



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Joana Isabel Igreja da Silva
Influência da Idade da Mulher na Escolha
da Técnica de Reprodução Medicamente Assistida

Abril, 2011

FMUP

Joana Isabel Igreja da Silva
Influência da Idade da Mulher na Escolha
da Técnica de Reprodução Medicamente Assistida

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia/Obstetrícia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Prof. Doutor João L. Silva Carvalho

Para: ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA

Abril, 2011

FMUP

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, JOANA ISABEL IGREJA DA SILVA, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801217, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura: Joana Isabel Igreja da Silva

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: JOANA ISABEL IGREJA DA SILVA

Endereço electrónico: jis@msn.com Telefone ou Telemóvel: 916556919

Número do Bilhete de Identidade: 13191527

Título da ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante~~ (cortar o que não interessa):

INFLUÊNCIA DA IDADE DA MULHER NA ESCOLHA DA TÉCNICA DE
REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA

Orientador:

PROF. DOUTOR JOÃO L. SILVA CARVALHO

Ano de conclusão: 6.º ANO

Designação da área do projecto:

GINECOLOGIA / OBSTETRICIA

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2011

Assinatura: Joana Isabel Igreja da Silva

Influência da Idade da Mulher na Escolha da Técnica de Reprodução Medicamentosa

Assistida

Influence of Woman's Age on the Choice of the Assisted Reproductive Technique

Joana Igreja*

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

*Aluna do 6.º ano de Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Abstract

Couples in developed countries are increasingly seeking for Assisted Reproductive Technology (ART) to achieve pregnancy and live birth. Owing to the growing tendency of women to delay childbearing, fertility specialists are seeing more and more age-related fertility problems, since advancing female age decreases fecundability. The fact that ART in its present form cannot compensate for all the births lost by the natural decline of fertility with age arises the problem of choosing the technique that offers more chances to couples that are willing to immediate achievement of fecundity. The success rates of all techniques significantly decline with increasing female age, in parallel with what happens with natural fecundity. Above 37 years of age, there may be advantage in the treatment with Intrauterine Insemination (IUI) in spontaneous cycle (without stimulation) and no more than one cycle is recommended in women older than 40 years old. After the age of 36, the probability of a pregnancy does not increase significantly with repeated cycles of *in vitro* Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). Over the age of 40, IVF should be limited to two cycles and seriously considered its refusal in women older than 43. ICSI offers no advantage over IVF when female ageing is the main infertility problem. The time limit for applying autologous ART is hard to establish.

Keywords: Infertility, Intrauterine Insemination, In Vitro Fertilization, Intracytoplasmic sperm injection, Age Factors.

Introdução

Nos países desenvolvidos, a Reprodução Medicamente Assistida (RMA) é cada vez mais procurada por casais que anseiam deixar descendência.¹

Em todo o mundo ocorre um aumento da prevalência da Infertilidade, estimando-se que, em Portugal, a prevalência em idade reprodutiva (25-44 anos) seja de 8.2% (o que corresponde a 121.059 mulheres/casais). Dos que recorrem a consulta e realizam algum tipo tratamento, em 25% dos casos são aplicadas técnicas de RMA.²

A incidência crescente da doença justifica o aumento da procura de tratamentos de RMA, também decorrente do maior grau de conhecimento por parte da população relativamente aos tratamentos de Infertilidade actualmente disponíveis (meios de comunicação social - televisão, jornais e revistas - são a principal fonte de informação), da maior facilidade de acesso aos serviços de Infertilidade e da maior abertura dos casais em pedir aconselhamento.^{2,3}

Em virtude da necessidade e procura de tratamentos de RMA, o número de ciclos de Fertilização *in vitro* (FIV) e Injecção Intracitoplasmática de Espermatozóide (ICSI) realizados nos EUA quase duplicou entre 1999 (87.636) e 2008 (148.055), bem como o número de partos e de recém-nascidos vivos fruto dos tratamentos.⁴ Na Europa, a tendência é semelhante, com um aumento de cerca de 65% entre 2000 (279.267) e 2006 (458.759).^{5,6} Em Portugal, desde a introdução do Registo de Procriação Medicamente Assistida em 1997, o qual é de participação voluntária, verificou-se um aumento do número de ciclos reportados,⁷ tendo em 2008 sido registados 4.593 ciclos de FIV/ICSI e 1817 ciclos de Inseminação Intrauterina (IIU).⁸ (figura 1)

Independentemente do aumento dos diversos factores e causas de Infertilidade, na maioria dos Países Ocidentais, a idade média das mulheres na altura do casamento e do primeiro filho está a aumentar por várias razões, designadamente de natureza sócio-económica e profissional.⁹⁻¹¹ Em França, por exemplo, em cerca de 25 anos (do fim da década de 1970 até ao ano 2000), a idade média da mulher à data do primeiro parto aumentou dos 26.5 para os 29.5

anos.¹² Em Portugal, a idade média da mulher ao nascimento do primeiro filho foi de 28,6 anos em 2009.¹³

Ora, se o processo de reprodução humana já é, em si mesmo, um processo de baixa rentabilidade (20-25% por ciclo), avaliando-se que 10 a 35% dos casais demoram mais de um ano a conceber, a idade agrava esta situação, condicionando uma diminuição da fecundidade e da probabilidade de concepção/mês, o que significa que demorará mais tempo a uma mulher de idade superior a 30 anos a fecundar e a conseguir uma gravidez normal com recém-nascido vivo e saudável que a uma mais jovem.¹¹

A magnitude do problema é tal que alguns autores pensam que o importante aumento do número de casais inférteis não é devido à crescente incidência de causas e riscos mas à progressiva tendência de adiamento da primeira gravidez para a 4.^a década de vida, ou seja, para idades em que é mais provável a ocorrência de infertilidade.¹¹

Esta tendência para adiar o nascimento do primeiro filho reflecte-se também nos dados referentes à RMA. Se observarmos os registos europeus referentes a 2006, verificamos que 36.2% das mulheres tratadas por FIV tinham entre 35 e 39 anos e 14.4% tinham idade igual ou superior a 40 anos, o que significa que mais de metade dos ciclos de FIV foram realizados em mulheres de idade superior a 35 anos.⁶

Uma vez que a proporção de mulheres com mais idade que procura aconselhamento médico nesta área é elevada e provavelmente está a aumentar, os especialistas em Fertilidade deparam-se com um número crescente de situações de infertilidade em que a idade feminina é um factor com importante influência.¹⁰

Alguns casais depositam na RMA toda a esperança de resolução dos seus problemas, mas é importante ter em conta que as técnicas actualmente disponíveis apenas compensam parcialmente a redução da fertilidade provocada pela idade e, à medida que a idade progride, a capacidade compensatória diminui. Um estudo que usou um modelo informático de simulação (Modelo de Monte Carlo), que combinava as probabilidades mensais de concepção, o risco de abortamento e a probabilidade de esterilidade permanente, revelou que, se a mulher adiar a gravidez por 5 anos, dos 30 para os 35 anos, a probabilidade de conceber reduz-se em 9% (de 91

para 82) e a utilização de técnicas de RMA vai aumentar a probabilidade em apenas 4% (de 82 para 86); o adiamento dos 35 para os 40 anos, reduz a probabilidade de concepção em 25% (de 82 para 57) e a utilização de técnicas de RMA vai aumentar a probabilidade em apenas 7% (de 57 para 64). Por outras palavras, a RMA recupera apenas metade dos nascimentos perdidos pelo adiamento da tentativa de gravidez dos 30 para os 35 anos e menos de um terço dos perdidos pelo adiamento dos 35 para os 40 anos.¹⁴

O conhecimento sobre a baixa taxa de rentabilidade do processo de reprodução humana, sobre o declínio da fecundidade com a idade e sobre a limitada capacidade de auxílio da RMA justifica que as dificuldades de reprodução com o avançar da idade feminina sejam consideradas um dos campos mais desafiantes da Medicina da Reprodução.⁹ Muitas vezes o médico encontra-se perante o conflito entre ser agressivo na terapêutica em mulheres com mais idade (que poderiam ter uma concepção natural sem necessidade de tratamento) e o assumir de uma atitude expectante, considerando o tempo (previsivelmente longo) necessário para concepção espontânea, mas havendo o risco de, ao atrasar a instituição da terapêutica, se reduzir perigosamente a probabilidade de concepção da mulher e do casal.

