

"DOAÇÃO DE OÓCITOS: APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS

Autores

Marco Túlio Vaintraub (*)Ricardo Mello Marinho (*)Walter A. Prata Pace (*)Maria Lectícia Firpe Penna (**)Joao Pedro Junqueira Caetano (*)(**) Médicos Ginecologistas membros do Fertimater.(**) Bióloga do FertimaterTrabalho realizado pelo FERTIMATER - Unidade de Reprodução Assistida do Hospital Mater Dei.

Resumo: Os autores discutem a fertilidade das mulheres após os 40 anos e avaliam as aplicações e as perspectivas do tratamento dessas pacientes que desejam engravidar através da utilização de programas de doação de oócitos. São analisadas as indicações, as doadoras potenciais e os resultados da literatura atual.

Unitermos: Fertilidade, Idade, Gestação, Fertilização In-Vitro, Doação, Oócitos.

Título em inglês: Oocyte donation: applications and perspective

Summary:

The authors discuss the fertility of the women over 40 years old and make an overview about the applications and perspectives of oocyte donation program.

Key words:

Fertilization in-vitro, oocyte donation program.

Muitos artigos revelam atualmente a alta fecundidade de mulheres agonadais ou menopausadas normal ou prematuramente, quando recebem oócitos de uma doadora (1,2,3) A terapia de reposição hormonal com doação de oócitos foi inicialmente usada para obtenção de gravidez numa paciente agonadal em 1984, por Lutjen et al.,(30) e a primeira gravidez em mulheres pós-menopausadas foi conseguida em 1989 por Serhal e Craft.(2,7,8,9) Taxas excelentes de implantação por embrião podem ocorrer nestas mulheres, às vezes acima de 25%, o que é bem alto para concepção humana. Mulheres agonadais ou pós-menopausadas são altamente férteis com estas técnicas, aparentemente mesmo em idades mais avançadas. Portanto, não é de se estranhar a grande proliferação nos Estados Unidos da América e em outros centros de grande número de clínicas oferecendo serviços de doação de oócitos. As indicações médicas para doação de oócitos vem se expandindo, e o tratamento reprodutivo de mulheres em idade mais avançada já é uma realidade bastante eficaz. Alguns fatores são responsáveis pela introdução de terapias para a fertilidade de mulheres mais velhas: o número de mulheres entre 35 a 49 anos de idade aumentou significativamente nos últimos dez anos, sendo que na década de '90 elas estarão vivendo sua quinta década, e apenas 0.01% dos nascimentos são atribuídos a mulheres com mais de 50 anos na população geral. Uma grande porcentagem de mulheres tem adiado os planos de maternidade para poderem concretizar antes suas metas profissionais . Mas, a fecundidade diminui com a idade e é de se imaginar que muitas mulheres menopausadas desejariam manter sua fertilidade. Finalmente, foi demonstrado o sucesso em tratar a infertilidade de grupos de várias idades usando a doação de oócitos por mulheres férteis mais jovens.(10,11,12,13,14)

HISTÓRICO

A evolução nas técnicas de reprodução assistida tem beneficiado diretamente as mulheres desejosas de gravidez na menopausa, na medida em que os riscos de acidentes anestésicos ou cirúrgicos se tornam cada vez mais distantes. Em 1983, Trounson et al.(31) publicou a primeira gravidez após doação de oócito, que resultou em abortamento de primeiro trimestre. Em 1984, Buster (32) relatou as primeiras gestações obtidas após lavagem uterina. Ainda neste ano, como citado anteriormente, Lutjen relatou o primeiro nascimento de uma criança de oócito doado, além de ser o pioneiro em usar hiperestimulação ovariana controlada para a doadora. Dellenbach, em 1985 (33), iniciou a aspiração folicular para obtenção de oócitos por via transvaginal, guiada por ultra-sonografia, para FIV. Em 1986, Navot (34) publicou a primeira gravidez em recipiente castrada; Van Steirteghem (35) relatou a primeira gravidez após criopreservação de um embrião

humano doado; Leeton (36) publicou o primeiro caso onde a irmã foi doadora; Asch (37) relatou a primeira gestação após doação com GIFT. Em 1989, Devroey (38) iniciou a sincronização do ciclo com uso de análogos do GnRH. 1993 foi marcado pelos primeiros casos relatados por Sauer(2,15). de gestações obtidas com sucesso por doação para mulheres com mais de 50 anos de idade.

