

Mestrado Integrado em Medicina

Procriação Medicamente Assistida com doação de gâmetas: parâmetros reprodutivos e desfecho obstétrico

Sofia Torres Soares

M

2022



Procriação Medicamente Assistida com doação de gâmetas: parâmetros reprodutivos e desfecho obstétrico

Sofia Torres Soares

up201605402@edu.icbas.up.pt

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Dr. Emídio André do Vale Fernandes

Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE

Coorientador:

Doutor Hélder Ferreira

Assistente Graduado de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário do Porto, EPE

Junho, 2022

Sofia Soares

Sofia Torres Soares

Emídio Vale

Dr. Emídio Vale Fernandes

Helder Ferreira

Doutor Helder Ferreira

Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Emídio Vale Fernandes, e Coorientador, Doutor Hélder Ferreira, pela disponibilidade, apoio e transmissão de conhecimentos indispensáveis à realização deste trabalho.

À embriologista Dra. Carla Leal pelo incentivo durante o todo o processo.

À Professora Doutora Carolina Lemos pela disponibilidade e ensinamentos transmitidos.

A todos os que, a nível pessoal, me deram um apoio incondicional para tornar isto possível.

Resumo

Introdução: As técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) são cada vez mais utilizadas e os riscos que acarretam têm diminuído ao longo do tempo, mas existem complicações associadas, que incluem aumento da taxa de cesariana, parto pré-termo, gestação múltipla e baixo peso ao nascer. Inerente à constante evolução das técnicas e consequente aumento do recurso à doação de gâmetas, tem-se estudado a possibilidade de a doação constituir um fator de risco independente para estas complicações, tendo também em conta que há fatores que poderão estar potencialmente associados a um melhor ou pior desfecho obstétrico e neonatal.

Objetivos: Avaliar e caracterizar o ciclo de PMA, o desfecho obstétrico e neonatal das gravidezes com recurso a doação de gâmetas do Banco Público de Gâmetas do Centro Materno Infantil do Norte- Centro Hospitalar Universitário do Porto.

Metodologia: Estudo retrospectivo que inclui 238 ciclos de PMA- todas as gravidezes que resultaram de gâmetas doados no Banco Público de Gâmetas do Centro Materno Infantil do Norte, entre 2011 e 2021. Avaliou-se a idade da recetora, o tempo, tipo e causa de infertilidade, o nº da tentativa, a técnica, a data em que foi realizada, o valor de B-hCG, o número de embriões com batimento cardíaco na ecografia, o número de recém-nascidos vivos, o tempo de gestação, o tipo de parto, o peso ao nascer e, nas técnicas em que é aplicável, o dia de transferência de embrião, assim como o número de embriões transferidos e o tipo de transferência embrionária (a fresco ou criopreservados). Utilizou-se a ferramenta estatística IBM SPSS Statistics 27 para avaliar as variáveis e a sua relação. Foi considerado estatisticamente significativo um nível de significância de 0,05 ($p < 0,05$).

Resultados: Na doação de espermatozoides, obteve-se 29,4% de parto pré-termo, 24,3% de gravidez não evolutiva, 47,7% de cesarianas e 29,3% de baixo peso ao nascer (69% quando consideradas gravidezes gemelares). Obteve-se 24,5% de gestação múltipla, sendo superior quando se transferem 2 embriões ($p = 0,027$). Mostrou ainda estar associada a parto pré-termo e a baixo peso ao nascer. A doação de ovócitos obteve relações semelhantes, com 40% de parto pré-termo, 26,8% de gravidez não evolutiva, 56,7% de cesariana e 43,4% de baixo peso ao nascer (62,5% quando consideradas gravidezes gemelares). A idade não mostrou ter relação com nenhuma das complicações estudadas. Apesar de não ser significativo, a gestação múltipla foi superior quando se transferem 2 embriões e está também associada a parto pré-termo ($p = 0,006$) e baixo peso ao nascer. O valor de B-hCG poderá ser considerado um fator preditivo de gestação múltipla, com uma relação significativa na doação de espermatozoides. Verificou-se que a média foi superior nas gestações clínicas em detrimento das bioquímicas, em ambos os grupos.

Conclusões: A gestação múltipla constitui uma grande preocupação, sendo importante promover a transferência de um só embrião, com particular atenção nas recetoras de ovócitos doados com idade avançada. Nesta faixa etária, a doação de gâmetas pode constituir um melhor tratamento do que com os próprios gâmetas. O casal deve ser informado dos riscos, benefícios e fatores associados a um melhor ou pior desfecho, assim como deve ser acompanhado durante todo o processo com vigilância materna e fetal.

Palavras-chave: Doação de gâmetas; Doação de ovócitos; Doação de espermatozoides; Procriação Medicamente Assistida; Infertilidade; *Outcome* Obstétrico

Abstract:

Introduction: Assisted Reproduction Technology techniques are increasingly used and their risks have decreased over time, but there are associated complications, which include increased cesarean rates, preterm birth, multiple gestation, and low birth weight. Inherent to the constant evolution of techniques and consequent increase in the use of gamete donation, the possibility of donation being an independent risk factor for these complications has been studied, also taking into account that there are factors that may be potentially associated with better or worse obstetric and neonatal outcome.

Objective: The objective of this work is to evaluate and characterize the cycle of assisted reproduction technology, the obstetric and neonatal outcome in pregnancies using gamete donation from *Banco Público de Gâmetas, Centro Materno Infantil do Norte - Centro Hospitalar Universitário do Porto*.

Methods: Retrospective study including 238 cycles of assisted reproduction technology - all pregnancies that resulted from gametes donated at Public Bank of Gametes of *Centro Materno Infantil do Norte*, between 2011 and 2021. The variables collected were recipient's age, time, type and cause of infertility, number of the attempt, technique, date of the procedure, B-hCG value, number of embryos with heartbeat on ultrasound, number of live newborns, gestation time, type of delivery, birth weight and, in techniques where it is applicable, the day of embryo transfer, as well as the number of embryos transferred and the type of embryonic transfer (fresh or cryopreserved embryo transfer). Data was analyzed using the *IBM SPSS Statistics 27* statistical tool to evaluate the variables and their relationship. A significance level of 0.05 ($p < 0.05$) was considered statistically significant.

Results: In sperm donation, it was obtained 29.4% preterm delivery, 24.3% non-evolving pregnancy, 47.7% cesarean section and 29.3% low birth weight (69% when considered twin pregnancies). Multiple gestation corresponds to 24.5% of the cases, being higher when 2 embryos are transferred ($p = 0,027$). It has been also shown to be associated with preterm birth and low birth weight. Oocyte donation obtained similar results, with 40% preterm delivery, 26.8% non-evolving pregnancy, 56.7% cesarean section and 43.4% low birth weight (62.5% if twin pregnancies). Age was not related to any of the complications studied. Although not significant, multiple gestation was higher when transferring 2 embryos and was associated with preterm delivery ($p = 0.006$) and low birth weight. B-hCG, on the other hand, could be considered a predictive factor of multiple gestation, with a significant relationship in sperm donation. The mean was found to be higher in clinical pregnancies than in biochemical ones, in both groups.

Conclusion: Multiple pregnancy is a major concern and it is important to promote single embryo transfer, with particular attention to recipients of donated oocytes at an advanced age. On this age group, gamete donation may be a better treatment than with their own gametes. The couple should be informed of the risks, benefits and factors associated with a better or worse outcome, as well as being accompanied throughout the process with maternal and fetal surveillance.

Keywords: Gamete Donation, Oocyte Donation, Sperm Donation, Assisted Reproductive Technology, Infertility, Obstetric Outcome

Lista de Abreviaturas

BPG- Banco Público de Gâmetas

CHUPorto- Centro Hospitalar Universitário do Porto

CMIN- Centro materno Infantil do Norte

CNPMA- Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

FIV- Fertilização In Vitro

ICBAS- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

ICSI- Injeção Intra Citoplasmática de Espermatozoides

IU- Inseminação Intra Uterina

IMC- Índice de Massa Corporal

IOP- Insuficiência Ovárica Prematura

PMA- Procriação Medicamente Assistida

RN- Recém-nascido

TEC- Transferência de embriões criopreservados

Índice

Introdução	1
Objetivos	3
Métodos	4
Resultados	7
Doação de espermatozoides	7
Doação de ovócitos	10
Discussão	13
Doação de espermatozoides	13
Doação de ovócitos	17
Conclusão	21
Apêndice	22
Tabelas	22
Figuras	24
Bibliografia	26

Lista de Tabelas

Tabela I- Descrição das variáveis até ao diagnóstico de gravidez, por tipo de dador.

Tabela II- Descrição do desfecho obstétrico e neonatal, por tipo de dador.

Tabela III- Descrição dos fatores associados à transferência de embriões, por tipo de dador.

