

Resultados de Doação de Oócitos no FERTIMATER -
Unidade de Reprodução Humana do Hospital Mater Dei -.

Autores: João Pedro Junqueira Caetano
Bruno Augusto Brum Scheffer
Bruno Muzzi Camargos
Maria Letícia Firpe Pena
Marco Túlio Vaintraub
Walter Antônio Prata Pace
Ricardo Mello Marinho

Endereço para correspondência:
Avenida Barbacena nº 1018, sala 505.
Belo Horizonte - Minas Gerais
CEP 30190 -130.
Telefax: (031) 292-3916

Objetivos:

- descrever o programa de doação de oócitos e seus resultados verificados na Unidade de Reprodução Humana do Hospital Mater Dei - FERTIMATER.

Unitermos:

oócito, doação, fertilização assistida.

Key words:

oocyte, donation, assisted fertilization

Resumo:

O programa de doação de oócitos do FERTIMATER foi implantado em 1994 com a finalidade de beneficiar casais inférteis com fator feminino. As pacientes com função ovariana insuficiente, anormalidades genéticas e tentativas falhas de FIV clássica constituem as principais indicações para a doação de oócitos.

As pacientes doadoras foram submetidas ao protocolo de FIV, incluindo rastreamento para doenças infecciosas. As receptoras foram submetidas a um protocolo especial que consistia no preenchimento de consentimento informado, de uma avaliação psicológica especializada, anamnese, exame físico e exames complementares (incluindo HIV, HbsAg, VDRL, e Machado-Guerreiro). Os ciclos menstruais das doadoras e receptoras foram sincronizados de acordo com a necessidade através de análogo de GnRH (acetato de goserelina). Os oócitos foram obtidos a partir de pacientes que se submeteram a Fertilização In-Vitro e doaram seus óvulos excedentes ou então, através de doação cruzada, sempre mantendo o caráter não comercial e anônimo. Os óvulos foram inseminados com os gametas do parceiro da receptora e transferidos após 48, no estágio de 2 a 4 células. Um número máximo de quatro embriões foram transferidos para o útero das receptoras e uma dosagem de -HCG sérico foi realizada após 12 dias para o diagnóstico de gravidez.

• Abstract:

The FERTIMATER'S oocyte donation program was set up in 1994 intending to benefit infertile couples due to female cause. Patients with ovarian failure, genetic abnormalities and negative results of previous FIV consist the largest indications for oocyte donation.

The donors and recipients passed under a protocol routine in order to select those who are best fit for the procedure. Their cycles were synchronized. Oocytes were "aspirated" from ovaries throughout a long needle connected to a transvaginal ultrasound device and the suction controlled by an air-suction craft. They were fertilized and transferred into the uterus in 48 hours after aspiration. Four embryos were transferred per uterus at most. Then, HCG serum levels are measured 12 days later to detection of pregnancy.

- Introdução:

A esterilidade devido à ausência do gameta masculino é um problema contornado desde 1884 com a utilização do espermatozóide de doador¹. Porém, a falta do oócito só foi contornada em 1983 com relatos de gravidezes comprovadas por Buster^{2,3}. Atualmente, mais de 1.000 casos de doação de oócitos são realizados por ano nos Estados Unidos⁴.

Inicialmente o programa de doação de oócitos foi criado para atender às mulheres com função ovariana deficitária ou ausente, com anormalidades genéticas nos oócitos e com episódios repetidos de falha em FIV clássica^{10,7}. Entretanto, atende também àquelas mulheres que desejam estender sua vida reprodutiva^{6,7,13}. Mulheres em idade reprodutiva avançada buscam a gravidez após adquirirem uma certa estabilidade emocional e financeira¹¹.

O Conselho Regional de Medicina (M.G.) normatiza a doação de pré-embriões e gametas no quarto item da resolução nº 1358/92, lembrando que a medida é um consenso e não uma lei.

No Brasil e em outros lugares¹², a doação de oócitos tem caráter não comercial e anônimo para que a doação não se torne um mercado aberto àqueles que obtêm lucro a partir da necessidade de terceiros⁹.

A doação tornou-se o melhor método de concepção assistida^{7,13} por beneficiar as mulheres estéreis sem comprometer a saúde das doadoras, apesar de representar o risco habitual de um ato cirúrgico simples.