INDICAÇÕES

As candidatas à doação de oócitos encaixam-se hoje em duas categorias: aquelas com e aquelas sem função ovariana. As condições que podem requerer a doação de oócitos como terapia de fertilidade na presença de função ovariana são: 1) ovários anatomicamente inacessíveis; 2) falhas repetitivas com FIV clássica; 3) ausência repetitiva de fertilização in-vitro de oócitos e esperma aparentemente normais; 4) anormalidades genéticas; 5) contra-indicações médicas à coleta cirúrgica de oócitos; 6) cistos ovarianos recorrentes e persistentes, prejudicando o uso de estimulantes ovarianos; 7) oócitos anormais. As condições para doação de oócitos com falha gonadal incluem: 1) disgenesia gonadal; 2) ovário insensível; 3) falência ovariana autoimune, onde a terapia com corticóides tenha falhado; 4) menopausa prematura de qualquer etiologia (ausência cirúrgica de ovários, quimio- ou radioterapia, endometriose, idiopática). (3,5,6,16,17)

CANDIDATAS PARA DOAÇÃO DE OÓCITOS

A doação de oócitos pode ser realizada em três situações clínicas. O protocolo a ser seguido é ditado em função do diagnóstico particular da receptora ou da circunstância. Todos os protocolos visam à transferência de embriões num leito endometrial definido, caracterizado histologicamente como endométrio entre os dias 16 e 19, pelos critérios de Noyes et al. Esta caracterização parece ser bem razoável para o programa de doação, uma vez que, no ser humano, o ovo chega à cavidade endometrial neste tempo. É sabido que, in vivo, uma mórula ou um blastocisto atinge a cavidade endometrial; na circunstância de um oócito doado fertilizado in-vitro, o embrião com 2 a 16 blastômeros é transferido. Levando em consideração o crescimento in vivo de um embrião, também parece razoável a transferência de pré-embriões nos dias 16 ou 17, uma vez que eles seguirão seu desenvolvimento ao estágio de mórula ou blástula nos dias 18 e 19, respectivamente, procurando simular a sincronia natural do concepto e do endométrio. Este programa, com sua habilidade inerente em manipular os eventos

pré-implantação (estágio do concepto e ambiente endometrial na transferência), pode ser usado para elucidar a amplitude da janela de transferência do embrião, assim como a janela temporária de receptividade endometrial no ser humano.(3,4)

AS DOADORAS

As doadoras podem ser: 1) pacientes de Fertilização In-Vitro que concordem em doar os oócitos excedentes. Para minimizar-se o número de gestações múltiplas com FIV, os programas tendem a inseminar um número máximo de 4 ou 5 oócitos maduros, sendo que os remanescentes podem ser aproveitados tanto para doação como para estudos científicos ou criopreservação de embriões. 2) irmãs e familiares das receptoras também são uma opção para doação de oócitos. 3) em alguns centros, pacientes que serão submetidas à laqueadura tubária concordam em receber estimulação ovariana com gonadotropinas antes do procedimento cirúrgico, para que doem oócitos. 4) mulheres que voluntaria e altruisticamente concordem em doar oócitos, após se inteirarem pelos meios de comunicação. É interessante observar que o papel social das doadoras as transforma num grupo de mulheres de elite, que oferecem uma contribuição única para a resolução da infertilidade. Entretanto, qualquer tipo de pagamento a elas deve ser desestimulado, para que não haja nenhum tipo de caracterização de comercialização de tecidos humanos. O máximo que se pode aceitar seria a reposição financeira dos dias que a doadora possa ter que se ausentar de seu trabalho e as despesas com as medicações necessárias para a estimulação ovariana. (7,9,15)

No Brasil, existe uma regulamentação para a utilização da Reprodução Assistida (Resolução CFM N° 1.358/92) que, sobre doação de gametas ou pré-embriões diz:

- 1- A doação nunca terá caráter lucrativo ou comercial.
- 2- Os doadores não devem conhecer a identidade dos receptores e vice-versa.
- 3- Obrigatoriamente será mantido o sigilo sobre a identidade dos doadores de gametas e pré-embriões, assim como dos receptores. Em situações especiais, as informações sobre os doadores, por motivação médica, podem ser fornecidas exclusivamente para médicos, resguardando-se a identidade civil do doador.
- 4- As clínicas, centros ou serviços que empregam a doação devem manter um registro de dados clínicos de caráter geral, características fenotípicas e uma mostra de material celular dos doadores.
- 5- Na região de localização da unidade, o registro das gestações evitará que um doador tenha produzido mais que 2 (duas) gestações, de sexos diferentes, numa área de um milhão de habitantes.
- 6- A escolha dos doadores é de responsabilidade da unidade. dentro do possível deverá garantir que o doador tenha a maior semelhança fenotípica

e imunológica e a máxima possibilidade de compatibilidade com a receptora. 7- Não será permitido ao médico responsável pelas clínicas, unidades ou serviços, nem aos integrantes da equipe multidisciplinar que nelas prestam serviço, participarem como doadores nos programas de Reprodução assistida. As doadoras devem submeter-se previamente a um protocolo de avaliação, que inclui: 1) avaliação psicológica, para descartar-se distúrbios psiquiátricos e/ou emocionais importantes. 2) avaliação médica: anamnese e exame físico completos, hematimetria, bioquímica sanguínea (glicemia de jejum, teste de tolerância à glicose, lípidos totais e frações), coagulograma, TSH sensível, exame colpocitológico, mamografia, avaliação cardiológica; investigação de doenças infecto-contagiosas, como sífilis, hepatite, AIDS, Chagas. 3) avaliação de fatores reprodutivos: ultra-sonografia transvaginal da pelve, histerossalpingografia, biópsia endometrial em reposição hormonal, espermograma e espermocultura, fertilidade prévia comprovada; ausência de alterações genéticas na família.(7,14) 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 preferentemente em ambiente cirúrgico, por via ultra-sonográfica transvaginal, sob anestesia local e sedação venosa, com monitorização anestésica.

AS RECEPTORAS

Experiências que tiveram êxito em alcançar gravidez em mulheres ooforectomizadas sugeriram que a gestação pode ser estabelecida e mantida com a reposição de estrogênio e progesterona apenas. Enquanto o estrogênio se faz necessário para a proliferação endometrial e indução de receptores endometriais para a progesterona, permanece pouco claro sua necessidade durante a fase lútea, para a implantação embrionária e a manutenção da gravidez inicial. Já a Progesterona na fase lútea é necessária para permitir a implantação e manter a gestação na maioria dos primatas. 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. Recomenda-se que dosagens de estradiol e LH sejam feitas durante a fase folicular precoce e a periovulatória; dosagens diárias de progesterona e biópsias de endométrio sejam 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. Cuidados com a escolha da receptora: a avaliação clínica da receptora antes de incluí-la no programa deve estar atenta para se evitar a inclusão inadvertida de pacientes com doenças conhecidas, especialmente cardiovasculares ou complicações diabéticas. Seu passado obstétrico deve ser conhecido, pois a incidência de complicações obstétricas aumenta após a terceira década de vida. O perfil psicológico é essencial, para evitar que distúrbios de personalidade importantes possam levar a problemas indesejáveis, tanto na esfera médica como na jurídica.(7,13,14)

PROTOCOLOS DE REPOSIÇÃO HORMONAL

Vários protocolos de reposição esteróidea foram propostos , na tentativa de imitar o ambiente esteróide de um ciclo menstrual normal. Lutjen, que relatou a primeira gravidez numa paciente com falência ovariana, usou valerato de estradiol oral e supositórios de progesterona. Após a transferência embrionária, para manutenção da gestação, usou injeções intramusculares de progesterona. Navot et al modificou o protocolo de Lutjen, usando apenas progesterona injetável para suporte da fase lútea. Em resumo, 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 2mg/dia nos dias 14 a 17, e então aumentada par 4mg/dia nos dias 18 a 26, para daí reduzir-se a 1mg/dia dos dias 27 e 28. Deve-se observar que a redução da dose de estradiol nos dias 14 a 17 foi feita para imitar a queda no estradiol sérico observada no ciclo natural após o pico de LH. A progesterona foi administrada em dose intramuscular diária única, de 25mg, nos dias 15 e 16, e aumentada para 50mg nos dias 17 a 26, para daí ser novamente reduzida a 25mg/dia nos dias 27 e 28. O protocolo de Navot (34) parece resultar em níveis séricos satisfatórios dos dois esteróides e em desenvolvimento endometrial adequado, segundo as biópsias endometriais. (2,3,14,15,18,19)

Várias formas de administração de estrogênio foram estudadas, como os anéis

vaginais, os transdérmicos ou o estradiol oral micronizado. A progesterona também, foi administrada por supositórios vaginais, assim como por injeções intramusculares e cilindros vaginais, que foram logo abandonados pelo desconforto e risco de infecção.(11,20,21)

Os protocolos são variáveis, em função da experiência de cada serviço. O julgamento final da validade de cada um depende do estudo histológico do endométrio. Alterações secretórias, que são favoravelmente comparadas com a histologia esperada no dia do ciclo, são o ponto desejável. As biópsias endometriais são realizadas entre o vigésimo e o vigésimo-sexto dias do ciclo em reposição estrogênica e de progesterona.