Lista de Figuras

Figura 1- Tamanho (N) da amostra utilizada para estudo. Descrição da perda de follow-up.

Figura 2- Evolução do número de embriões transferidos ao longo do tempo, na doação de espermatozoides.

Figura 3- Evolução do número de embriões transferidos ao longo do tempo, na doação de ovócitos.

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a infertilidade é definida como a incapacidade de engravidar após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção (ou pelo menos 6 meses, quando a idade da mulher é superior a 35 anos).¹ A Associação Portuguesa de Fertilidade estima que afete 15 a 20% dos casais em idade reprodutiva.²

A doação de gâmetas é utilizada na Procriação Medicamente Assistida (PMA) quando a causa de infertilidade impossibilita a utilização dos próprios gâmetas ou na presença de anomalias genéticas, infecciosas ou outras.³ Desde 2017, todas as mulheres podem recorrer a técnicas de PMA independentemente do seu estado civil, orientação sexual ou diagnóstico de infertilidade.⁴

A doação de ovócitos foi aprovada pela lei portuguesa em 2006 e é uma opção de tratamento comum em mulheres com idade avançada, mas também cada vez mais numa idade inferior a 35 anos.⁵ As indicações para recurso a doação de ovócitos incluem a insuficiência ovárica prematura (IOP), a incapacidade de obtenção de uma gravidez com gâmetas dos próprios por motivos genéticos ou outros, e ciclos repetidos de PMA sem sucesso.

As indicações para recurso a técnicas de PMA com doação de espermatozoides incluem a azoospermia, anomalias genéticas (casais heterossexuais) e os tratamentos realizados em mulheres solteiras (sem parceiro/a) e em casais de mulheres.

A transferência de embriões realiza-se atendendo ao desenvolvimento embrionário, de acordo com a sua morfologia e número de células. O número de embriões a transferir é um tema debatido atualmente e que se tem vindo a alterar com a instituição da *Single Embryo Transfer* - transferência de apenas um embrião - na tentativa de reduzir as gestações múltiplas. Os embriões restantes podem ser criopreservados.

As técnicas de PMA são cada vez mais utilizadas e os riscos que acarretam têm diminuído ao longo do tempo, mas existem complicações associadas, que incluem aumento da taxa de cesariana, parto pré-termo, gestação múltipla e baixo peso ao nascer. Inerente à constante evolução das técnicas e consequente aumento do recurso à doação de gâmetas, tem-se estudado a possibilidade de a doação constituir um fator de risco independente para estas complicações, tendo também em conta que há fatores que poderão estar potencialmente associados a um melhor ou pior desfecho obstétrico e neonatal.

Este processo acarreta por si só uma grande carga emocional para o casal/a mulher, pelo que importa continuar a investigação nesta área, para que possa ser providenciado o melhor aconselhamento possível. Assim, neste trabalho de investigação, procurou-se estudar os diferentes ciclos de Procriação Medicamente Assistida e o desfecho obstétrico das gravidezes com recurso a doação de gâmetas, assim como os fatores associados, no Banco Público de Gâmetas (BPG) do Centro Materno Infantil do Norte (CMIN) do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto).

Objetivos

Pretende-se avaliar e caracterizar o ciclo de procriação medicamente assistida, o desfecho obstétrico e neonatal, assim como os fatores associados, das gravidezes com recurso a doação de gâmetas, do BPG do CMIN - CHUPorto.

Métodos

Estudo retrospectivo que inclui todas as gravidezes que resultaram de gâmetas doados no Banco Público de Gâmetas do Centro Materno Infantil do Norte - Centro Hospitalar Universitário do Porto, entre 2011 e 2021.

Foram incluídos todos os ciclos de Procriação Medicamente Assistida com recurso a doação de gâmetas que obtiveram diagnóstico de gravidez por doseamento hormonal (B-hCG), independentemente do *outcome* subsequente. Obteve-se um total de 242 procedimentos, dos quais 4 foram excluídos por falta de informação, sendo assim estudados 238 ciclos.

Foram criados 2 subgrupos, consoante o dador: 184 (77,3%) ciclos correspondentes a doação de gâmetas masculinos e 54 (22,7%) a doação de gâmetas femininos. Avaliou-se, em cada grupo, a idade da recetora, o tempo, tipo e causa de infertilidade, o nº da tentativa, a técnica utilizada, a data em que foi realizada, o valor de B-hCG e o número de embriões com batimento cardíaco na ecografia.

Foi ainda avaliado o número de recém-nascidos vivos, o tempo de gestação, o tipo de parto, o peso ao nascer e, nas técnicas em que é aplicável, o dia de transferência de embrião, assim como o número de embriões transferidos e o tipo de transferência (transferência de embriões a fresco ou criopreservados). Estas variáveis foram avaliadas numa população mais reduzida, sendo que o critério de exclusão utilizado foi a perda de follow-up. (Figura 1)

O tempo de infertilidade foi calculado em meses, a partir do momento em que os beneficiários tiveram intenção de engravidar. O tipo de infertilidade divide-se em infertilidade secundária e primária, que se distinguem por já ter havido ou não uma gestação anterior, respetivamente.

Relativamente à causa de infertilidade, nos casos de dador masculino, inclui fatores como azoospermia, projeto monoparental, beneficiário recetor transexual, fatores masculino e feminino (sendo os femininos endometriose, síndrome do ovário poliquístico, outros fatores de anovulação, malformações uterinas, obstrução tubária) e genético (síndrome de Klinefelter). Na doação feminina, estão presentes fatores ovocitário (insuficiência ovárica prematura), genético (disgenesia gonadal, doença mitocondrial materna, gonadoblastoma) e ciclos de PMA prévios sem sucesso.

Relativamente ao número de tentativa, considera-se uma primeira tentativa quando é o primeiro ciclo de PMA realizado.

A técnicas utilizadas foram, na doação de espermatozoides, a Inseminação Intrauterina (IIU- técnica de primeira linha), a Fertilização In Vitro (FIV) e a Injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) - técnicas de segunda linha. Já na doação de ovócitos, são usadas ambas as técnicas de segunda linha.

O valor de B-hCG foi medido em mIU/ml, cerca de 14-16 dias após a técnica de PMA.

O número de embriões com batimento cardíaco na ecografia distingue uma gestação bioquímica (em que não há embrião com batimentos) de uma gestação clínica. Esta última subdivide-se em gestação única, quando se visualiza um embrião, e múltipla, perante mais do que um embrião.

O número de recém-nascidos vivos permite distinguir uma gravidez evolutiva bem-sucedida - em que houve parto de um ou mais recém-nascidos - de uma gravidez sem sucesso (abortamento ou outro desfecho adverso).

O tempo de gestação foi calculado em semanas, sendo considerado um parto pré-termo antes das 37 semanas e um parto de termo após esse *cut off*.

O tipo de parto subdividiu-se em eutócico, distócico - vaginal, com o uso de instrumentação como fórceps ou ventosa - e parto por cesariana. Já o peso do recém-nascido foi calculado em gramas, sendo considerado baixo peso ao nascer quando é inferior a 2500g. O peso foi avaliado em 3 grupos: peso do primeiro recém-nascido (único, no caso de gestação única), peso do segundo recém-nascido e peso do terceiro (no caso de gestação gemelar ou trigemelar, respectivamente).

Relativamente ao dia de transferência, nas técnicas de segunda linha, permite-nos definir o estado de desenvolvimento do embrião transferido, tendo sido considerado embrião clivado quando transferido no dia 2-4 e blastocisto no dia 5-6.

Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Administração do CHUPorto, pela direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUPorto e pela Comissão de Ética do CHUPorto/ICBAS, com a referência: 2021.329(274-DEFI/282-CE).

Todos os dados foram registados no *software Microsoft Excel* e analisados através da ferramenta estatística *IBM SPSS Statistics 27*. Na análise descritiva, as variáveis categóricas apresentam-se em forma de frequência/percentagem e as variáveis não categóricas através de média e/ou mediana. Foi utilizado o teste *T* para amostras independentes, o teste *ANOVA*, assim como teste *qui quadrado* e teste de *Fisher*, quando adequado, consoante a variável, para comparar

conjuntos de dados e a sua relação. Foi considerado estatisticamente significativo um nível de significância de 0,05 ($p < 0,05$).

Resultados

Doação de espermatozoides

Para a presente análise estatística, a FIV e a ICSI foram agrupadas em técnicas de segunda linha, com 61,4% dos casos, e a IIU isolada como técnica de primeira linha (Tabela I).