- Histórico: (ref. do capítulo)

Há 106 anos atrás, W.Heape descreveu a transferência de embrião por doação em coelhas. O experimento foi reproduzido em outras espécies de mamíferos com sucesso semelhante¹⁴. A indústria bovina vislumbrou a possibilidade de obtenção de lucros e investiu pesadamente em pesquisas³⁹. Em 1968 Meyer e col. descreveram a primeira transferência de embriões(TE) com sucesso em primatas²¹. As primeiras gravidezes obtidas em seres humanos após TE por doação de oócitos foram descritas por Buster³ em 1983. Pelo seu procedimento, os embriões doados eram obtidos a partir da lavagem uterina transcervical do útero da doadora cinco a sete dias após inseminação artificial com sêmen do marido da receptora.

Apesar de ser pouco invasiva, essa técnica apresentava risco de gravidez e DST para as doadoras, dificultando o aparecimento de candidatas à doação³⁵.

Mais tarde, o procedimento foi aperfeiçoado e a inseminação por doação passou a ser feita *in vitro* ^{17,34,42}. Neste procedimento, a doadora é submetida a um ciclo induzido de

superovulação, seus oócitos são recuperados e inseminados *in vitro* com espermatozoides do marido da receptora. A transferência é realizada para o útero da receptora previamente sincronizado na janela de implantação.

Outras técnicas de reprodução assistida foram incorporadas ao processo como as transferências intra-tubárias de gameta ou zigoto, GIFT e ZIFT, respectivamente.

Até 1990, mais de 500 transferências de embriões por doação foram documentadas nos EUA segundo o Registro Nacional de FIV-TE ().

Materiais e Métodos:

1) Doadoras:

O fato de ser necessário um procedimento cirúrgico, limita um pouco o número de doadoras. E como forma de contornar este problema, obtivemos tais pacientes a partir dos seguintes grupos:

- pacientes de FIV que apresentam um grande número de oócitos e concordam em doar o número excedente.

- irmãs e/ou familiares de doadoras, através de doação cruzada.

A grande maioria dos oócitos obtidos no serviço foram provenientes daquelas pacientes submetidas à FIV e que doaram, sob consentimento, seus oócitos excedentes. Trabalhos demonstram que a maioria das doadoras se preocupa com as condições de vida das receptoras e dos filhos gerados a partir dos seus oócitos¹⁵. Outro ponto levado em consideração é a adequação das idades e dos fenótipos entre doadoras e receptoras com a finalidade de minimizar discrepâncias marcantes entre mãe e filho e uniformizar os riscos¹⁶.

O serviço dispõe de um protocolo interno ao qual deve se submeter toda doadora em potencial, constando as seguintes implicações:

- idade menor que 35 anos
- avaliação psicológica especializada
- avaliação médica
- exames complementares (tipo sanguíneo e fator Rh, hematimetria, glicemia de jejum, coagulograma e dosagem ultra-sensível do TSH sérico).
- sorologia para AIDS, sífilis, hepatite B e Chagas.
- consentimento informado assinado pela paciente e pelo companheiro.

2) Receptoras:

As indicações básicas para a utilização de doação de oócitos são:

A) Pacientes com ausência de função ovariana

- disgenesia gonadal.
- menopausa precoce (retirada cirúrgica dos ovários, radio ou quimioterapia, endometriose, idiopática).
- falência ovariana auto-imune.
- síndrome dos ovários resistentes.

B) Pacientes com função ovariana presente

- anormalidades genéticas ou oócitos anormais.
- falha repetida em programas de FIV com gametas morfolologicamente normais.

Toda paciente admitida como receptora em potencial passa por um protocolo próprio que consta de:

- avaliação psicológica e consentimento informado.
- avaliação médica.
- exames complementares (hematimetria, coagulograma, tipo sanguíneo e fator Rh, glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose, lípidos totais e frações, TSH sérico ultra-sensível, exame colpocitológico, mamografia e avaliação cardiológica).
- sorologia para AIDS, sífilis, hepatite B e Chagas.
- avaliação de fatores reprodutivos (histeroscopia, ultrassonografia transvaginal, biópsia endometrial em reposição hormonal, espermograma e espermocultura com morfologia restrita).