O DIA DA TRANSFERÊNCIA

Segundo vários autores, o dia ideal para a transferência embrionária é 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.

MANUTENÇÃO DA GRAVIDEZ NA PACIENTE COM FALÊNCIA OVARIANA

Experiências detalhadas nos requisitos para suporte da gravidez foram relatadas por vários investigadores. Um título positivo para gravidez pode ser obtido aproximadamente dez a doze dias após a transferência embrionária, ou seja, entre os dias 26 a 28 do ciclo. Se o teste de gravidez for negativo, suspende-se a medicação, para que a menstruação ocorra por supressão. Em caso positivo, vários autores aumentam a dose de estrogênio para 8 a 10 mg/dia de valerato de estradiol. Simultaneamente, todos os autores são unânimes em aplicar 50 a 100 mg/dia de progesterona, por via intramuscular ou outra. Eles sugerem que estas doses mantem os níveis esteróides no plasma em concentrações semelhantes a uma gravidez normal. A meta é manter a concentração sérica de estradiol entre 100 a 500 pmol/L e a de progesterona entre 100 a 200 nMI/L. O estradiol pode ser descontinuado na décima segunda semana, e a progesterona, entre a décima e a décima-sexta semanas, tão logo se perceba um aumento nos esteróides endógenos produzidos pela placenta. Há estudos que sugerem não haver necessidade de reposição estrogênica na gravidez, fazendo com que sua dose seja reduzida, ou mesmo descontinuada desde o início da gestação ou em fase mais precoce (sexta semana). Navot relata a presença de pico de estradiol na décima-primeira-semana, e aumento da progesterona na décima-segunda semana, levando-o a prudentemente reduzir suas doses gradativamente. Mais investigações são

necessárias para se determinar a relação E2/P ideal necessária para suporte da gravidez humana.(4,10,21,22,23,24,25,26,34) Os vários esquemas terapêuticos existentes visam sincronizar o endométrio da receptora com o ciclo de indução da ovulação para fertilização in-vitro que a doadora estará utilizando. Ao mesmo tempo que a doadora inicia a sua indução e monitorização da ovulação, a receptora começa a utilizar um esquema composto de estrogênio e progestagênio, tentando dessa forma, mimetizar um ciclo fisiológico.(2,4,9,22) No FERTIMATER, obtivemos o primeiro nascimento após doação de oócito em 1994. Utilizamos como estrogênio o valereato de estradiol (ou o 17 estradiol transdérmico), e como progestagênio, a progesterona oleosa injetável da seguinte forma: Valereato de estradiol Dias 1 - 5 : 2 mg (1 comp. de valereato de estradiol) Dias 6 - 9 : 4 mg (2 comps. de valereato de estradiol) Dias 10 - 13 : 8 mg (4 comps. de valereato de estradiol) Dia 14 : 4 mg (2 comps. de valereato de estradiol) - 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 - 26 : 4 mg (2 comps. de valereato de estradiol) Dias 27 - 28 : 2 mg (1 comp. de valereato de estradiol) Em caso de gravidez, manter 2 mg (1 comprimido de valereato 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 (10 mg) de progesterona oleosa por dia.

PROGNÓSTICO OBSTÉTRICO

Os resultados dos autores mostram índices de gravidez clínica entre 20 a 61% por transferência e de nascimentos entre 16 a 36%. É importante salientar a maior incidência de complicações obstétricas entre estas receptoras, principalmente em função da idade mais avançada para gestar. Pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, prematuridade, gravidez múltipla e parto cesáreo são mais frequentes. Ou seja, estas mulheres podem ter sucesso em conceber crianças saudáveis, mas seu desempenho obstétrico exige acompanhamento adequado.(20,23,27,28)

RESULTADOS POR AUTORES COM DOAÇÃO DE OÓCITOS Em 1991, 75 clínicas norte-americanas informaram sua experiência com doação de oócitos à American Fertility Society. Foram tratadas 1107 pacientes, com 983 transferências embrionárias e 328

gestações clínicas (31% de gravidez/transfêrencia), com 268 crianças nascidas vivas (26%).