Apesar de determinadas etiologias da Infertilidade determinarem a utilização de uma técnica específica em detrimento de outras, é sempre necessário tomar uma decisão clínica considerando todos os factores individuais do casal que procura aconselhamento. Ora, os casais que se submetem a tratamentos de fertilidade precisam de ser claramente informados acerca da sua probabilidade de sucesso nos tratamentos de RMA. É por isso importante, quer para os casais quer para o médico, conhecer a probabilidade de “sucesso” dos diferentes tipos de tratamento disponíveis.¹⁵

Um dos factores que mais pode influenciar a escolha e a decisão terapêutica é a idade feminina, uma vez que, além da já referida importância na fertilidade do casal, se observa uma redução da eficácia das técnicas de RMA em função da idade mulher e que os desenvolvimentos nas técnicas de RMA intraconjugal nos últimos 20 anos tiveram pouco impacto no prognóstico nas mulheres de idade mais avançada.^{3,9}

Pelas razões apresentadas, é imperativo seleccionar uma estratégia que, tendo em conta a idade da mulher, aproveite ao máximo as possibilidades do casal conseguir uma gravidez, não atrasando ou eliminando as hipóteses de sucesso com a utilização de técnicas inadequadas para determinada situação clínica.

O objectivo do presente trabalho visa comparar a influência da idade da mulher nas taxas de sucesso das diferentes técnicas e determinar em que medida a idade feminina deve ser tida em conta como importante factor de escolha de uma técnica de RMA.

Idade da Mulher e Reprodução Humana

A idade feminina é um factor determinante na Reprodução Humana.¹⁴

A diminuição da fecundidade com a idade da mulher é atribuível a diversos factores, com especial saliência para a diminuição da frequência das relações sexuais, o aparecimento de doenças que prejudicam a fecundidade (doenças de transmissão sexual e endometriose), factores sócio-ambientais (como o álcool e o tabaco), maior frequência de patologias ginecológicas, aumento da incidência de abortamentos de embriões com e sem anomalias cromossómicas, factor ovárico (insuficiência luteínica e anovulação), incluindo o envelhecimento do óvulo com diminuição da sua qualidade e diminuição da taxa de implantação, quer por má qualidade embrionária quer por factores de “envelhecimento do ambiente uterino”.¹¹

Tendo em conta a simultaneidade temporal observada entre a redução da população de folículos ováricos e o declínio de fertilidade associado à idade, o ovário é apontado como principal causador do envelhecimento reprodutivo.¹⁶

Assim o parece confirmar a doação de ovócitos e embriões a mulheres de mais idade, que permitiu estudar de forma independente o efeito do “envelhecimento” na receptividade endometrial e no factor ovocitário. A constatação de taxas de sucesso em mulheres “mais velhas” (com substituição hormonal) semelhantes às observadas em mulheres jovens, nos ciclos de doação, sugere que o endométrio mantém a sua capacidade receptiva mesmo em idades avançadas.¹⁷

Existe, portanto, a indicação de que a redução da fertilidade associada à idade está principalmente ligada ao envelhecimento do ovário e do ovócito e não à senescência do útero e endométrio.¹⁸

Durante a vida fetal, os ovários são providos da quantidade de folículos que irão suprir as necessidades reprodutivas da mulher para o resto da vida. Por apoptose, o número de ovócitos declina exponencialmente desde esta fase até à menopausa, com uma aceleração a partir dos 37-38 anos. Dos 6 milhões de folículos presentes na vida fetal e dos 2 milhões que existem ao nascimento, apenas cerca de 400 000 restam no início da puberdade e centenas desaparecem mensalmente (inclusive nos períodos em que não ocorre ovulação, como na gravidez, aleitamento ou uso de contraceptivos orais).^{16,19} No processo de depleção biológica a que estão destinados os milhões de folículos e ovócitos da mulher, existe um mecanismo periódico, cíclico, de selecção dos melhores (Ovulação) para assegurar a qualidade da Reprodução Humana.

Com a diminuição do número de folículos, a qualidade ovocitária também diminui, pelo menos a partir do início da quarta década de vida, altura em que a fecundidade diminui gradualmente. Pensa-se que a diminuição da qualidade ovocitária possa ser devida a um aumento da não-disjunção meiótica, o que por sua vez resulta num aumento da taxa de aneuploidias nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário.²⁰ Os mecanismos subjacentes são ainda pouco conhecidos mas parecem envolver diferenças nas células germinativas, acumulação de danos oxidativos nos ovócitos durante a vida da mulher ou alterações relacionadas com a idade das células da granulosa que rodeiam os ovócitos.^{16,20} Tendo em conta as observações que sugerem que os factores que determinam o número e selecção dos folículos que são removidos por atresia se tornam menos restritivos com o avançar da idade e, assumindo o facto de a atresia folicular desempenhar, de forma indirecta, um importante papel na determinação da qualidade folicular dos que atingem as fases finais do desenvolvimento, isto implica um reduzido controlo de qualidade folicular nas mulheres de mais idade.¹⁶

Ora, apesar das profundas alterações no número e na qualidade dos folículos durante a quarta e quinta décadas de vida, o processo de envelhecimento ovárico não é clinicamente

perceptível. Os únicos eventos que podem ser facilmente reconhecidos são tardios, designadamente as irregularidades do ciclo (pelo encurtamento dos interlúneos) e, ainda mais tarde, a menopausa. Por conseguinte, o momento em que se inicia o declínio da fertilidade, e subsequentemente a esterilidade, não pode ser reconhecido de forma individualizada.²⁰

Existe também um inegável aumento da incidência de abortamento precoce com o curso da idade, quer na fecundação espontânea, quer na RMA.¹¹ É altamente provável que as aneuploidias cromossómicas sejam a principal causa de abortamento. Este fenómeno também explica o facto de a fecundidade feminina ficar extremamente reduzida cerca de 10 anos antes da menopausa, uma vez que entre os 40 e os 50 ainda existem folículos suficientes para assegurar ciclos ovulatórios, mas a alta taxa de abortamento precoce, devido a anomalias cromossómicas, não permite a continuação da gravidez.^{16,21}

Em paralelo com o aumento da incidência de abortamento, constatou-se também, num estudo que analisou 2500 ciclos de FIV, a ocorrência de um declínio da capacidade de implantação, ainda mais pronunciado e mais precoce que a diminuição da taxa de gravidez clínica.²²

No contexto do normal envelhecimento reprodutivo feminino existe uma grande variação interindividual. Esta variabilidade tem importantes implicações na abordagem preditiva individual do declínio da fertilidade relacionado com a idade.²⁰ Por isso, tem havido uma necessidade de desenvolver testes que forneçam informações adicionais ao indicado pela idade cronológica.²¹