O FERTIMATER utiliza a idade de 50 anos como limite máximo para a receptora levando em consideração a expectativa de vida da brasileira, a diferença de idade entre pais e filhos e o declínio da fertilidade endometrial na idade avançada¹⁷.

3) Sincronização entre doadora e receptora:

Os protocolos de estimulação ovariana das doadoras são os mais diversos, podendo utilizar-se desde o citrato de clomifeno associado ao HCG, até a associação de análogos do GnRH com gonadotropinas. É importante levar-se em conta que a doadora deve ser submetida ao mínimo de risco cirúrgico possível, procurando evitar-se a Síndrome de Hiperestimulação

Ovariana de qualquer forma. Protocolos onde haja um recrutamento folicular intermediário, ou seja, um número razoável de oócitos de boa qualidade e com padrão semelhante de desenvolvimento, evitando-se um número muito baixo ou muito alto de folículos, é extremamente interessante, como por exemplo, o esquema de Kemeter-Feichtinger () para estimulação ovariana controlada. A aspiração folicular deve ser feita em ambiente cirúrgico, por via ultra-sonográfica transvaginal, sob anestesia local e sedação venosa, com monitorização anestésica.

As receptoras devem ter seu endométrio preparado artificialmente e de forma sincrônica à estimulação ovariana da doadora, para que a transferência do(s) embrião(ões) ocorra entre os dias 16 e 19 do ciclo da receptora. Portanto, é necessário monitorizar um ou dois ciclos artificiais da receptora, antes de se proceder à doação dos oócitos. Recomendamos que em ciclos prévios sejam realizados: dopplerfluxometria das artérias uterinas e ovarianas; dosagens de estradiol e LH durante a fase folicular precoce e a periovulatória; dosagens diárias de progesterona e biópsias de endométrio realizadas na fase lútea, para a investigação do leito endometrial e da adequação da fase lútea. O dia do pico de LH (num ciclo espontâneo) é o décimo-quarto dia e o do início da administração de progesterona é arbitrariamente definido como o dia 15 do ciclo.

A indução de um ciclo artificial foi realizada da seguinte maneira: 1mg/dia de valerato de estradiol foi administrado oralmente do primeiro ao quinto dias. A dosagem foi aumentada para 2mg/dia nos dias 6 a 9, e a 6 mg/dia nos dias 10 a 13. A dosagem foi reduzida para 4 mg/dia nos dias 14 a 28.

Valerato de estradiol

Dias 1 - 5 : 2 mg (1 comp. de valerato de estradiol)

Dias 6 - 9 : 4 mg (2 comps. de valerato de estradiol)

Dias 10 - 13 : 8 mg (4 comps. de valerato de estradiol)

Dia 14: 4 mg (2 comps. de valerato de estradiol)

Obs- manter esta dosagem até o dia do início da progesterona; a partir do 1º dia de uso da progesterona injetável, considerar como dia 15 do ciclo e manter o esquema abaixo

Dias 15 - 28 : 4 mg (2 comps. de valerato de estradiol)

Em caso de gravidez, manter 2 mg (1 comprimido de valerato de estradiol) até a 8ª semana de gestação.

Progesterona:

De acordo com a evolução da indução da ovulação da paciente doadora, podemos manter o dia “14” por um prazo de até 20 dias e quando for necessário, iniciamos uma aplicação intramuscular de 2 ml (100 mg) de progesterona oleosa por dia. Em caso de gravidez, a progesterona é mantida até a 12ª semana de gestação. São realizadas 2 a 3 dosagens de progesterona para acompanhamento no nível sérico.

Transferência de Embrião

O dia ideal para a transferência embrionária situa-se entre o décimo-sexto e o décimo-nono dias, sendo que resultados melhores foram obtidos nos dias 17, 16 e 18, em ordem decrescente de eficácia para a implantação embrionária ().

Resultados:

No período de setembro 1995 a março de 1996 na Unidade de Reprodução Assistida do Hospital Mater Dei - FERTIMATER - realizou dez casos de doação de oócitos (Tabela 1). A média de idade das pacientes receptoras foi de 39,8 anos. Como indicações para realização de doação tivemos 4 pacientes com insuficiência ovariana, 3 pacientes com menopausa precoce e 3 pacientes com menopausa. A média de oócitos obtidos foi $6,1 \pm 4,0$ oócitos / paciente e a média de embriões obtidos foi de 3,5 embriões / paciente e a média de embriões transferidos foi de 3 por paciente. 3 pacientes apresentaram HCG sérico positivo após 12 dias da transferência. Duas gestações evoluíram para o termo e uma evoluiu para abortamento precoce com 12 semanas

Discussão:

Com o intuito de manter o caráter anônimo e não comercial, procuramos estimular a colaboração entre os casais, que permutam entre si os oócitos de doadoras mantidas em total sigilo profissional. Com isso, somos capazes de atender à demanda de ambos os casais.