AUTOR	# PCTS.	# TE's	GR. (%)	NASCTOS
Lobo(9)	14	21	8 (38)	7Laufer(30)
29	51	15 (29.4)	13Belil(3)	87
92	23 (25)	20Devroey(4)	199	336
85 (34.7)	69Serrao(14)	87	141	60 (43)
?Kapetanakis(16)	?	134	41	(30,6)
25Caffa(24)	82	?	32	26Paulson(24)
7	20	12 (60)	12	

* # PCTS: número de pacientes.* # TE's: número de transfêrencias de embriões.* GR. (%): número de gestações clínicas e porcentagem de gravidez por transfêrencia embrionária.* NASCTOS.: número de nascidos vivos.

POR QUE AS MULHERES AGONADAIS SÃO TÃO FÉRTEIS APÓS DOAÇÃO DE OÓCITOS ? Os resultados acima descritos demonstram a alta fecundidade de mulheres agonadais ou com menopausa prematura ou natural, quando recebem oócitos de doadoras. Taxas excelentes de implantação por embrião podem ocorrer, tornando a terapia de reposição hormonal com doação de oócitos para mulheres menopausadas um ótimo tratamento de infertilidade.

Por alguma razão, este procedimento restaura ou aumenta a fertilidade prévia. Fatos aceitos quase que sem contestação são: 1) a boa qualidade do material genético obtido dos gametas femininos, uma vez que são oócitos de mulheres jovens, com fertilidade comprovada; 2) a boa resposta endometrial à estimulação esteróidea exógena. Alguns fatores são conhecidos como prejudiciais à saúde dos oócitos em ovários mais idosos, como por exemplo, raios X (que destróem folículos primordiais). Curiosamente, oócitos de um mesmo grupo coletado implantam-se melhor em mulheres amenorreicas com reposição hormonal do que em doadoras jovens.(4,12,24) O papel do útero na fertilidade de mulheres com mais de 40 anos de idade e agonadais pode ser decisivo na restauração da fertilidade. Não é surpresa o fato de a

implantação ser possível. A instalação da menopausa é um evento independente do útero. Com o tempo, imagina-se que o útero envelheça e se torne menos efetivo, como qualquer outro órgão. Estes processos podem ser retardados até os setenta anos de idade, e sua capacidade de implantação pode ser restaurada, oferecendo-se uma habilidade para “abrir” uma janela de implantação por 10 a 20 anos após a menopausa. A idade uterina deve explicar a alta fertilidade de mulheres agonadais. Com a idade mais avançada, o útero se mostra incapaz de implantar os próprios embriões, aumentando o número de gestações bioquímicas ou de abortos precoces. Parece haver uma exaustão secretória em mulheres que ciclam, com o tempo. O epitélio uterino mostra poucos pinópodes em certas condições, e eles podem ser o segredo de tudo. Os pinópodes aparentemente depositam fluidos uterinos durante a implantação, fazendo com que o epitélio fique bem junto, para agarrar o embrião que se prepara para a adesão. São progesterona dependentes, e sua disfunção leva a blastocistos envoltos numa massa de fluidos uterinos, em vez de fortemente apegados ao endométrio. Desta forma, a implantação se torna difícil, explicando a situação de mulheres mais velhas. À parte dos pinópodes, substâncias que reagem com oxigênio podem limitar a fertilidade de mães mais idosas. Elas tem efeitos devastadores na membrana espermática, em oócitos maduros e em embriões., sendo produzidas em vários tecidos, inclusive no trato reprodutivo. Superóxido-dismutases também são largamente produzidas em folículos, ovidutos e células pré-decíduais, podendo estar envolvidos na implantação. Células mononucleares de mulheres que falham em implantar seus embriões transferidos produzem um excesso de substâncias oxidativas em resposta a ésteres; aquelas de mulheres com embriões implantados não o fazem. Outros fatores que poderiam impor limites na implantação em mulheres : organismos infecciosos responsivos a hormônios esteróides, alterações uterinas inflamatórias ou outras. Estas teorias não são difíceis de se testar. O bloqueio hipofisário com análogos do GnRH faz com que o útero responda bem à estimulação esteróidea. Vitaminas e outros anti-oxidantes podem controlar os radicais de oxigênio. Outro ponto a questionar: qualquer forma de doação de oócitos introduz novos antígenos embriônicos na mãe, e suas respostas podem incluir um aumento da fertilidade. Talvez o HLA-G tenha sido o antígeno de histocompatibilidade mais importante expresso no trofoblasto migratório, devido às altas taxas de gravidez em casos de “útero de empréstimo” ou “de substituição” (surrogacy), pela histocompatibilidade entre mãe e feto, ou outros fatores interativos. Estes aspectos de gravidez podem aumentar a fertilidade em programas de doação de oócitos, independentemente de ovos jovens ou de úteros rejuvenescidos.(4,9,12)