A idade feminina obteve uma média de 32,89 anos (+- 3,8) (Tabela I). Na primeira linha, a média de idades foi de 32,03 anos (+- 3,9) e na FIV/ICSI de 33,43 anos (+-3,7). Apesar de não ser uma relação estatisticamente significativa ($p=0,063$), constata-se que nas mulheres com mais de 37 anos, 77,3% recorreram a técnicas de segunda linha, entre 35 e 37 69,6% e antes dos 35 anos aproxima-se a diferença, com 55,2% dos casos. Há assim uma maior utilização da FIV/ICSI com idades mais avançadas, sendo que a maioria das técnicas de primeira linha ocorreram antes dos 35 anos (73,2%).

A Infertilidade Primária corresponde a 91,8% dos casos, como descrito na Tabela I. As técnicas de primeira linha correspondem a 42% da infertilidade primária, não tendo sido utilizadas nas infertilidades secundárias (100% FIV/ICSI), $p=0,001$.

O tempo de infertilidade obteve uma média de 61,9 meses (+-41,6) (Tabela I). As técnicas de primeira linha estão associadas a um tempo de infertilidade menor, com uma média de 44,41 (+-23,5), e as de segunda linha com um tempo superior, com uma média de 72,71 meses (+-46,6), havendo uma relação estatisticamente significativa ($p<0,001$).

Em relação ao número da tentativa, 65,8% dos casos correspondiam à primeira tentativa, 25,5% à segunda e 8,7% à terceira tentativa (Tabela I). Não há relação estatisticamente significativa entre nº da tentativa e gravidez evolutiva, assim como com a ocorrência de complicações como parto pré-termo, baixo peso ao nascer ou tipo de parto ($p=0,792$).

No que toca à causa de infertilidade, a maioria (79,9%) correspondeu a azoospermia (Tabela I). Destas, 56,5% recorreram a técnicas de segunda linha, enquanto 43,5% utilizaram IIU. É de realçar que a maioria dos casos de IIU (90,1%) corresponderam a azoospermia. No monoparental, 100% recorreu a técnicas de primeira linha, enquanto no fator masculino + feminino 96,2% recorreu a ICSI/FIV. Em relação a causas genéticas e transsexual, obteve-se uma distribuição similar entre as técnicas.

O valor de B-hCG obteve uma média de 601,7mUI/mL (+- 1423,9) (Tabela I). A média de B-hCG é superior na gestação clínica (627,8) do que na bioquímica (145,7), e 80% das gestações

bioquímicas ocorreram com um valor menor do que 100 ($p=0,215$). Apesar de não haver uma relação estatisticamente significativa ($p=0,082$), a média de B-hCG é superior na gravidez evolutiva (619) do que na não evolutiva (270,2) e, das gravidezes não evolutivas, 77,2% ocorreram com valores < 300 .

A mediana do valor de B-hCG é de 72,3mUI/mL na gestação bioquímica, 189 na gestação única e 382 na gestação múltipla, com $p<0,001$ no *Teste Mann-Whitney*. Não há relação estatisticamente significativa entre o valor de B-hCG e a idade gestacional/tempo de gestação, sendo a média superior no parto pré-termo. Também não foi encontrada relação com o dia de transferência, sendo superior quando transferido no dia 5/6 do que no dia 2/3, assim como quando se transferem 2 embriões ($p=0,836$).

De todos os ciclos estudados, das 94,6% gestações clínicas obteve-se 70,1% de gestação única e 24,5% de gestação múltipla (Tabela I). As técnicas de segunda linha apresentam uma maior percentagem de gestação múltipla (29,2%) do que as técnicas de primeira linha (16,9%), ($p=0,118$).

Das 174 gestações clínicas, foram excluídas 30 por perda de follow up, obtendo-se um total de 144 para estudo (Figura 1). Destas, 24,3% foram não evolutivas e 75,7% evolutivas (Tabela II).

Na presente amostra, encontrou-se uma relação estatisticamente significativa entre a idade da mulher e a evolução do embrião/parto de RN vivo ($p<0,001$), sendo que quando a idade é superior a 37 anos, 71,4% dos casos foram não evolutivas, enquanto numa idade inferior a 37, aproximadamente 80% dos casos revelaram-se gravidezes bem-sucedidas. Apesar de não ser possível estabelecer uma relação válida, a FIV/ICSI apresentam uma maior percentagem de parto de mais de um recém-nascido vivo (22,3%) do que a IIU (16%) e valores aproximados de gravidez evolutiva (74,5% e 78%, respetivamente).

A cesariana foi o tipo de parto mais comum (Tabela II). Vê-se que a FIV/ICSI tem uma percentagem superior de cesariana (55,7%), comparando com a IIU (33,3%), e que 75% das cesarianas corresponderam a FIV/ICSI ($p=0,072$).

A maioria das gestações foram de termo, com 29,4% de pré-termo (Tabela II). A técnica, idade e tempo de infertilidade não mostraram influenciar o parto pré-termo. É de realçar que há uma relação estatisticamente significativa entre gravidez múltipla/única e o tempo de gestação ($p<0,001$), sendo que do total de parto pré-termo 65,6% corresponde a gestação múltipla e a maioria das gestações múltiplas (63,6%) culminaram em parto pré-termo.

A análise descritiva do peso do recém-nascido encontra-se na tabela II, sendo de destacar que 23,9% dos 1º RN e 69% dos 2º RN apresentavam peso inferior a 2500g (Tabela II). Na gestação múltipla, a média do peso do recém-nascido 1 é 2340,76g e na gestação única 3121,09g. Não se encontrou relação estatisticamente significativa entre o peso e a técnica utilizada, assim como com a idade materna, o dia de transferência, o valor de B-hCG e o tipo de transferência embrionária.

Globalmente, no que toca ao dia de transferência, a maioria foi transferido em embrião clivado em detrimento do estado de blastocisto (Tabela III). Não há uma diferença significativa no número de embriões observados na ecografia (gestação única ou múltipla), quando comparada a transferência em estado de embrião clivado e em estado de blastocisto. Da mesma forma, não foi encontrada relação estatisticamente significativa com a evolução do embrião, sendo que no dia 2/3 obteve 28,8% de gravidez não evolutiva e 19,2% no dia 5/6, ($p=0,347$). Quanto ao parto pré-termo, foi de 29,8% em estado de embrião clivado e 33,3% em blastocisto, $p=0,251$.

Quando nos referimos ao número de embriões transferidos, em 84,1% dos casos foram transferidos 2 embriões, constituindo a maioria em todas as faixas etárias (Tabela III). Ao longo do tempo, apesar de inconstante e sendo maioritariamente transferidos 2 embriões, todos os anos, observa-se um aproximar das taxas de transferência de um e dois embriões, com um aumento da transferência de apenas um, nos últimos anos (Figura 2).

Quando foi transferido 1 embrião, 5,6% das gestações foram bioquímicas e 94,4% foram clínicas e únicas. Quando transferidos 2 embriões, 6,3% corresponde a uma gestação bioquímica, 58,9% com um 1 embrião na ecografia, 33,7% com 2 embriões e um caso com 3 embriões, perfazendo assim 34,8% de gestação múltipla ($p=0,027$). Quando transferidos 2 embriões, a taxa de gravidez evolutiva é superior (77,5%) à taxa de gravidez evolutiva quando se transfere 1 embrião (57,1%), ($p=0,107$).

Foram realizados 95 ciclos a fresco e 18 ciclos com transferência de embriões criopreservados (TEC). A média da idade materna foi mais elevada na transferência de embriões criopreservados (35,89 anos) do que nos ciclos a fresco (32,97 anos), $p=0,002$ (Tabela III). No que toca ao número de embriões na ecografia, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a TEC e a fresco ($p=0,547$). A TEC obteve 71,4% de gravidez evolutiva, enquanto os ciclos a fresco apresentaram 75%. Nos ciclos com embriões criopreservados, a percentagem de parto pré-termo foi de 40%, sendo menor a fresco (28,3%), ($p=0,456$). Relativamente ao tipo de parto, não se encontrou uma relação ($p=0,611$).

Doação de ovócitos

Foram realizados 54 procedimentos, sendo as técnicas utilizadas a FIV e a ICSI (Tabela I).

A idade feminina (Tabela I) obteve uma média 35,48 anos (+-3,4). Não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre a idade e a técnica utilizada ($p=0,711$).

Foi medido o Índice de Massa Corporal (IMC) materno e obteve-se uma média de 25,6Kg/m², com 53,7% com IMC normal, 22,2 acima do peso, 16,7% com obesidade grau 1 e 7,3% com obesidade grau 2. Não se evidenciou relação com gravidez evolutiva.

A maioria dos casos correspondeu a infertilidade primária (Tabela I). A distribuição do tipo de infertilidade pelas diferentes técnicas foi aproximadamente igualitária, não havendo uma relação estatisticamente significativa ($p=0,462$).

O tempo de infertilidade teve uma média de 79,09 meses (+-40) (Tabela I). A ICSI obteve uma média superior (86,5 meses) à FIV (69,83), mas não foi estatisticamente significativo ($p=0,747$).