A maioria dos testes têm como objectivo estimar a reserva ovárica.²¹ O termo reserva ovárica é utilizado como avaliação quantitativa da população folicular remanescente, não tomando em linha de conta a qualidade ovocitária. As mulheres que se considera terem uma reserva ovárica reduzida têm um risco aumentado de terem uma fraca ou nula resposta às gonadotrofinas exógenas utilizadas em RMA, com poucos ou nenhuns ovócitos recolhidos.¹⁹

Estes testes incluem a avaliação do volume ovárico e contagem de folículos antrais por ultrassonografia, a determinação das concentrações de Hormona anti-Mulleriana, Inibina B e FSH ao 2.º/3.º dia do ciclo.¹² A performance preditiva destes testes foi analisada por uma revisão

sistemática e metanálise, que demonstrou que a maioria deles conseguia prever, de forma adequada, a insuficiência de resposta à estimulação ovárica para FIV. No entanto, a sua capacidade preditiva da ocorrência de gravidez foi apenas marginal e, por isso, devem ser considerados de pouca utilidade para a prática clínica.²³

Apesar de se reconhecer que a idade biológica é mais importante que a idade cronológica como factor preditivo do sucesso da RMA,²⁴ o discutível valor clínico dos testes actualmente disponíveis impossibilita o fornecimento de uma informação preditiva individualizada.²¹

Idade da Mulher e Reprodução Medicamente Assistida

A Inseminação Intrauterina (IIU) é o tratamento mais simples, menos dispendioso e menos invasivo, que está indicada em casos de infertilidade por factores cervical, masculino ligeiro a moderado, anovulação, endometriose ligeira e infertilidade inexplicada.^{25,26}

O benefício deste tratamento baseia-se no princípio de que a probabilidade de concepção será maior se os espermatozóides forem colocados para lá do canal cervical (que constitui um grande obstáculo à sua ascensão) e se forem previamente preparados em meios de cultura apropriados, assegurando que um conjunto de espermatozóides em maior número e de melhor qualidade chegará ao tracto genital superior, onde irão encontrar um maior número de ovócitos para fecundar (cujo desenvolvimento é induzido por estimulação ovárica controlada).^{11,27}

Segundo dados da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (EHSRE), a probabilidade de sucesso da IIU homóloga, em termos de taxa de parto por ciclo, é em média de apenas 8.5%.⁶ Em face de tão baixa probabilidade de sucesso é importante identificar factores prognósticos e determinar o número de ciclos que devem ser realizados antes de progredir para FIV ou ICSI.²⁸

Partindo de diferentes taxas de sucesso em idade jovem, vários estudos demonstram uma diminuição relativamente suave das taxas de gravidez após IIU com o avançar da idade da mulher.²⁸⁻³⁰ (figura 2)

O mesmo declínio se verifica quando se analisam as taxas de nascimento após IIU, sendo também evidente um aumento das taxas de abortamento com a idade.²⁹

Confirmando observações anteriores^{31,33}, um estudo retrospectivo que analisou 1038 ciclos de IIU mostrou que a idade da mulher foi o factor preditivo mais importante de sucesso para todas as indicações.²⁵ Porém, outros estudos sugerem que a idade feminina não deve ser considerada factor preditivo de sucesso da IIU nas idades inferiores a 40 anos.^{27,30,33}

Se dividirmos em 2 grupos etários em função da idade feminina (< 40 anos e > 40 anos) os ciclos de IIU realizados na Europa no ano 2006, verificamos que as taxas de nascimento diminuem de 9.2% nas mulheres de idade inferior a 40 anos para 4.4% nas de idade superior a 40.⁶

A Fertilização *in vitro* (FIV) continua a ser a opção mais efectiva para o tratamento da infertilidade em pacientes que sofrem de infertilidade inexplicada, endometriose, infertilidade masculina e patologia tubar.³⁴

Diversos estudos confirmam que a idade feminina é um dos factores que mais influencia o sucesso da FIV.^{9,35}

Uma meta-análise realizada com base em 10 estudos que reportaram a idade como uma variável contínua, fornece robusta evidência de que a idade da mulher é um dos mais fortes factores preditivos da probabilidade de gravidez dos ciclos FIV/ICSI.³⁶

Um estudo retrospectivo analisou um total de 765 casais que realizaram FIV/ICSI, organizados em 7 grupos de acordo com a idade feminina (20-22, 23-25, 26-28, 29-31, 32-34, 35-37, >37 anos). Apesar de não terem sido observadas diferenças significativas nas taxas de gravidez por ciclo nos primeiros grupos, houve uma diminuição significativa no subgrupo 35-37 anos e uma diminuição ainda mais acentuada no grupo de idade superior a 37.³⁴

Sharma et al conduziram um outro estudo retrospectivo da informação referente a 2056 casais que efectuaram FIV, analisando um total de 2708 ciclos. Dividindo as doentes em relação à idade materna (<35 anos, ≥35 anos) verificaram que, na primeira tentativa, mulheres de idade igual ou inferior a 35 anos tinham o dobro da probabilidade de gravidez em relação às de mais de 35 (Odds ratio de 1.98). Após 4 tentativas, a taxa cumulativa de gravidez foi de 81% para mulheres ≤ 35 anos e 63% para o grupo de idade > 35; as correspondentes taxas cumulativas de

recém-nascido vivo foram de 76 e 50%, respectivamente.³⁷

A Injecção Intracitoplasmática de Espermatozóide (ICSI) tem sido fundamentalmente utilizada com 2 indicações: factor masculino grave e falência de fecundação em ciclos FIV.³⁸ Os dados da ESHRE, referentes ao ano 2006, apontam para taxas de gravidez e de parto de 29.3 e 17.1% por ciclo, respectivamente.⁶

Tal como acontece com as outras técnicas, observa-se um declínio nas taxas de sucesso à medida que a idade feminina avança. (figuras 3 e 4)

Devroey et al registou taxas de gravidez e de parto significativamente menores em mulheres de idade igual ou superior a 40 anos que utilizaram os seus próprios ovócitos, quando comparadas com mulheres mais jovens.³⁹

A análise retrospectiva de 519 ciclos de ICSI permitiu estimar as taxas cumulativas de gravidez evolutiva (pelo método de Kaplan-Meier) em função da idade feminina. Verificou-se que a taxa cumulativa de gravidez diminui à medida que a idade avança e, tomando como exemplo os resultados ao fim de 3 ciclos, observou-se que 52.3% das mulheres de idade igual ou inferior a 30, 43.7% entre os 31-35 e 6.8% de 36 ou mais anos conseguem engravidar. Com a repetição dos ciclos, a probabilidade de gravidez vai aumentando muito significativamente nas doentes até aos 36 anos, mas mantém-se estável e baixa nas doentes de idade superior a 36 anos.⁴⁰

Idade da Mulher e Escolha da Técnica

Apresentando taxas de sucesso inferiores relativamente às outras técnicas, qualquer que seja a idade da paciente, a IIU é geralmente considerada um passo intermédio, pouco complexo, antes de avançar para a aplicação de técnicas de RMA mais sofisticadas (como a FIV ou a ICSI).³¹ Vários estudos sugerem que constitui uma má opção para mulheres com mais de 40 anos.^{33,41,42}

No entanto, um estudo de revisão da literatura, para análise da melhor técnica a aplicar em mulheres com 40-41 anos de idade, concluiu que é aceitável propor uma tentativa curta, de

até 3 ciclos de IIU com estimulação com gonadotrofinas, antes de avançar para FIV, sendo de evitar avaliações duradouras e tratamentos ineficientes, como os ciclos de IIU estimulados com citrato de clomifeno; já em mulheres de idade igual ou superior a 42 anos, o sucesso de gonadotrofinas+IIU é pobre, devendo ser a FIV a primeira opção de tratamento.³⁵