A doação é normalmente obtida através da estimulação ovariana controlada da doadora e aspiração ultra-sonográfica transvaginal dos oócitos. Isto significa o preenchimento de requisitos básicos de higiene e dedicação voluntária por parte das doadoras, sem as quais todo o processo não seria possível.

A sincronização entre doadoras e receptoras se tornou mais fácil com o uso de análogos do GnRH e os estudos prospectivos sobre diferentes esquemas hormonais para manutenção da gravidez apontam resultados promissores.

O aumento de idade na população mundial e outros fatores socio-culturais envolvidos na infertilidade resultaram em aumento do número de mulheres na faixa dos quarenta anos de idade com desejo de gravidez. A doação de oócitos representa o único método disponível atualmente para permitir a estas mulheres a chance de concepção. Muitos trabalhos () têm demonstrado que a gravidez nestas pacientes mais idosas é possível. Ocorrendo a implantação, a gravidez evolui normalmente e os resultados têm sido satisfatórios. Entretanto, é muito importante escolher cuidadosamente as candidatas (receptoras e/ou doadoras) para diminuir a incidência e a severidade de possíveis complicações.

Os programas de doação de oócito proporcionaram um melhor entendimento sobre a fisiologia da reprodução, principalmente sobre a capacidade que o endométrio apresenta de responder a estímulos hormonais mesmo após a falência ovariana.

Hoje, a doação de oócitos faz parte da nossa realidade e representa uma forma viável de se obter uma gestação em determinadas pacientes que antes tinham um diagnóstico de esterilidade.

Tabela 1

Paciente	Idade	Causa	Oócitos	Embrião (ões)	Emb. Transf.	hCG	Evolução
A	31	Menopausa Precoce	5	4	4	+	Abortamento
B	42	Insuficiência Ovariana	6	1	1	-	
C	32	Menopausa Precoce	9	6	5	+	A termo
D	32	Menopausa Precoce	3	2	2	+	A Termo
E	43	Menopausa	4	4	4	-	
F	42	Insuficiência Ovariana	4	3	3	-	
G	43	Insuficiência Ovariana	6	3	3	-	
H	45	Menopausa	4	2	2	-	
I	47	Menopausa	11	8	5	-	
J	41	Insuficiência Ovariana	9	1	1	-	
	39,8		6,1	3,4	3		

Bibliografia

REFERÊNCIAS:

- 1 - Toner JP, Flood JT. Fertility after the age of 40. *Obstet-Gynecol-Clin-North-Am.* 1993 Jun; 220(2): 261-722.
- 3 - Wood EC. Oocyte donation - recent trends and concerns. *Med J Aust.* 1994 Mar 7; 160(5): 282-4.
- 30- Kirkland A, Power M, Burton G, Baber R, Studd J, Abdalla H. Comparison of attitudes of donors and recipients to oocyte donation. *Hum. Reprod.* 1992 Mar; 7(3): 355-7.
- 31- Pettee D, Weckstein LN. A survey of parental attitudes toward oocyte donation. *Hum. Reprod.* 1993 Nov; 8(11): 1963-5.
- 4 - Dallenbach HG. The high fertility of gonadal and amenorrhoeic women after oocyte donation. *Hum Reprod.* 1993 Mar; 8(3): 499.
- 5- Burton G, Abdalla HI, Kirkland A, Studd JW. The role of oocyte donation in women who are unsuccessful with in-vitro fertilization treatment. *Hum. Reprod.* 1992 Sep; 7(8): 1103-5.
- 6- Pantos K, Meimetis DT, Vaxevanoglou T, Kapetanakis E. Oocyte donation in menopausal women aged over 40 years. *Hum Reprod.* 1993 Mar; 8(3): 488-91.
- 7 - Bowman MC, Saunders DM. Oocyte donation to older women: when and how do we draw the line?. *Med J Aust.* 1994 Mar 7; 160(5) 244-5.
- 8 - Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. *Lancet.* 1993 Feb 6; 341(8841): 321-3.
- 9- Benagiano G. Pregnancy after the menopause: a challenge to nature? *Hum. Reprod.* 1993 Sep; 8(9): 1344-5.
- 10 - Sauter C. Pregnancy in post-menopausal women. *Lancet.* 1993 Mar 13; 341(8846): 697.
- 11- Remohi J, Vidal A, Pellicer A. Oocyte donation in low responders to conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1993 Jun; 59(6): 1208-15.
- 12- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA.* 1992 Sep 9; 268(10): 1275-9.
- 13- Morris RS, Sauer MV. New advances in the treatment of infertility in women with ovarian failure. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1993 Jun; 5(3): 368-77.
- 14- Rosenwaks Z. Donor eggs: their application in modern reproductive technologies. *Fertil Steril.* 1987 Jun; 47(6): 895-909.
- 15- Talbert LM. Oocyte donation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1992 Oct; 4(5): 732-5.