Relativamente ao número da tentativa, 88,9% correspondia à primeira (Tabela I). Não se encontrou uma relação entre o nº da tentativa e a evolução do embrião ($p=0,435$).

No que toca à causa de infertilidade, o fator ovocitário foi o mais prevalente, com 75,9% dos casos (Tabela I). Não foi possível estabelecer uma relação estatisticamente significativa, pela amostra reduzida, mas constata-se que, quando a causa é fator ovocitário, a distribuição foi concordante com a percentagem global de FIV/ICSI, mas quando se trata de fator masculino + feminino, em 100% dos casos utilizou-se ICSI, e quando a causa eram ciclos prévios sem sucesso utilizou-se FIV em 100% dos casos. No que toca a causas genéticas, 75% correspondeu a FIV e 25% a ICSI.

O valor de B-hCG obteve uma média de 1000mUI/mL (+- 1622) (Tabela I). Apesar de não ser estatisticamente significativo ($p=0,198$), a média de B-hCG nas gestações bioquímicas foi 107,5 e nas clínicas foi 1093. É de realçar que as gestações bioquímicas ocorreram sempre com valores de B-hCG menores que 300. Apesar de não significativo ($p=0,091$), a gestação múltipla apresenta uma média superior (2060,8) à única (744,35). Quando o valor de B-hCG estava entre 500-1000, 45,5% era gestação múltipla e com >1000 40% correspondia a gestação múltipla. A média de B-hCG na gravidez não evolutiva foi ligeiramente inferior (1166,9) à evolutiva (1230,5), ($p=0,922$). A média de B-hCG foi superior nos partos pré-termo (1995,7) do que nos de termo (720,4), ($p=0,101$). A média é superior (3380,7) quando transferido no dia 5/6 do que no dia 2/3 (759,6) e também

quando são transferidos 2 embriões (1138) em vez de 1 (730), mas não é estatisticamente significativo.

No global, obteve-se um total de 90,7% de gestações clínicas, com 24,1% de múltiplas (Tabela I). A taxa de gestação múltipla foi de 12,3% numa idade inferior a 35 anos, 25% entre 35-37 anos e de 31,6% nas mulheres com mais de 37 anos ($p=0,419$).

Não foi possível estabelecer relação estatisticamente significativa, mas verificou-se que a FIV apresenta uma maior percentagem de gestações múltiplas (41,7%) do que a ICSI (10%). Das gestações múltiplas, 76,9% utilizaram a técnica FIV.

Das 49 gestações clínicas, foram excluídas 8 por perda de follow up, perfazendo assim 41 casos para estudo (figura 1). Destas, 26,8% foram não evolutivas e 73,2% evolutivas (Tabela II).

Não foi estabelecida uma relação significativa entre a idade da mulher e a evolução do embrião, sendo a média de idades nas gravidezes evolutivas 35,77 anos e nas não evolutivas 36,27 anos. Na FIV, 70% foram evolutivas e na ICSI 76,2%, não se encontrando uma relação estatisticamente significativa entre a técnica e a evolução para RN ($p=0,655$). A FIV tem uma maior percentagem de parto de mais de 1 RN vivo (25%) que a ICSI (14,3%).

Mais de metade (56,7%) foram partos por cesariana (Tabela II). Não há relação estatisticamente significativa entre a idade e o tipo de parto. Quando foi realizada Fertilização in Vitro, a taxa de cesariana foi de 50% e, na ICSI, de 62,5%, ($p=0,062$).

No que toca ao tempo de gestação, obteve-se 40% de parto pré-termo (Tabela II). Quando foi realizada FIV, obteve-se 50% de parto pré-termo e, na ICSI, 31,3%, ($p=0,296$). É de realçar que a gestação única obteve 23,8% de pré-termo e a gestação múltipla 77,8% ($p=0,006$).

Constata-se que 43,4% dos 1º recém-nascidos e 62,5% dos 2º pesavam menos de 2500g (Tabela II). É ainda relevante notar que, na gestação múltipla, a média do peso do recém-nascido 1 é 2198,33g e na gestação única 2892,14g, $p=0,019$. Não se encontrou relação estatisticamente significativa entre o peso e a técnica utilizada, assim como com a idade materna, o dia de transferência, o valor de B-hCG e o tipo de transferência embrionária.

Na maioria dos procedimentos foram transferidos 2 embriões (Tabela III). Ao longo do tempo, verifica-se inversão do padrão, com um aumento da transferência de apenas um embrião, principalmente desde 2019 (Figura 3).

Em todas as faixas etárias, a maioria das transferências foi de 2 embriões, sendo que entre os 35 e 37 anos obteve-se a maior percentagem de 1 embrião transferido. Na FIV, transferiu-se 2 embriões em 91,7% dos casos e na ICSI em 46,7%, sendo que quando foi transferido 1 embrião, 88,9% correspondiam a ICSI ($p < 0,001$). Quando foi transferido 1 embrião, 5,6% correspondeu a gestação múltipla e, quando transferidos dois, em 33,3% observaram-se 2 embriões na ecografia ($p = 0,079$). Apesar de não haver uma relação estatisticamente significativa ($p = 0,057$), observamos que, quando transferidos 2 embriões, a taxa de gravidez evolutiva é superior (82,1%) à taxa de gravidez evolutiva quando se transfere 1 embrião (53,8%).

Na grande maioria dos ciclos, fez-se a transferência no dia 2/3 (Tabela III). Não há uma diferença significativa no número de embriões observados na ecografia (gestação única ou múltipla), quando comparada a transferência em estado de embrião clivado com estado de blastocisto ($p = 0,569$). Da mesma forma, quando o embrião foi transferido no dia 2/3, obteve-se 27% de gravidez não evolutiva, e no estado de blastocisto 25% ($p = 0,536$). Por fim, não foi encontrada relação entre o dia de transferência e o parto pré-termo.

Verificou-se transferência de embriões criopreservados em 16,7% dos casos, sendo a idade materna superior nestes do que nos ciclos a fresco, ($p = 0,116$) (Tabela III). A TEC obteve 57,1% de gravidez evolutiva, enquanto a transferência a fresco teve, no presente estudo, 76,5% de evolução ($p = 0,293$). O parto pré-termo ocorreu em 75% dos procedimentos pós TEC, e em 34,6% pós ciclo a fresco. No entanto, a maioria dos partos pré-termo ocorreu com transferência a fresco (75%), não sendo uma relação estatisticamente significativa ($p = 0,125$).

Discussão

Doação de espermatozoides

A doação de espermatozoides era inicialmente utilizada apenas no tratamento da infertilidade masculina, mas foi aprovado, em 2017, em Diário da República, que todas as mulheres podem recorrer a este tratamento, independentemente do estado civil, diagnóstico de infertilidade ou orientação sexual.⁴ Assim, atualmente, as indicações passam também por casais de mulheres ou mulheres sem parceiro/a. No presente estudo, a maioria dos casos corresponderam a azoospermia, seguida de causas que envolvem tanto um fator masculino como feminino e seguidamente de causas genéticas. As causas monoparental e transsexual ocuparam 2,2% dos casos.

A média de idades foi de 32 anos, sendo a maioria inferior a 35 anos. As técnicas de segunda linha apresentaram uma média de idade superior, sendo utilizadas em 77,3% das mulheres com mais de 37 anos, o que pode ser explicado pelo facto das técnicas de primeira linha estarem associadas a menor taxa de sucesso com o aumento da idade.⁶

No presente estudo, a IIU está associada a um tempo de infertilidade menor, sendo uma técnica de primeira linha, assim como a causas como azoospermia e monoparental, por envolver uma menor manipulação de gâmetas. Já a FIV e a ICSI, como técnicas de segunda linha, associam-se a um tempo de infertilidade superior, infertilidade secundária, e a casos em que se associava um fator feminino como causa.

Não se encontrou relação estatisticamente significativa entre o número da tentativa e a evolução da gravidez, assim como com outras complicações obstétricas/perinatais. Um estudo realizado em Israel em 2016 levantava a hipótese de que a presença de tratamento prévio com doação de espermatozoides poderia diminuir o risco de complicações, como parto pré-termo ou baixo peso ao nascer, devido a uma alteração da resposta imunológica, não tendo sido evidenciado um maior risco de complicações na primeira tentativa.⁷ O mesmo se verificou no presente estudo.