Mais recentemente, um estudo de coorte retrospectivo que analisou 262 ciclos de IIU mostrou que mulheres de idade igual ou superior a 40 anos não devem fazer mais do que um ciclo antes de prosseguir para FIV (uma vez que todas as mulheres que tiveram um nascimento conseguiram engravidar no primeiro ciclo).⁴³

A IIU combinada com Hiperestimulação Ovárica Controlada (HOC) mostra, em geral, taxas de gravidez significativamente mais elevadas se comparada com a IIU sem estimulação, como é de esperar tendo em conta os princípios e o racional da técnica. No entanto, nas mulheres com mais de 37 anos, um estudo de coorte retrospectivo que analisou 1701 ciclos de IIU em casais com infertilidade inexplicada demonstrou que a IIU em ciclo espontâneo resultou em taxas de gravidez significativamente superiores quando comparadas com as dos ciclos de IIU realizados com estimulação com gonadotrofinas, sendo a diferença ainda maior quando foi utilizado o clomifeno.⁴⁴ Esta observação pode ser explicada pelo facto de a população de folículos diminuir com a idade, sendo o folículo dominante, quando seleccionado naturalmente, o de melhor qualidade, resultando num aumento da taxa de fertilização e implantação. Kalu E et al concluíram, por isso, que a IIU sem estimulação deve ser uma das opções de tratamento discutidas para as mulheres com mais idade, que tenham ciclos regulares.⁴⁴

Um estudo retrospectivo, que analisou 175 ciclos de FIV realizados em mulheres com mais de 40 anos, mostrou que todas as gravidezes ocorreram nos primeiros 2 ciclos, sendo sugerido que os programas de FIV devem limitar o número de ciclos nas mulheres desta faixa etária.⁴⁵

Hourvitz et al analisaram retrospectivamente 843 ciclos de FIV em mulheres entre os 42 e os 47 anos, tendo concluído que a FIV autóloga deve ser limitada como opção de tratamento a mulheres de idade inferior a 43 com resposta ovárica adequada.⁹ Num outro estudo

retrospectivo, que analisou 431 ciclos de FIV/ICSI em mulheres de idade igual ou superior a 41 anos, ao estratificar-se os resultados por ano de idade, concluiu-se que a utilização de ovócitos autólogos em idades iguais ou superiores a 44 anos é pouco provável que resulte em nascimento.⁴⁶

Um estudo que analisou 696 ciclos de FIV e ICSI utilizando esperma fértil não encontrou evidência de que a ICSI ofereça melhores resultados do que a FIV nos casos de infertilidade por factores não masculinos.⁴⁷ Um outro estudo que comparou a eficácia da FIV e da ICSI quando apenas um ovócito era recolhido, observou-se que, independentemente da idade da mulher (≤ 39 ou >39 anos) não havia diferenças significativas nas taxas de fertilização entre as 2 técnicas quando era usado esperma fértil, não havendo, por isso, vantagem em preferir a ICSI mesmo em idade mais avançadas.⁴⁸

Nikolettos et al analisaram 171 ciclos de ICSI num grupo de mulheres idade igual ou superior a 40 anos, tendo constatado que, tal como para a FIV, a maioria das gravidezes ocorreu entre os 40 e os 42 anos.⁴⁹ Por sua vez, Yarali et al analisaram 668 ciclos de ICSI em mulheres de idade igual ou superior a 40 anos e, uma vez que não foi observado nenhum nascimento a partir dos 45 anos, sugeriram que, independentemente dos testes de reserva ovárica, a ICSI deve ser recusada a partir desta idade.⁵⁰

Ao analisarmos os dados da ESHRE, referentes ao ano 2006, é possível verificar que as taxas de sucesso da FIV e da ICSI sofrem um declínio paralelo à medida que a idade feminina avança. É também interessante constatar que, se em termos de taxas de gravidez as duas técnicas apresentam resultados idênticos, em relação às taxas de parto a FIV apresenta resultados ligeiramente superiores.⁶ (figuras 3 e 4)

E é em virtude destas baixas probabilidades de êxito em idades mais avançadas, com percentagens de sucesso da FIV/ICSI e IIU muito próximas, que a Doação de Ovócitos se tornou uma ferramenta importante da RMA, especialmente neste grupo etário. Inicialmente usada para pacientes com falência ovárica prematura, a doação de ovócitos é agora aplicada sob várias

indicações, incluindo a ausência de resposta ovárica à estimulação e a falência repetida dos ciclos de FIV ou ICSI em mulheres de mais idade.⁵¹ Uma vez que esta técnica “ultrapassa” o problema da diminuição da quantidade e da qualidade ovocitárias com o avançar da idade, as taxas de gravidez e de nascimento não variam significativamente com a idade da receptora.⁵² No entanto, pelas questões éticas que levanta, a sua utilização deve ser ponderada.

Segundo os dados da ESHRE, referentes ao ano 2006, a utilização de ovócitos doados resulta em taxas de gravidez superiores à FIV e à ICSI em todos os grupos etários, sendo a diferença ainda mais significativa após os 40 anos.⁶ (figura 4)

De facto, as mulheres com mais de 40 anos que recorrem a RMA apresentam uma eficiência reprodutiva muito baixa se utilizarem os seus próprios ovócitos.⁵³ A população limitada de ovócitos com um risco aumentado de anomalias cromossómicas representa um obstáculo importante ao sucesso da FIV/ICSI com ovócitos autólogos.⁵⁴

Discussão

O avançar da idade feminina é, nos nossos dias, um dos mais importantes factores de infertilidade, originando um aumento do número de tratamentos de RMA.

Apesar das grandes expectativas de sucesso dos casais, a RMA (FIV/ICSI) recupera apenas parcialmente a fertilidade perdida, e as probabilidades de êxito diminuem significativamente com o avançar da idade, em ritmo paralelo ao do declínio observado na fertilidade espontânea.

A perda da fertilidade em mulheres mais velhas é essencialmente devida à diminuição da quantidade e qualidade ovocitárias. Apesar de este conceito ser amplamente reconhecido, não existem sinais clínicos ou exames auxiliares que, ao nível individual, permitam detectar a diminuição da fertilidade com a idade ou indicar a probabilidade de sucesso em RMA.

Actualmente, a FIV e a ICSI estão amplamente disponíveis e os casais são frequentemente aconselhados a optarem por uma destas técnicas para maximizar a sua probabilidade de gravidez.^{25,30} No entanto, o sobre-tratamento deve ser evitado e a IIU parece ser uma alternativa com melhor relação custo-efectividade que a imediata utilização de FIV.²⁵

A diminuição da probabilidade de sucesso com IIU em função da idade é mais suave, acentuando-se a partir dos 40 anos. No caso da FIV/ICSI, com taxas de sucesso globais muito superiores à IIU, a diminuição é mais acentuada e mais precoce, manifestando-se com mais intensidade a partir dos 35 anos e aproximando-se das taxas de sucesso da IIU aos 40 anos.

Em idades superiores a 37 anos, poderá existir vantagem na realização de IIU em ciclo espontâneo (sem estimulação), não devendo realizar-se mais de 1 ciclo depois dos 40 anos. A melhor qualidade embrionária, a melhor receptividade endometrial e a possibilidade de repetição mensal do procedimento são vantagens que podem compensar a probabilidade relativamente baixa de sucesso com a IIU neste grupo etário. Por outro lado, a realização de ciclos sem estimulação ovárica minimiza o stress físico e emocional da paciente e reduz significativamente os custos com medicamentos e testes.⁵⁵

Por outro lado, a probabilidade de gravidez não aumenta significativamente com a repetição de ciclos FIV/ICSI a partir dos 36 anos.