- 16 - Barri PN, Coroleu B, Martinez F, Parera N, Veiga A, Calderon G, Boada M, Belil I. Indications for oocyte donation. *Hum-Reprod.* 1992 Jun; 7 Suppl 1: 85-8.
- 17- Antinori S, Versaci C, Gholami GH, Panci C, Caffa B. Oocyte donation in menopausal women. *Hum. Reprod.* 1993 Sep; 8(9): 1487-90.
- 18- Sauer MV, Paulson RJ. Understanding the current status of oocyte donation in the United States: what's really going on out there?. *Fertil. Steril.* 1992 Jul; 58(1): 16-8.
- 19- Asch RH, Balmaceda JP, Ord T, Borrero C, Cefalu E, Gastaldi C, Rojas F. Oocyte donation and gamete intrafallopian transfer in premature ovarian failure. *Fertil. Steril.* 1988 Feb; 49(2): 263-7.
- 2 - Morris RS, Sauer MV. Oocyte donation in the 1990s and beyond. *Assisted Reproductive Reviews.* 1993 Nov., vol. 3, #4, pgs. 211-17.
- 20- Meldrum DR, Rivier J, Garzo G, Wisot A, Stubbs C, Hamilton F. Successful pregnancies with unstimulated cycle oocyte donation using an antagonist of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril.* 1994 Mar; 61(3): 556-7.
- 21- Weckstein LN, Jacobson A, Galen D, Hampton K, Ivani K, Andres J. Improvement of pregnancy rates with oocyte donation in older recipients with the addition of progesterone vaginal suppositories. *Fertil. Steril.* 1993 Sep; 60(3): 573-5.
- 22 - Pados G, Camus M, Van Waesberghe L, Liebaers I, Van Steirteghem A, Devroey P. Oocyte and embryo donation: evaluation of 412 consecutive trials. *Hum-Reprod.* 1992 Sep; 7(8): 1111-7.
- 23- Sauer MV, Paulson RJ. Quadruplet pregnancy in a 51-year-old woman following oocyte donation. *Hum Reprod.* 1993 Dec; 8(12): 2243-4.
- 24- Flamigni C, Borini A, Violini F, Bianchi L, Serrao L. Oocyte donation: comparison between recipients from different age groups. *Hum Reprod.* 1993 Dec; 8(12): 2088-92.
- 25- Sauer MV, Paulson RJ. Repeat trials of oocyte donation to women with previous donor oocyte success. *Hum. Reprod.* 1993 Nov; 8(11): 1851-3.
- 26- Schneider MA, Davies MC, Honour JW. The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertil. Steril.* 1993 May; 59(5): 1059-64.
- 27- Sauer MV, Paulson RJ. Mishaps and misfortunes: complications that occur in oocyte donation. *Fertil Steril.* 1994 May; 61(5): 963-5.
- 28- Blanchette H. Obstetrical performance of patients after oocyte donation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993 Jun; 168(6 Pt 1) 1803-7.
- 29- Lessor R, Cervantes N, O'Connor N, Balmaceda J, Asch RH. An analysis of social and psychological characteristics of women volunteering to become oocyte donors. *Fertil. Steril.* 1993 Jan; 59(1): 65-71.