O primeiro sinal detetado no sangue materno após a implantação é a B-hCG, sendo usada por isso como marcador diagnóstico de gravidez, antes da confirmação ecográfica. Para além disso, vários estudos indicam que é um marcador preditivo da evolução do embrião, assim como de gestação múltipla.^{8,9} No presente estudo, apesar de não ter sido encontrada uma relação estatisticamente significativa, verificou-se que a média foi superior nas gestações clínicas em detrimento das bioquímicas, sendo que a maioria destas últimas ocorreram com um valor inferior a 100. Para além disso, o valor foi superior nas gestações evolutivas, sendo que 77,2% das gestações

não evolutivas se associaram a valores inferiores a 300. Por fim, a mediana na gestação múltipla foi superior à gestação única, com significância estatística. Relativamente à probabilidade de parto pré-termo, não se encontra na literatura relação com o valor de B-hCG, assim como no presente estudo. É de notar ainda que a média foi superior quando transferido em estado de blastocisto, assim como com 2 embriões, o que poderia constituir um fator confundidor⁹, mas no presente caso, não foi significativo.

A gestação múltipla constitui uma das grandes preocupações relacionadas com as técnicas de procriação medicamente assistida. Em comparação com a população em geral, as técnicas de PMA com doação de espermatozoides têm uma taxa superior de gestações múltiplas, tanto na Inseminação Intra uterina como na FIV, provavelmente relacionado com o tratamento hormonal, indução da ovulação e com o número de embriões transferidos.¹⁰ No presente estudo, a maioria das gestações foram clínicas, com 24,5% de gestações múltiplas. Apesar de não ser significativo, estas foram superiores nas técnicas de segunda linha. Isto poderá estar relacionado com o facto de a FIV e a ICSI envolverem transferência de embriões, cujo número indicado é um tema muito debatido atualmente.

No presente estudo, apesar de serem maioritariamente transferidos 2 embriões em todas as faixas etárias, ao longo do tempo, tem-se tornado mais igualitária a distribuição, aumentando a transferência de apenas um embrião. Nota-se que, quando transferidos 2 embriões, a taxa de gravidez evolutiva foi superior, não sendo, no entanto, significativo. Por outro lado, foi encontrada uma relação significativa entre o número de embriões transferidos e a gestação múltipla, obtendo-se uma taxa superior de gestação múltipla quando se transferem 2 embriões.

A transferência de 2 embriões era a prática comum tendo em conta a grande probabilidade de evoluir apenas um embrião e o aumento da taxa de sucesso da técnica, no entanto, também está relacionado com um aumento da taxa de gestação múltipla, o que leva comumente a outras complicações, como parto pré-termo, baixo peso ao nascer e aumento da taxa de cesarianas¹¹⁻¹³. De facto, no presente estudo, foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre gestação múltipla e o tempo de gestação, sendo que a maioria das gestações múltiplas culminaram em parto pré-termo. Para além disso, o baixo peso ao nascer revelou estar muito associado à gestação múltipla, sendo a média superior quando se verifica o grupo de gestação única separadamente do da múltipla. No que toca ao tipo de parto, não foi possível estabelecer uma associação. Perante o aumento da gestação múltipla e conseqüente aumento de outras complicações, propõe-se atualmente a adoção da *Single Embryo Transfer*, no sentido de melhorar o desfecho neonatal.¹³

A maioria das gestações revelaram-se evolutivas e não se evidenciou diferenças relativamente à evolução do embrião nas diferentes técnicas de transferência embrionária. O parto de mais de um recém-nascido vivo foi superior nas técnicas de segunda linha, o que é concordante com a taxa superior de gestações múltiplas.

Evidenciou-se uma relação estatisticamente significativa entre a idade materna e a ocorrência de parto de recém-nascido vivo, sendo que quando a idade é superior a 37 anos, a maioria dos casos revelaram-se não evolutivos, enquanto numa idade inferior a 37, aproximadamente 80% dos embriões evoluíram. Os resultados são concordantes com a evidência que mostra que a idade materna tem um grande impacto na fertilidade, aumentando a incidência de gravidez não evolutiva, nas gravidezes com ou sem recurso a técnicas de PMA.¹⁴ Ainda assim, um estudo realizado entre 2015 e 2019 comparou o *outcome* de ciclos de ICSI com e sem doação de espermatozoides, e concluiu que, quando a idade é superior a 37 anos, a doação está associada a uma maior probabilidade de evolução do embrião do que em ciclos com os próprios gâmetas. Neste grupo, as taxas de parto de recém-nascido vivo foram superiores, assim como foram menores as taxas de gravidez não evolutiva. Apesar da idade materna avançada ser um fator de pior prognóstico, a doação de gâmetas poderá constituir uma opção mais favorável do que tratamento com os próprios gâmetas, na presença de fator masculino importante.¹⁵

No presente estudo, obteve-se 29,4% de parto pré-termo e a média de peso ao nascer foi superior a 2500g nas gestações únicas, estando o baixo peso ao nascer mais relacionado com as gestações múltiplas. Há evidência que afirma que a doação apresenta uma maior probabilidade de complicações, devido à ausência de adaptação do sistema imune materno ao esperma do parceiro, o que se acredita aumentar o risco de pré-eclampsia.¹⁶ Por consequência, pode estar associado a outras complicações como baixo peso ao nascer ou parto pré-termo.¹⁷ No entanto, os estudos não são conclusivos acerca da relação das mesmas com a doação de espermatozoides, sendo que a maioria não encontra uma diferença significativa quando comparada doação e a concepção natural.¹⁸ O mesmo se passa quando são comparados ciclos de PMA com e sem doação, em que não são encontradas diferenças no que toca à taxa de recém nascido vivo/gravidez não evolutiva, parto pré-termo e peso ao nascer.^{17,19}

Apesar de não ser uma associação consistente, há estudos que indicam que a inseminação com esperma de dador está associada a uma maior taxa de cesariana, mas é de notar que o grupo de controlo era gravidez sem recurso a técnicas de procriação medicamente assistida.²⁰ Na verdade, as técnicas de procriação medicamente assistida estão associadas a um aumento deste tipo de parto, pelo que pode ser um fator confundidor no estudo. Este aumento está

provavelmente relacionado com a idade, condições médicas pré-existentes, cirurgia uterina prévia, e mesmo complicações obstétricas.²¹ Neste estudo, a cesariana foi, de facto, o tipo de parto mais comum, sendo que as técnicas de segunda linha se associaram a uma maior percentagem de cesarianas, não sendo estatisticamente significativo.

Quando comparado o estado de desenvolvimento do embrião no momento da transferência, não foram encontradas diferenças significativas na gestação múltipla, obtenção de recém-nascido vivo ou parto pré-termo. Apesar de nesta população isto não se ter verificado, é de realçar que a transferência em estado de blastocisto é uma prática em que são identificados os embriões com máximo potencial de implantação, e é cada vez mais usada no sentido de atingir uma maior taxa de recém-nascidos vivos, aumentar a utilização da transferência de apenas um embrião, minimizando a gestação múltipla e as suas complicações. Apesar de se verificar de facto uma maior taxa de evolução, esperar-se-ia também um melhor desfecho neonatal, mas a literatura demonstra um aumento no risco de parto pré-termo e gestação múltipla. Será importante então ter em conta os riscos e benefícios a longo prazo da transferência de embrião em estado de blastocisto ou embrião clivado.²²

A transferência de embriões a fresco obteve uma média de idade materna inferior à de criopreservados, com uma relação estatisticamente significativa. A TEC é utilizada após tentativa falhada a fresco, com os embriões que restaram, quando a resposta endometrial não é adequada durante a estimulação ou, por exemplo, quando há risco de hiperestimulação ovárica com necessidade da estratégia *freeze all*. Assim, a gravidez pode ser conseguida mais tarde do que o expectável, o que explica a idade materna superior.

Vários estudos demonstram que a transferência de embriões criopreservados poderá ter melhor desfecho obstétrico e neonatal, sendo, portanto, uma alternativa viável à transferência a fresco.²³ Uma meta análise publicada em 2017 avaliou 31 estudos, concluindo que a TEC está associada a um menor risco de baixo peso ao nascer e mortalidade neonatal, sendo que não foi encontrada relação significativa com o parto pré-termo. De facto, neste estudo, a taxa de parto pré-termo foi superior na transferência de embriões criopreservados, mas não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa, assim como relativamente à evolução do embrião, tipo de parto e peso do recém-nascido.²⁴

Doação de ovócitos

Neste estudo, a idade da recetora teve uma média de 35,48 anos, sendo inferior à média relatada pelo Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA), no relatório mais recente - 41,8 anos.²⁵ Deve ainda notar-se que o CNPMA define que os tratamentos só tem financiamento público se concretizados antes dos 40 anos, o que pode estreitar o intervalo de idades da população do Centro Materno Infantil do Norte.

