presente estudo se propôs a comparar as mulheres doadoras e não-doadoras de oócitos quanto a taxa de gravidez, implantação e abortamento no ciclo de FIVET e ICSI. Em nossa clínica, somente mulheres com idade <35 anos são estimuladas a participar de programa de doação de oócitos, como sugere a Associação Americana de Medicina Reprodutiva<sup>4</sup>. Além disso, escolhemos como possíveis doadoras aquelas que tiverem mais de seis oócitos maduros coletados, de forma que a paciente utilize pelo menos seis oócitos para si mesma, doando os excedentes.

A escolha de tal número se deve ao fato de que, considerando-se uma taxa de fertilização que pode variar de 60 a 90%, a doadora sempre teria quatro ou cinco embriões para transferência e até mesmo eventual congelamento de embriões supranumerários. Tal conduta foi adotada com a finalidade de preservar as melhores possibilidades de sucesso para as doadoras que serão submetidas a tratamento. Quando a estimulação ovariana é feita com o único propósito de ovodoação, o número de oócitos obtidos não altera os resultados verificados nas receptoras<sup>17</sup>.

Os resultados obtidos em nossa investigação mostraram que não há diferença na evolução do tratamento em pacientes doadoras com as características estudadas, quando comparadas a mulheres que não doaram oócitos. Não encontramos, na literatura, outra investigação que tenha realizado o mesmo tipo de comparação. Há, porém, relatos de que os oócitos excedentes de mulheres jovens submetidas a técnicas de reprodução assistida devem ser considerados para ovodoação<sup>18</sup>. Nossas observações fornecem subsídios para que possamos tranquilizar as pacientes potencialmente doadoras de oócitos, no sentido de que não terão prejuízos nas possibilidades de sucesso da técnica reprodutiva à qual serão submetidas.

Em conclusão, os dados obtidos neste estudo sugerem que, em pacientes jovens (com menos de 35 anos) que recuperam mais de seis oócitos, a doação de oócitos no ciclo de tratamento não prejudica os resultados das técnicas de reprodução assistida e não eleva as taxas de abortamento.

## Referências

1. Letur-Konirsch H. Oocyte donation in France and national balance sheet (GEDO). Different European approaches. *Gynecol Obstet Fertil*. 2004;32(2):108-15.
2. Report of final natality statistics. *Mon Vital Stat Rep*. 1989;37 Suppl 2:1-7.
3. Cavagna M. Reprodução assistida em mulheres com idade avançada. *J Bras Reprod Assist*. 1999;3(1):30-7.
4. Garcia-Velasco JA, Isaza V, Caligara C, Pellicer A, Remohi J, Simon C. Factors that determine discordant outcome from shared oocytes. *Fertil Steril*. 2003;80(1):54-60.
5. American Society for Reproductive Medicine. Guidelines for oocyte donation. *Fertil Steril*. 2002;77(6 Suppl 5): S6-8.
6. Yun Q, Ting F, Chen J, Cai LB, Liu JY, Mao YD, et al. Pregnancies and births resulting from in vitro matured oocytes fertilized with testicular spermatozoa. *J Assist Reprod Genet*. 2005;22(3):133-6.
7. Wiggins DA, Main E. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization - a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):2002-6.
8. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simon C, Remohi J, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4399-404.
9. Tsafirri A, Cao X, Ashkenazi H, Motola S, Popliker M, Pomerantz SH. Resumption of oocyte meiosis in mammals: on models, meiosis activating sterols, steroids and EGF-like factors. *Mol Cell Endocrinol*. 2005;234(1-2):37-45.
10. Munne S, Chen S, Fischer J, Colls P, Zheng X, Stevens J, et al. Preimplantation genetic diagnosis reduces pregnancy loss in women aged 35 years and older with a history of recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2005;84(2):331-5.
11. Gianaroli L, Magli MC, Fiorentino F, Baldi M, Ferraretti AP. Clinical value of preimplantation genetic diagnosis. *Placenta*. 2003;24 Suppl B:S77-83.
12. Munne S, Sandalinas M, Magli C, Gianaroli L, Cohen J, Warburton D. Increased rate of aneuploid embryos in young women with previous aneuploid conceptions. *Prenat Diagn*. 2004;24(8):638-43.
13. Verlinsky Y, Cohen J, Munne S, Gianaroli L, Simpson JL, Ferraretti AP, et al. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril*. 2004;82(2):302-3.
14. Zenke U, Chetkowski RJ. Transfer and uterine factors are the major recipient-related determinants of success with donor eggs. *Fertil Steril*. 2004;82(4):850-6.
15. Holzer HE, Tan SL. Fertility preservation in oncology. *Minerva Ginecol*. 2005;57(1):99-109.
16. Randal AE. The personal, interpersonal, and political issues of egg donation. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004;26(12):1087-90.
17. Letterie G, Marshall L, Angle M. The relationship of clinical response, oocyte number, and success in oocyte donor cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2005;22(3):115-7.
18. Jain A, Robins JC, Williams DB, Thomas MA. The effect of multiple cycles in oocyte donors. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(5):1382-4.