A partir dos 40, a FIV deve ser limitada a 2 ciclos e seriamente ponderada a sua recusa a partir dos 43 anos. Tal como o observado em ciclos de IIU, outra abordagem a considerar é ignorar os ciclos estimulados e avançar para ciclos naturais ou com estimulação mínima devido ao seu baixo custo e menor malefício para as pacientes, evitando também o potencial efeito negativo da HOC no processo de implantação.⁵⁶

A ICSI não oferece vantagem sobre a FIV quando o factor idade é o principal factor de infertilidade. Diversas explicações podem ser apontadas para este facto. Uma vez que a ICSI envolve selecção não natural do espermatozóide e ultrapassa etapas da fertilização, levantam-se preocupações acerca do seu efeito na qualidade embrionária e no resultado da gravidez. Por outro lado, durante o procedimento, os ovócitos são expostos à hialuronidase, luz intensa, e flutuações térmicas, e são sujeitos à criação de uma fenda artificial na zona pelúcida e oolema, o que pode aumentar o risco de introdução de toxinas e detritos no espaço perivitelino e no ooplasma.³⁸

O limite temporal máximo para a aplicação de RMA autóloga é difícil de estabelecer. Apesar de a utilização de ovócitos doados oferecer uma probabilidade significativamente maior

de concepção em relação às técnicas de RMA autólogas em mulheres de mais idade, alguns pacientes preferem usar os seus próprios ovócitos por razões pessoais, éticas, sociais ou religiosas.¹⁰ Alguns autores defendem que, desde que as mulheres sejam inteiramente informadas acerca das taxas de cancelamento dos ciclos, das taxas de gravidez e de abortamento, justifica-se sempre a oferta de RMA autóloga.^{53,54}

Bibliografia

1. Griffiths A, Dyer SM, Lord SJ, Pardy C, Fraser IS, Eckermann S. A cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization by maternal age and number of treatment attempts. *Hum Reprod.* 2010 Apr;25(4):924-31.
2. Silva Carvalho JL, Santos A. Estudo Afrodite – Caracterização da Infertilidade em Portugal. Estudo na Comunidade. 2009.
3. Balen AH, Rutherford AJ. Management of infertility. *BMJ.* 2007 Sep 22;335(7620):608-11.
4. Centers of Diseases Control and Prevention (CDC), Division of Reproductive Health. Assisted Reproductive Technology Success Rates, National Summary and Fertility Clinic Reports. 2008. (<http://www.cdc.gov/ART/ART2008/>)
5. Nyboe Andersen A, Gianaroli L, Nygren KG; European IVF-monitoring programme; European Society of Human Reproduction and Embryology. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2004 Mar;19(3):490-503.
6. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, et al; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2010 Aug;25(8):1851-62.
7. Silva V, Calhaz-Jorge C. Análise do registo português de procriação medicamente assistida: 1997-2005. *Acta Obstet Ginecol Port* 2010;4(1):25-35.
8. Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução (SPMR). Registo Nacional de Procriação Medicamente Assistida 2008. (<http://www.spmr.pt/pma.aspx>)

9. Hourvitz A, Machtinger R, Maman E, Baum M, Dor J, Levron J. Assisted reproduction in women over 40 years of age: how old is too old? *Reprod Biomed Online*. 2009 Oct;19(4):599-603.
10. Orvieto R, Bar-Hava I, Yoeli R, Ashkenazi J, Rabinerson D, Bar J, et al. Results of in vitro fertilization cycles in women aged 43-45 years. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Feb;18(2):75-8.
11. Silva Carvalho JL. Endométrio e Função Ovária. Aspectos Morfológicos e Histeroscópicos. 1995.
12. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al; ESHRE Capri Workshop Group. Fertility and ageing. *Hum Reprod Update*. 2005 May-Jun;11(3):261-76.
13. Instituto Nacional de Estatística. Boletim Mensal de Estatística. Novembro 2010.
14. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod*. 2004 Jul;19(7):1548-53.
15. De Brucker M, Haentjens P, Evenepoel J, Devroey P, Collins J, Tournaye H. Cumulative delivery rates in different age groups after artificial insemination with donor sperm. *Hum Reprod*. 2009 Aug;24(8):1891-9.
16. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002 Mar-Apr;8(2):141-54.
17. Sauer MV. The impact of age on reproductive potential: lessons learned from oocyte donation. *Maturitas*. 1998 Oct 12;30(2):221-5.
18. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):183-200.
19. Swanton A, Child T. Reproduction and ovarian ageing. *J Br Menopause Soc*. 2005 Dec;11(4):126-31.
20. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev*. 2009 Aug;30(5):465-93.
21. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Mar;18(2):58-65.

22. Krey L, Liu H, Zhang J, Grifo J. Fertility and maternal age strategies to improve pregnancy outcome. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Sep;943:26-33.
23. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov-Dec;12(6):685-718.
24. Alviggi C, Humaidan P, Howles CM, Tredway D, Hillier SG. Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009 Sep 22;7:101.
25. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril.* 2010 Jan;93(1):79-88.
26. Ibérico G, Vioque J, Ariza N, Lozano JM, Roca M, Llácer J, et al. Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2004 May;81(5):1308-13.
27. Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. Success of intrauterine insemination: the role of etiology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(7):855-60.
28. Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, De Mouzon J, Hazout A, et al. Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination. *Reprod Biomed Online.* 2008 Sep;17(3):392-7.
29. Haebe J, Martin J, Tekepety F, Tummon I, Shepherd K. Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years. *Fertil Steril.* 2002 Jul;78(1):29-33.
30. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod.* 1996 Apr;11(4):732-6.
31. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update.* 2002 Jul-Aug;8(4):373-84.

32. Hendin BN, Falcone T, Hallak J, Nelson DR, Vemullapalli S, Goldberg J, et al. The effect of patient and semen characteristics on live birth rates following intrauterine insemination: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet.* 2000 May;17(5):245-52.
33. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod.* 1999 Mar;14(3):698-703.
34. Qublan HS, Malkawi HY, Tahat YA, Areidah S, Nusair B, Khreisat BM, et al. In-vitro fertilisation treatment: factors affecting its results and outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2005 Oct;25(7):689-93.
35. Tsafirir A, Simon A, Margalioth EJ, Laufer N. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age – ovulation induction and IUI, or IVF? *Reprod Biomed Online.* 2009;19 Suppl 4:4334.
36. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010 Nov-Dec;16(6):577-89.
37. Sharma V, Allgar V, Rajkhowa M. Factors influencing the cumulative conception rate and discontinuation of in vitro fertilization treatment for infertility. *Fertil Steril.* 2002 Jul;78(1):40-6.
38. Orvieto R, Ben-Rafael Z, Ashkenazi J, Yoeli R, Messing B, Perri T, et al. Outcome of pregnancies derived from assisted reproductive technologies: IVF versus ICSI. *J Assist Reprod Genet.* 2000 Aug;17(7):385-7.
39. Devroey P, Godoy H, Smitz J, Camus M, Tournaye H, Derde MP, et al. Female age predicts embryonic implantation after ICSI: a case-controlled study. *Hum Reprod.* 1996 Jun;11(6):1324-7.
40. Jee BC, Ku SY, Suh CS, Choi YM, Kim JG, Moon SY, et al. Cumulative ongoing pregnancy rate in intracytoplasmic sperm injection cycles. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004 Oct;30(5):372-6.
41. Zadehmodarres S, Oladi B, Saeedi S, Jahed F, Ashraf H. Intrauterine insemination with husband semen: an evaluation of pregnancy rate and factors affecting outcome. *J Assist Reprod Genet.* 2009 Jan;26(1):7-11.