Atualmente, há uma tendência para um aumento da idade materna, tendo em conta a evolução de fatores sociais, laborais e económicos, o que constitui uma preocupação no que toca à fertilidade. No presente estudo, na doação de ovócitos, a idade não mostrou ter relação com a evolução do embrião, taxa de gestação múltipla, parto pré-termo ou peso ao nascer, sendo concordante com a literatura, que defende que a idade não está, neste intervalo, relacionada com uma menor probabilidade de bom *outcome* obstétrico.²⁶ Sugere-se ainda que as taxas de implantação são afetadas pela idade da dadora, mas não pela da recetora, pelo que tendo em conta a seleção criteriosa de dadores, a doação constitui uma opção de tratamento viável e cada vez mais usada.²⁷ A partir dos 45 anos, no entanto, está documentado um declínio no desfecho obstétrico²⁸, que se acredita poder também estar relacionado com a idade paterna.²⁹ A doação de ovócitos pode ser vista, assim, como uma opção para diminuir as complicações relacionadas com a idade avançada.¹⁴

Estima-se que a insuficiência ovárica prematura afete globalmente 1% das mulheres com uma idade inferior a 40 anos e 5% das mulheres entre os 40 e 45 anos, constituindo uma importante indicação para o recurso a doação de ovócitos.³⁰ No presente estudo, o fator ovocitário foi mais comum, constituindo 75,9% dos casos.

Apesar de não ter sido encontrada uma relação estatisticamente significativa, sabe-se que a causa pode definir a escolha da técnica utilizada. A FIV foi utilizada em todos os casos de ciclos prévios sem sucesso, e, na presença de um fator masculino concomitante foi utilizada a ICSI. No presente estudo, a escolha da técnica não foi influenciada pelo tipo e tempo de infertilidade nem pelo número da tentativa.

Como referido anteriormente, o valor de B-hCG é indicado como um preditor de gravidez evolutiva, assim como de gestação múltipla.^{9,31} Na doação de ovócitos, o valor de B HCG foi superior nas gestações clínicas, sendo que as gestações bioquímicas ocorreram sempre abaixo de 300. A gestação múltipla, assim como a gravidez evolutiva obtiveram uma média superior, apesar de não

ser significativo. Foi também superior nos partos pré-termo, assim como quando transferido em estado de blastocisto e 2 embriões, nenhum destes sendo estatisticamente significativo.

Obteve-se 24,1% de gestações múltiplas, sendo a maior percentagem atribuída à FIV, apesar de não ser significativo. Esta técnica associou-se, também, conseqüentemente, a uma maior percentagem de parto de mais de um recém-nascido vivo.

Nos ciclos com os próprios gâmetas, é comum a gestação múltipla diminuir com a idade, mas o uso de ovócitos de dadora pode contrariar esta tendência.³² Na verdade, neste trabalho, a taxa de gestação múltipla aumentou à medida que a idade avançava. Apesar de não ser concordante com o intervalo desta investigação, é de realçar que um estudo realizado em mulheres com mais de 43 anos mostrou que a doação de ovócitos estava associada a um aumento da taxa de gestação múltipla e, conseqüentemente, de parto pré-termo³³. Para além disso, é comum haver transferência de mais de um embrião em idades mais avançadas, para aumentar a probabilidade de alcançar uma gravidez, o que também pode explicar o aumento da gestação múltipla. Esta é uma complicação comum e tem graves conseqüências obstétricas e neonatais, como supramencionado, pelo que é relevante promover a transferência de apenas um embrião³⁴, principalmente em idades mais avançadas.

No período de tempo estudado, vê-se um aumento da *single embryo transfer*, sendo até a mais prevalente nos últimos 3 anos. De qualquer forma, globalmente, em todas as faixas etárias, foram maioritariamente transferidos dois embriões, principalmente na fertilização in vitro. Neste caso, não se estabeleceu uma relação estatisticamente significativa, mas viu-se que tanto a gestação múltipla como a gravidez evolutiva eram superiores na transferência de dois embriões, mas os estudos indicam que as conseqüências de uma gestação múltipla são o fator predominante a ter em conta, pelo que deve ser uma decisão cautelosa.^{32,35}

Para além da gestação múltipla e conseqüências associadas, a procriação medicamente assistida por si só acarreta complicações, mas tem-se levantado a hipótese da doação de ovócitos ser um fator de risco independente para aumento da taxa de cesariana, baixo peso ao nascer e parto pré-termo. A literatura não é concordante em relação a este tema, daí a importância de continuar a estudar estas técnicas e de providenciar o cuidado necessário às grávidas.³⁶

No presente estudo, objetivou-se 26,8% de gravidez não evolutiva, não sendo influenciada pela técnica utilizada. Apesar de haver poucos estudos nesta área, não se evidencia um aumento do risco de aborto relacionado com a doação de ovócitos.^{5,36}

Como referido anteriormente, o parto por cesariana está comprovadamente aumentado nas técnicas de PMA, mas há estudos que demonstram que, comparado com ciclos com ovócitos próprios, a doação está relacionada com um aumento da taxa de cesariana.⁵ De facto, neste estudo, mais de metade dos partos corresponderam a cesariana, não sendo esta escolha influenciada pela técnica ou idade materna. Acredita-se que poderá estar relacionado não só com as complicações associadas, mas também com a ansiedade inerente ao processo.³⁶

Relativamente ao parto pré-termo, os estudos são controversos na sua relação direta com a doação de ovócitos.^{5,36,37} Neste caso, obteve-se 40% de parto pré-termo, não sendo significativamente alterada pela técnica. Foi, no entanto, encontrada uma relação entre o parto pré-termo e gestação múltipla, sendo o parto pré-termo muito superior na gestação múltipla, o que reforça a importância da *single embryo transfer*.

Há estudos que concluíram que a doação de ovócitos por si só está relacionada com baixo peso ao nascer^{5,37}, mas a literatura não é consensual³⁶, sendo de notar que o peso do 1º recém-nascido, neste estudo, apresentava uma média superior a 2500g. Assim, o baixo peso ao nascer estava mais relacionado com a gestação múltipla, obtendo-se uma relação estatisticamente significativa.

A obesidade é considerada um fator de risco para gravidez não evolutiva, nas técnicas de PMA, mas apesar de controverso, estudos indicam que esta relação não existe na doação de ovócitos, não se observando associação da mesma com maior taxa de aborto ou menor taxa de recém-nascido vivo. No presente estudo, não foi encontrada relação entre o IMC e a evolução do embrião.³⁸

Como já tinha sido referido, o embrião pode ser transferido em diferentes estádios e é relevante considerar os riscos e benefícios que cada acarreta.²² Na doação de ovócitos, a maioria dos ciclos foi transferido em embrião clivado, não sendo por isso possível estabelecer relações estatísticas válidas no que toca ao estado de desenvolvimento do embrião, não se evidenciando associação com o número de embriões na ecografia, gravidez evolutiva ou parto pré-termo.

O tipo de transferência embrionária (a fresco ou TEC) não influenciou o peso ao nascer nem a evolução da gestação, sendo de notar, contudo, que a TEC obteve uma percentagem inferior de gravidez evolutiva. Relativamente ao parto pré-termo, apesar da sua maioria ocorrer em transferências a fresco, a taxa foi superior nas transferências de embrião criopreservado. Num estudo realizado em 2020, foi considerado um bom *outcome* uma gravidez única, de termo, com um recém-nascido vivo com peso apropriado para a idade, verificando-se que na doação de

ovócitos, a transferência a fresco tem uma maior probabilidade de o atingir. Acredita-se que isto estará relacionado com o facto de, na doação, não haver tanto risco de hiperestimulação ovárica, que altera a expressão genética endometrial, aumentando a probabilidade de complicações.³⁹ Ainda assim, tendo em conta que a criopreservação é cada vez mais utilizada, com evidência de melhores resultados em ciclos com os próprios gâmetas, é relevante continuar a estudar o seu impacto nas recetoras de ovócitos.

Limitações

A primeira limitação a referir no presente estudo é a ausência de um grupo de controlo. As gravidezes pós procriação medicamente assistida têm um risco superior às gravidezes espontâneas, pelo que seria pertinente usar como grupo de controlo um grupo de grávidas pós técnica de PMA com os próprios gâmetas.

As complicações estudadas podem estar relacionadas não só com a doação de gâmetas, como com a própria técnica de PMA, condição social e económica do casal, assim como com outros fatores ambientais e antecedentes médicos que condicionam uma diferente predisposição. É de referir que a doação de gâmetas está associada a outras complicações prevalentes e relevantes, como patologia hipertensiva, que não foram estudadas no presente estudo. Para além disso, o facto das diferentes complicações se relacionarem entre si constitui também uma limitação.

Conclusão

Não se estabeleceu uma associação direta da doação de gâmetas com complicações obstétricas e neonatais, como parto pré-termo, gravidez não evolutiva, baixo peso ao nascer e aumento do parto por cesariana. É relevante, contudo, referir que a gestação múltipla constitui uma grande preocupação nos ciclos de PMA, estando associada por si só a várias complicações. Assim, é importante promover a transferência de um só embrião, com particular atenção nas recetoras de ovócitos doados com idade avançada.