42. Frederick JL, Denker MS, Rojas A, Horta I, Stone SC, Asch RH, et al. Is there a role for ovarian stimulation and intra-uterine insemination after age 40? *Hum Reprod.* 1994 Dec;9(12):2284-6.
43. Harris ID, Missmer SA, Hornstein MD. Poor success of gonadotrophin – induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for older women. *Fertil Steril.* 2010 Jun;94(1):144-8.
44. Kalu E, Thum MY, Abdalla H. Intrauterine insemination in natural cycle may give better results in older women. *J Assist Reprod Genet.* 2007 Feb-Mar;24(2-3):83-6.
45. Watt AH, Legedza AT, Ginsburg ES, Barbieri RL, Clarke RN, Hornstein MD. The prognostic value of Age and Follicle-Stimulating hormon levels in women over forty years of age undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 2000 May;17(5):264-8.
46. Ron-El R, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Kasterstein E, Friedler S. Outcome of assisted reproductive technology in women over the age of 41. *Fertil Steril.* 2000 Sep;74(3):471-5.
47. Kim HH, Bundorf MK, Behr B, McCallum SW. Use and outcomes of intracytoplasmic sperm injection for non-male factor infertility. *Fertil Steril.* 2007 Sep;88(3):622-8.
48. Gozlan I, Dor A, Farber B, Meirow D, Feinstein S, Levron J. Comparing intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in patients with single oocyte retrieval. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):515-8.
49. Nikolettos N, Kupker W, Al-Hasani S, Demirel LC, Schöpfer B, Sturm R, et al. ICSI outcome in patients of 40 years age and over: a retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Aug;91(2):177-82.
50. Yarali H, Bozdog G, Polat M, Esinler I, Tiras B. Intracytoplasmic sperm injection outcome of women over 39: an analysis of 668 cycles. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Feb;281(2):349-54.
51. Luk J, Greenfeld DA, Seli E. Third party reproduction and the aging couple. *Maturitas.* 2010 Aug;66(4):389-96.
52. Noyes N, Hampton BS, Berkeley A, Licciardi F, Grifo J, Krey L. Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *Fertil Steril.* 2001 Jul;76(1):92-7.

53. Bromer JG, Sakkas D, Siano LJ, Benadiva CA, Patrizio P. Reproductive efficiency of women over the age of 40 and the low risk of multiple pregnancies. *Reprod Biomed Online*. 2009;19 Suppl 4:4316.
54. Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. *Fertil Steril*. 2007 Jan;87(1):74-6.
55. Papaleo E, De Santis L, Fusi F, Doldi N, Brigante C, Marelli G, et al. Natural cycle as first approach in aged patients with elevated follicle-stimulating hormone undergoing intracytoplasmic sperm injection: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2006 Jul;22(7):351-4.
56. Saldeen P, Källen K, Sundström P. The probability of successful IVF outcome after poor ovarian response. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(4):457-61.

Figuras (Legendas)

Figura 1 - Ciclos de RMA realizados em Portugal entre 1998 e 2008. Construído com base em dados de (7) e (8). (IIU: Inseminação Intrauterina; FIV: Fertilização *in vitro*; ICSI: Injecção Intracitoplasmática de Espermatozóide).

Figura 2 - Taxas de gravidez por ciclo de IIU em função da idade feminina. Construído com base em dados de (28), (29) e (30).

Figura 3 - Taxas de parto por ciclo de FIV e ICSI em função da idade feminina. Construído com base em dados de (6). (FIV: Fertilização *in vitro*; ICSI: Injecção Intracitoplasmática de Espermatozóide).

Figura 4 - Taxas de gravidez por ciclo de FIV, ICSI e com utilização de ovócitos doados em função da idade feminina. Construído com base em dados de (6). (FIV: Fertilização *in vitro*; ICSI: Injecção Intracitoplasmática de Espermatozóide).

Figura 1

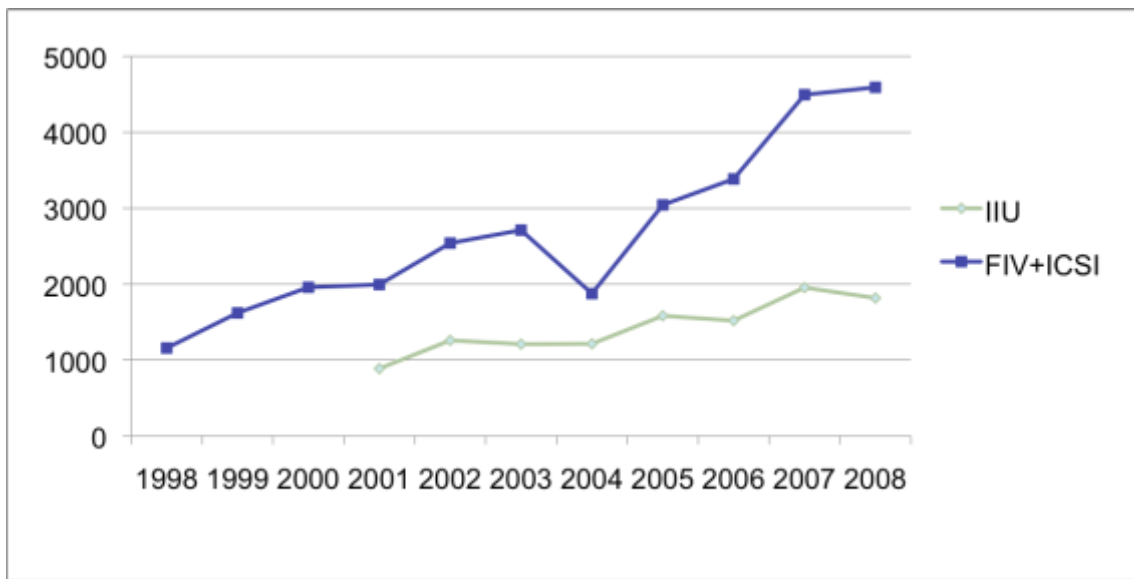


Figura 2

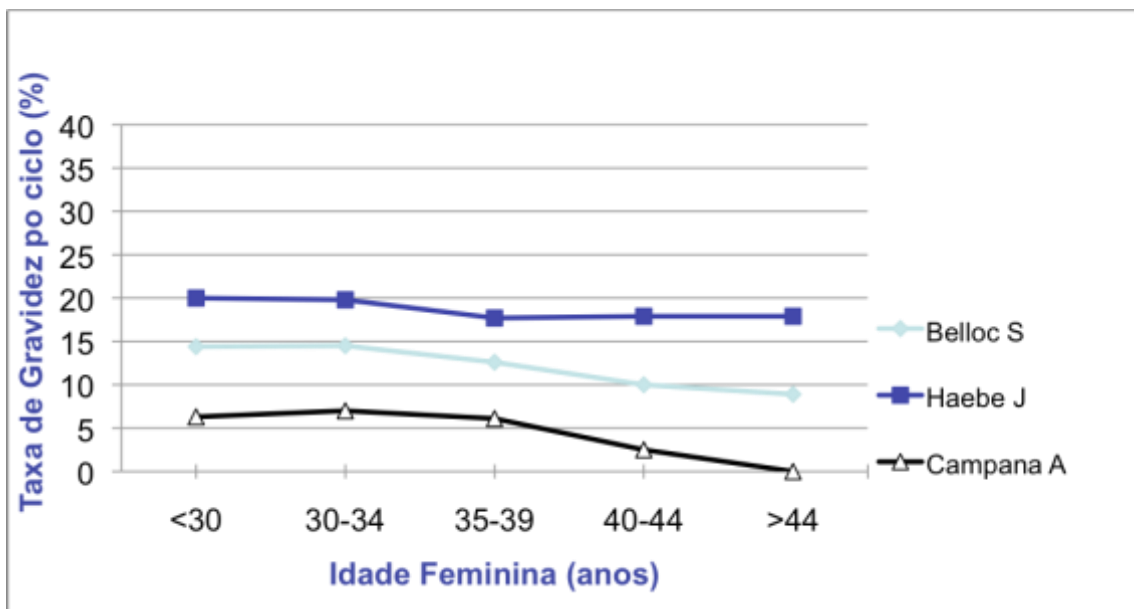


Figura 3

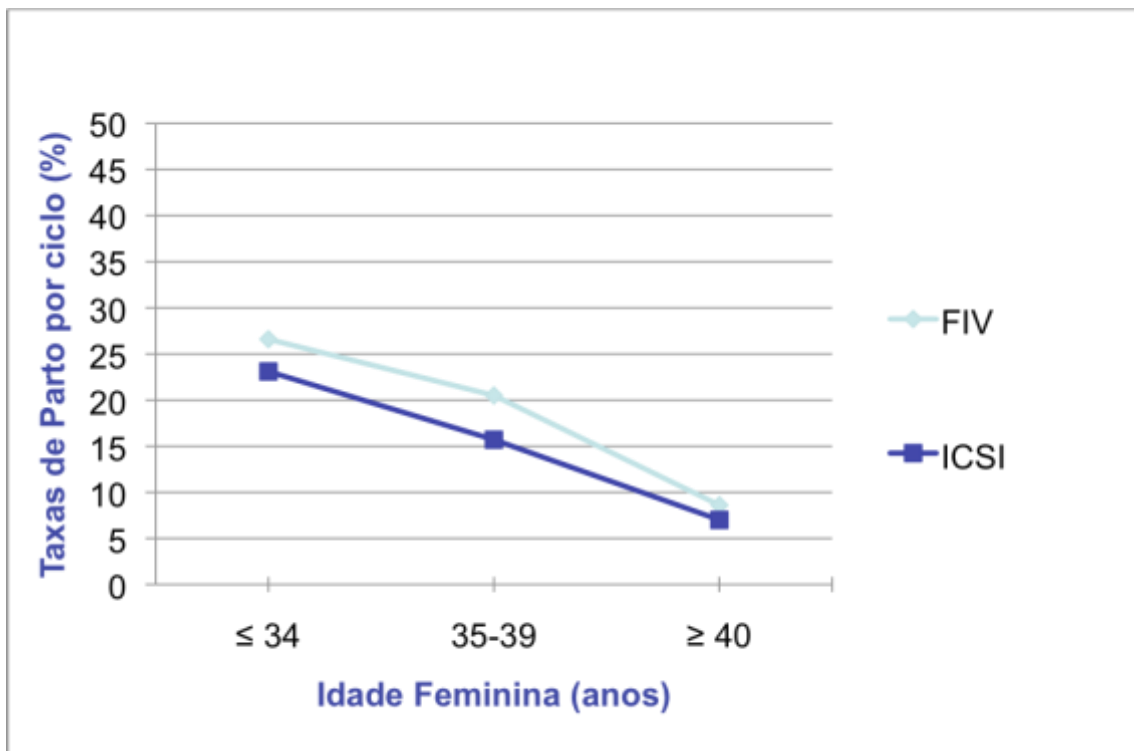
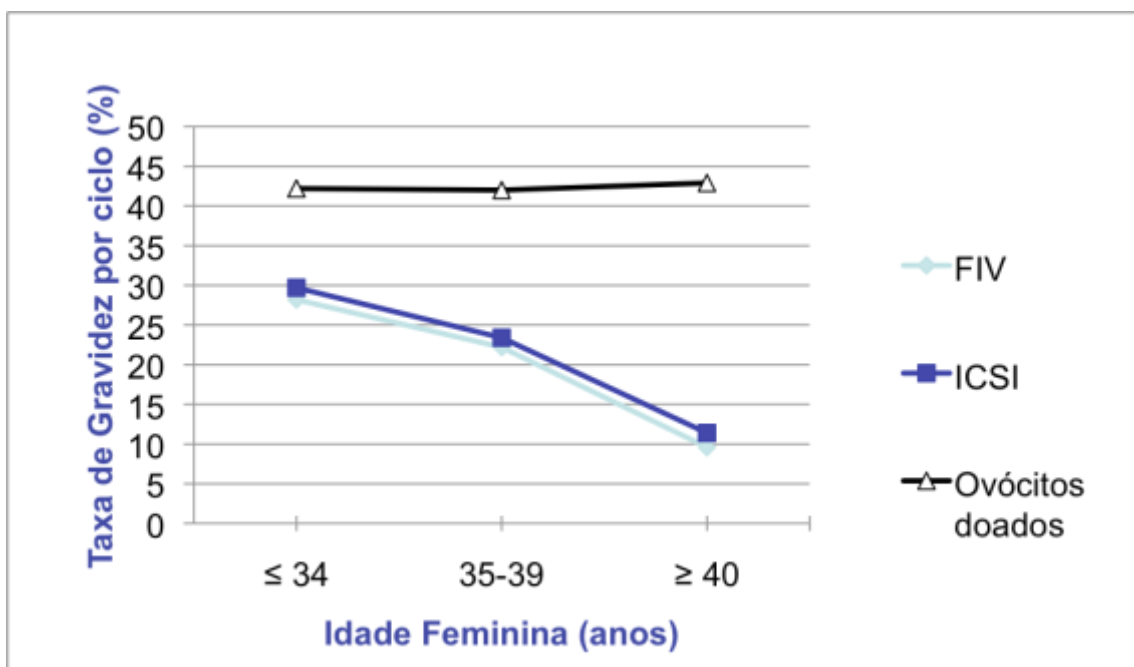


Figura 4



ANEXOS

Autorizações para Utilização de dados

1.

No dia 21 de Março de 2011 23:39, Joana Silva <jiis@msn.com> escreveu:

Sou aluna do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da U.Porto e estou a elaborar uma Tese de Mestrado intitulada "Influência da Idade da Mulher na Escolha da Técnica de Reprodução Medicamente Assistida" sob orientação do Prof. Doutor João L.Silva Carvalho.

Venho por este meio pedir autorização para utilizar os dados referentes ao número de ciclos de PMA realizados em Portugal, conforme constam na Figura 1 do artigo da autoria de V. Ex.^{as} :
"Análise do registo português de procriação medicamente assistida: 1997-2005" Acta Obstet Ginecol Port 2010;4(1):25-35

Atenciosamente

Joana Igreja

De: **Carlos Calhaz-Jorge** (calhazjorgec@gmail.com)

Enviada:terça-feira, 22 de Março de 2011 20:57:20

Para: Joana Silva (jiis@msn.com)

Boa noite Joana,

Pode com certeza usar todos os dados publicados no artigo ou colocados no site da SPMR. São do domínio público.

Esteja à vontade para colocar as questões que lhe parecerem úteis para o seu trabalho.

Cordialmente

Calhaz Jorge

2.