A idade materna é de facto um fator de pior prognóstico nestes procedimentos, mas a doação pode ainda assim constituir uma opção viável e com mais benefícios do que o tratamento com os próprios gâmetas, particularmente na doação de ovócitos.

O dia da transferência do embrião, assim como o número da tentativa e tipo de transferência embrionária não parecem estar associados a um melhor ou pior desfecho neonatal. Já o valor de B-hCG poderá ser considerado um fator preditivo de gestação clínica, evolutiva e múltipla.

O casal recetor deve ser informado e aconselhado acerca dos riscos inerentes à doação de gâmetas, assim como dos benefícios e fatores associados, para diminuir a ansiedade inerente ao processo. Deve ser feito um acompanhamento regular para promover o bem-estar da grávida, do casal, e do recém-nascido.

Apêndice

Tabelas

Tabela I- Descrição das variáveis globais até ao diagnóstico de gravidez, por tipo de dador.

	Dador Masculino (N=184)	Dador feminino (N=54)
Idade, anos		
Mínimo	23	23
Máximo	41	40
Média	32,89	35,48
Tipo de infertilidade		
Primária	91,8%	90,7%
Secundária	8,2%	9,3%
Tempo de Infertilidade, meses		
Mínimo	4	24
Máximo	412	228
Média	61,9	79,09
Nº tentativa		
Primeira	65,8%	88,9%
Segunda	25,5%	7,4%
Terceira	8,7%	3,7%
Causa de Infertilidade		
Azoospermia	79,9%	-
Fator Masc + Fem	14,1%	13%
Genético	3,8%	7,4%
Monoparental	1,1%	-
Transexual	1,1%	-
Fator ovocitário	-	75,9%
Ciclos Prévios sem sucesso	-	3,7%
Técnica		
IUI	38,6%	-
FIV	55,4%	44,4%
ICSI	6%	55,6%
Valor de B-hCG		
Mínimo	5,3	10
Máximo	11669	7937
Média	601,7	1000
Nº de embriões com bc+		
0	5,4%	9,3%
1	70,1%	66,7%
2	22,8%	24,1%
3	1,1%	-
4	0,5%	-

Tabela II- Descrição do desfecho obstétrico e neonatal, por tipo de dador

	Dador Masculino	Dador feminino
Nº de RN vivos	N=144	N=41
0	24,3%	26,8%
1	55,6%	53,7%
>1	20,1%	19,5%
Tipo de parto	N=109	N=30
Eutócico	35,8%	30%
Distócico	16,5%	13,3%
Cesariana	47,7%	56,7%
Tempo de gestação	N=109	28
Min – Máx, semanas	26-41	41
Média, semanas	37,13	37
Termo	70,6%	60%
Pré-termo	29,4%	40%
Peso do RN		
Número 1	N=109	N=30
Média, gramas	2884	2108
Baixo peso ao nascer	29,3%	43,4%
Número 2	N=29	N=8
Média, gramas	2194	2108
Baixo peso ao nascer	69%	62,5%
Número 3	N=1	-
Média, gramas	1250	-

Tabela III- Descrição dos fatores associados à transferência de embriões, por tipo de dador.

	Dador Masculino (N=113)	Dador feminino
Dia de transferência		
2/3	70,3%	90,7%
5/6	29,7%	9,3%
Número de embriões transferidos		
1	15,9%	33,3%
2	84,1%	66,7%
Tipo de transferência		
A fresco	84,1%	16,7%
Idade, média, em anos	32,97	35,16
Criopreservado	15,9%	83,3%
Idade, média, em anos	35,89	37,11

Figuras

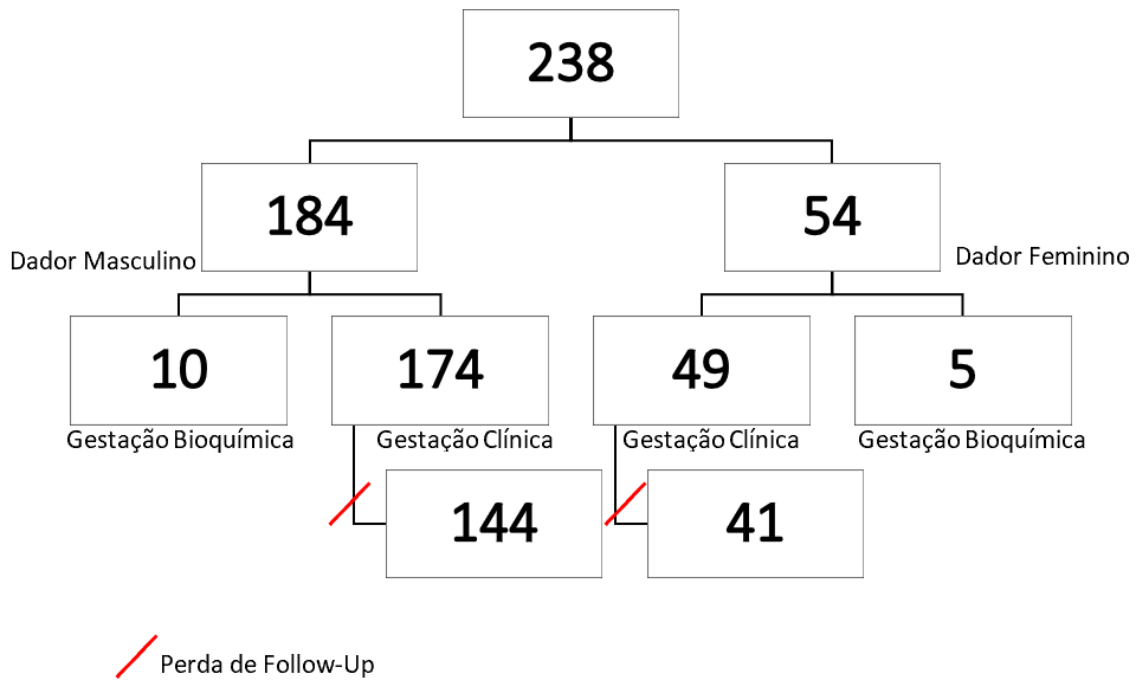


Figura 1- Tamanho (N) da amostra utilizada para estudo. Descrição da perda de follow-up.

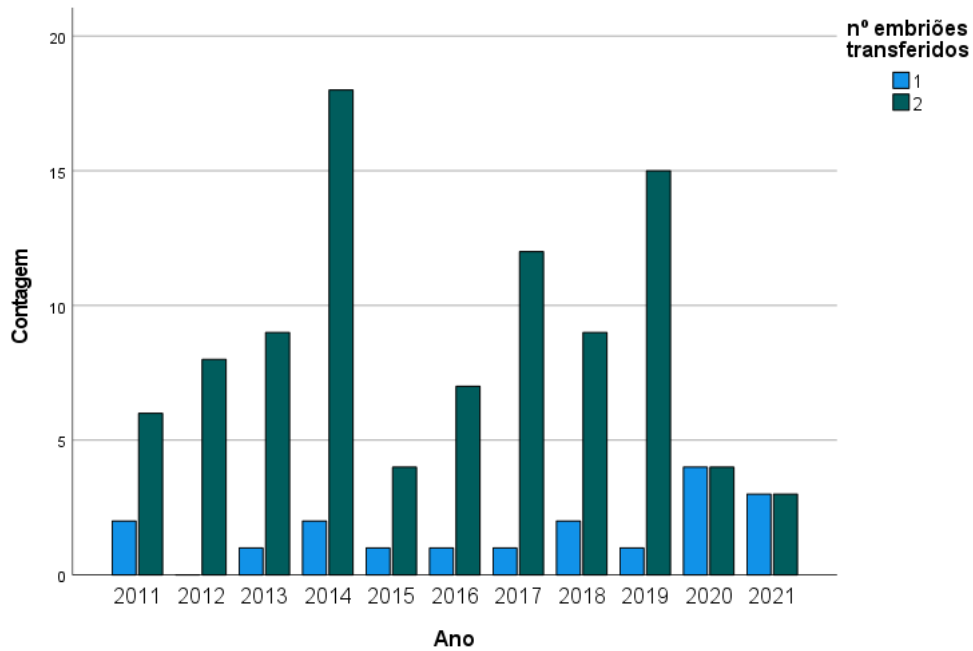


Figura 2- Evolução do número de embriões transferidos ao longo do tempo, na doação de espermatozoides.