De: **Joana Silva** (jiis@msn.com)

Enviada:terça-feira, 22 de Março de 2011 0:20:44

Para: jacques.demouzon@inserm.fr

Dear Sir or Madam,

I'm a medical student of the Oporto Medical School and i'm doing a review on "Influence of Woman's Age on the choice of the Assisted Reproductive Technique" under supervision of Professor João L.Silva Carvalho.

I would like to ask your permission to use the information about European ART success rates in 2006 that are listed in:

de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA, Ferraretti AP, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A; European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE*. Hum Reprod. 2010 Aug;25(8):1851-62. Epub 2010 Jun 22.

Yours Faithfully,

Joana Igreja

De: **de Mouzon** (jdemouzon@noos.fr)

Enviada: quarta-feira, 23 de Março de 2011 9:54:07

Para: Joana Silva (jiis@msn.com)

Cc: anders.nyboe.andersen@rh.hosp.dk; annapia.ferraretti@sismer.it; Castilla Alcala, Antonio (josea.castilla.sspa@juntadeandalucia.es); karl-gosta.nygren@telia.com; korsak@mcrm.ru; Markus.Kupka@med.uni-muenchen.de; s.bhattacharya@abdn.ac.uk; veerle@eshre.eu

Dear Joana,

Those data are published, and I don't see any problem in the fact you use them in a publication, if you give the citation in your text.

I also appreciate your request for a permission, which shows a very nice scientific courtesy

I shall be very pleased to have a copy of your work when it is closed to be finished

Sincerely yours

Jacques de Mouzon, MD, MPH

EIM Chairman

3.

From: [Joana Silva](mailto:Joana.Silva)

To: yves.menezo@club-internet.fr

Sent: Friday, March 25, 2011 8:37 PM

Subject: Permission to use data

Dear Sir or Madam,

I'm a medical student of the Oporto Medical School and i'm doing a review on "Influence of Woman's Age on the choice of the Assisted Reproductive Technique" under supervision of Professor João L.Silva Carvalho.

I would like to ask your permission to use pregnancy rates after Intrauterine Insemination cycles (to be included in a chart) listed in your article:

Belloc S, Cohen-Bacrie P, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, De Mouzon J, Hazout A, et al. *Effect of maternal and paternal age on pregnancy and miscarriage rates after intrauterine insemination*. *Reprod Biomed Online*. 2008 Sep;17(3):392-7.

Yours Faithfully,

Joana Igreja

De: **yves.MENEZO** (yves.menezo@club-internet.fr)

Enviada:sábado, 26 de Março de 2011 7:25:10

Para: Joana Silva (jiis@msn.com)

Cc: BELLOC Stéphanie (stephanie.belloc@wanadoo.fr)

No problem

go ahead and send me your article when finished

We are always interested by such paprs

Yours

Pr Yves MENEZO

PhD, Dr Sci, TC

Senior Clinical embryologist
UNILABS Scientific Adviser

4.

De: **Joana Silva** (jiis@msn.com)

Enviada: sexta-feira, 25 de Março de 2011 19:39:59

Para: jjhaebe@ottawahospital.on.ca

Dear Sir or Madam,

I'm a medical student of the Oporto Medical School and i'm doing a review on "Influence of Woman's Age on the choice of the Assisted Reproductive Technique" under supervision of Professor João L. Silva Carvalho.

I would like to ask your permission to use pregnancy rates after Intrauterine Insemination cycles (to be included in a chart) listed in your article:

Haebe J, Martin J, Tekepety F, Tummon I, Shepherd K. *Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years*. Fertil Steril. 2002 Jul;78(1):29-33.

Yours Faithfully,

Joana Igreja

Não obtive resposta.

5.

De: **Joana Silva** (jiis@msn.com)

Enviada: sexta-feira, 25 de Março de 2011 19:47:11

Para: aldo.campana@gfmer.ch

Dear Sir or Madam,

I'm a medical student of the Oporto Medical School and i'm doing a review on "Influence of Woman's Age on the choice of the Assisted Reproductive Technique" under supervision of Professor João L. Silva Carvalho.

I would like to ask your permission to use pregnancy rates after Intrauterine Insemination cycles (to be included in a chart) listed in your article:

Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, *et al.* ***Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis.*** Hum Reprod. 1996 Apr;11(4):732-6.

Yours Faithfully,

Joana Igreja

Não obtive resposta.

ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA

Órgão oficial da Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia
Official journal of the Federation of Portuguese Societies of Obstetrics and Gynecology

REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

REGRAS GERAIS

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.

2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.

3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.

4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.

5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, disponível em www.icmje.org/icmje.pdf.

6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

SUBMISSÃO ONLINE DE ARTIGOS

1. Os artigos são submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em www.editorialmanager.com/aogp.

2. A revista aceita cinco tipos diferentes de artigos:

- ESTUDO ORIGINAL
- ARTIGO DE REVISÃO
- CASO CLÍNICO
- ARTIGO DE OPINIÃO
- CARTA AO EDITOR

3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.

4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro e último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado "responsável pela correspondência" e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.

5. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
- **OUTROS** – estrutura livre.

6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.

8. É necessário indicar o nome e localização da(s) **instituição(ões)** onde a investigação teve lugar.

9. É da responsabilidade dos autores informar os Editores de possíveis **conflitos de interesse** relacionados com a publicação, bem como de publicações anteriores dos dados.

INFORMATION FOR AUTHORS

GENERAL RULES FOR SUBMITTING ARTICLES

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.

2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.

3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.

4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.

5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, available at www.icmje.org/icmje.pdf.

6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

ONLINE SUBMISSION OF ARTICLES

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: www.editorialmanager.com/aogp.

2. The journal accepts five different types of articles:

- ORIGINAL STUDY
- REVIEW ARTICLE
- CASE REPORT
- OPINION ARTICLE
- LETTER TO THE EDITOR

3. All articles must contain a **title in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.

4. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as "responsible for correspondence" and his/her contact information should be made available at the journal submission site.

5. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words. The text must not include any reference to the authors or to the institution where research took place. The structure of the abstract varies according to the article type:

- **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
- **OTHERS** – free structure.

6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 characters in length, including spaces.

8. The names and locations of the **institution(s)** where research was conducted must be supplied.

9. It is the responsibility of authors to inform the Editors about potential **conflicts of interest** related with the publication, as well as about previous reports of the same data.

PREPARAÇÃO DO TEXTO, TABELAS E FIGURAS

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.

2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman de 11 pontos**.

3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **5000** palavras.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
- **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.

4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.

5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.

6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.

7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parêntesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.

8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo ^{1,2,3}. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, abstracts em livros de resumos de congressos, páginas web e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.

10. A **lista das referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da National Library of Medicine, disponível em <http://nlmpub.nlm.nih.gov/online/journals/ljweb.pdf>.

Exemplo de artigos publicados em revistas:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. *BJOG* 1997;104:387-92.

Exemplo de Capítulos de livros:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: *Maternal-Fetal Medicine* (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, assinado por todos.

CARTAS AO EDITOR

1. As cartas ao Editor referem-se em princípio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.

2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT, TABLES AND FIGURES

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.

2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.

3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:

- **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
- **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **5000** words.
- **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
- **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.

4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.

5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.

6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol®.

7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.

8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.

9. **References** should be numbered consecutively in the order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e. ^{1,2,3}. Papers accepted for publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words *in press*. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at <http://nlmpub.nlm.nih.gov/online/journals/ljweb.pdf>.

Example of articles published in scientific journals:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. *BJOG* 1997;104:387-92.

Example of Book chapters:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: *Maternal-Fetal Medicine* (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, signed by all.

LETTERS TO THE EDITOR

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.

2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.