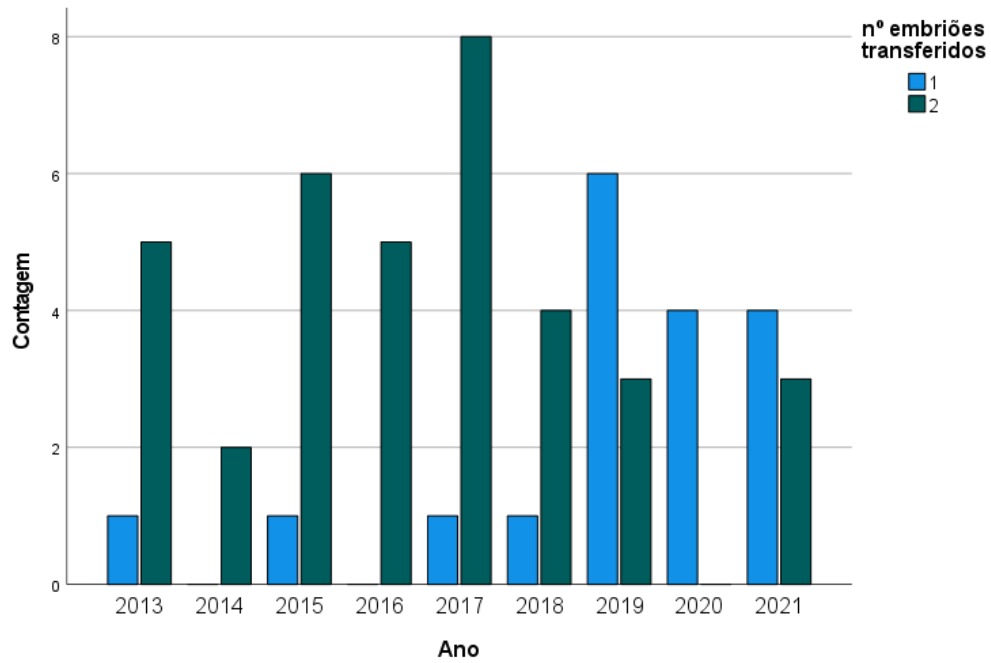


Figura 3- Evolução do número de embriões transferidos ao longo do tempo, na doação de ovócitos.

Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO 2018.
2. Associação Portuguesa de Fertilidade. Infertilidade. <https://apfertilidade.org/infertilidade/>
3. Saúde D-G da. Conduta em Infertilidade 004/2011. Published online 2013:1-15.
4. Julho D-LN de 28 de. Diário da República, 1.ª série — N.º 145 — 28 de julho de 2017. *Diário da República*. 2017;145(1ª série):4267-4271. <https://dre.pt/application/file/a/107773551>
5. Jevé YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(9):1471-1480. doi:10.1111/1471-0528.13910
6. Y.J. K, C.W. P, S.-Y. K. Indications of intrauterine insemination for male and non-male factor infertility. *Semin Reprod Med*. 2014;32(4):306-312. doi:10.1055/s-0034-1375183
7. Fishel Bartal M, Sibai BM, Bart Y, et al. The Impact of Sperm and Egg Donation on the Risk of Pregnancy Complications. *Am J Perinatol*. 2019;36(2):205-211. doi:10.1055/s-0038-1667029
8. Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Hum Reprod*. 2002;17(7):1901-1905. doi:10.1093/humrep/17.7.1901
9. Jayachandran KD, Natarajan P, Pandiyan R. First postembryo transfer beta-hCG level and pregnancy outcome in an assisted reproductive technology program. *Int J Infertil Fetal Med*. 2012;3(2):57-62. doi:10.5005/jp-journals-10016-1042
10. Lansac J, Royère D. Follow-up studies of children born after frozen sperm donation. *Hum Reprod Update*. 2001;7(1):33-37. doi:10.1093/humupd/7.1.33
11. Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;53:30-37. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.07.001
12. Wu Y, Chen W, Zhou L, Gao X, Xi X. Single embryo transfer improve the perinatal outcome in singleton pregnancy. *J Matern Neonatal Med*. 2020;33(19):3266-3271. doi:10.1080/14767058.2019.1571029
13. Tobias T, Sharara FI, Franasiak JM, Heiser PW, Pinckney-Clark E. Promoting the use of elective single embryo transfer in clinical practice. *Fertil Res Pract*. 2016;2(1):1-9. doi:10.1186/s40738-016-0024-7
14. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(JUL). doi:10.3389/fendo.2018.00327
15. M Mignini Renzini , M Dal Canto , M C Guglielmo , D Garcia , E De Ponti , A La Marca , R Vassena JB. Sperm donation: an alternative to improve post-ICSI live birth rates in advanced maternal age patients. *Hum Reprod*. 36(8):2148-2156. doi:10.1093/humrep/deab148
16. Blazquez A, García D, Vassena R, Figueras F, Rodriguez A. Risk of preeclampsia in pregnancies resulting from double gamete donation and from oocyte donation alone. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13(December 2017):133-137.

doi:10.1016/j.preghy.2018.06.010

17. Yu B, Fritz R, Xie X, et al. The impact of using donor sperm in assisted reproductive technology cycles on perinatal outcomes. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1285-1289. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.08.012
18. Adams DH, Clark RA, Davies MJ, De Lacey S. A meta-analysis of sperm donation offspring health outcomes. *J Dev Orig Health Dis*. 2017;8(1):44-55. doi:10.1017/S2040174416000489
19. Gerkowicz SA, Crawford SB, Hipp HS, Boulet SL, Kissin DM, Kawwass JF. Assisted reproductive technology with donor sperm: national trends and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):421.e1-421.e10. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.224
20. Hoy J, Venn A, Halliday J, Kovacs G, Waalvvyk K. Perinatal and obstetric outcomes of donor insemination using cryopreserved semen in Victoria, Australia. *Hum Reprod*. 1999;14(7):1760-1764. doi:10.1093/humrep/14.7.1760
21. Stern JE, Liu C ling, Cabral HJ, et al. Factors associated with increased odds of cesarean delivery in ART pregnancies. *Fertil Steril*. 2018;110(3):429-436. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.04.032
22. Maheshwari A, Hamilton M, Bhattacharya S. Should we be promoting embryo transfer at blastocyst stage? *Reprod Biomed Online*. 2016;32(2):142-146. doi:10.1016/j.rbmo.2015.09.016
23. Roque M, Lattes K, Serra S, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;99(1):156-162. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.003
24. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):330-342.e9. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.10.019
25. Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida. Relatório da Atividade Desenvolvida pelos Centros de PMA em 2018. 2018;2011:27.
26. Kawwass JF, Monsour M, Crawford S, et al. Trends and outcomes for donor oocyte cycles in the United States, 2000-2010. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(22):2426-2434. doi:10.1001/jama.2013.280924
27. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update*. 2016;22(5):620-633. doi:10.1093/humupd/dmw012
28. Yeh JS, Steward RG, Dude AM, Shah AA, Goldfarb JM, Muasher SJ. Pregnancy outcomes decline in recipients over age 44: An analysis of 27,959 fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1331-1336.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.01.056
29. Frattarelli JL, Miller KA, Miller BT, Elkind-Hirsch K, Scott RT. Male age negatively impacts embryo development and reproductive outcome in donor oocyte assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2008;90(1):97-103. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.009
30. 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*. 2019;22(4):403-411. doi:10.1080/13697137.2019.1574738
31. Metello JL, Tomás C, Ferreira P, Ramos S, Lisboa V, Melo PS. Previsão de gravidez pós-

- fertilização in vitro de acordo com valor de β -hCG e progesterona. *Reprod e Clim.* 2016;31(3):134-142. doi:10.1016/j.recli.2016.07.002
32. Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G, Peterson HB, Wilcox LS. Risk of multiple birth associated with in vitro fertilization using donor eggs. *Am J Epidemiol.* 2001;154(11):1043-1050. doi:10.1093/aje/154.11.1043
 33. Le Ray C, Scherier S, Anselem O, et al. Association between oocyte donation and maternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. *Hum Reprod.* 2012;27(3):896-901. doi:10.1093/humrep/der469
 34. Söderström-Anttila V. Pregnancy and child outcome after oocyte donation. *Hum Reprod Update.* 2001;7(1):28-32. doi:10.1093/humupd/7.1.28
 35. Clua E, Tur R, Coroleu B, et al. Elective single-embryo transfer in oocyte donation programmes: Should it be the rule? *Reprod Biomed Online.* 2012;25(6):642-648. doi:10.1016/j.rbmo.2012.09.008
 36. Shah A, Parisaei M, Garner J. Obstetric Complications of Donor Egg Conception Pregnancies. *J Obstet Gynecol India.* 2019;69(5):395-398. doi:10.1007/s13224-019-01211-9
 37. Mascarenhas M, Sunkara SK, Antonisamy B, Kamath MS. Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;218:60-67. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.09.015
 38. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, Deugarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2720-2727. doi:10.1093/humrep/det292
 39. Roeca C, Johnson RL, Truong T, Carlson NE, Polotsky AJ. Birth outcomes are superior after transfer of fresh versus frozen embryos for donor oocyte recipients. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2850-2859. doi:10.1093/humrep/deaa245

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