A CRIANÇA Devido à maior diferença de idades entre pais e filhos nesta situação, vários estudos psicológicos foram realizados com os pais e seus filhos. Há pouca ou nenhuma evidência de trauma psicológico em crianças criadas por seus avós, o que, na verdade, é a norma em muitas sociedades onde predominam famílias numerosas. Também, pessoas mais idosas que se tornam pais são cobertas de elogios e pareceres favoráveis pela imprensa. Deve-se levar em conta também, que médicos envolvidos em reprodução humana poderiam ser considerados discriminatórios se se recusassem a oferecer uma tecnologia médica segura e moderna para mulheres, simplesmente em razão de sua idade. Na verdade, questiona-se se deveria haver um limite de idade para mulheres que queiram se beneficiar desta tecnologia. O fato é que não há como determinar com rigor uma fronteira de idade máxima. Parece estarmos diante de uma nova perspectiva de paternidade, onde os papéis sociais dos pais e a percepção social do que é apropriado para estes papéis estejam mudando. O bem-estar da criança é essencial. Seria prudente considerar que uma paternidade responsável seria aquela em que os pais pudessem criar seus filhos adequadamente até sua independência, em torno dos dezoito anos de idade. Agências de adoção usam com frequência este argumento para desencorajar casais mais velhos ou com problemas graves de saúde. Outra questão a considerar é a influência da grande diferença de idade entre pais e filhos, onde os pontos de identificação e informação que possam surgir em qualquer situação sejam muito distintos. De qualquer forma, estas questões são muito mais conservativas do que baseadas em informações científicas e sociológicas. A perspectiva de vida de uma mulher hoje em dia está em torno dos oitenta anos de idade. Muitas mulheres, anteriormente preocupadas com suas carreiras e metas desafiadoras, podem muito bem oferecer amor, atenção e afetividade, assim como um ambiente familiar estável para crianças durante este estágio de suas vidas, até de forma mais adequada e intensa do que outras mães trabalhadoras. A verdade é que os casais envolvidos neste tipo de terapia normalmente parecem estar conscientes e dispostos a enfrentar o desafio da paternidade em idades tão distantes.(29,30,31)

O FUTURO

As projeções tecnológicas futuras tentam, classicamente, diminuir cada vez mais a manipulação cirúrgica e medicamentosa, assim como obter melhores resultados com material de pior qualidade. As perspectivas se baseiam em quatro tipos de aprimoramentos:1) congelamento de óocitos humanos: desta forma, a mulher pode manter congelado seu material genético, para utilizá-lo em qualquer fase de sua vida futura, sem necessidade de uso de doadora. Após o

descongelamento, seu oócito pode ser fertilizado in-vitro, e transferido para seu útero, exógenamente preparado.2) amadurecimento de oócitos imaturos: se o único material obtido da mulher receptora for constituído de oócitos imaturos ou mesmo de má qualidade, é bem razoável conseguir amadurecê-los in-vitro, assim como fertilizá-los nesta ambiente, para a obtenção de embriões de boa qualidade e de gestações futuras.3) uso de ciclo natural: recentes sucessos com o uso de apenas um oócito obtido em ciclo natural (não estimulado) faz com que os riscos de Síndrome de Hiperestimulação Ovariana se diminuam. É importante o rastreamento e a obtenção de oócito de boa qualidade. Desta forma, várias doadoras, entre irmãs e amigas, poderiam ser aproveitadas para doação, com um risco mínimo à sua segurança.4) melhoria nas taxas de gravidez: na medida em que novas pesquisas e tecnologias são desenvolvidas, é de se esperar que aumente a porcentagem de sucesso em terapias de reprodução assistida. Desta forma, haveria redução de custos, de carga de trabalho, assim como de frustrações diante dos fracassos repetitivos. Assim, espera-se que, no futuro, o êxito e o aumento nas taxas de gravidez a termo, em qualquer que seja a técnica de reprodução assistida utilizada, sejam mais gratificantes, tanto para o casal como para a equipe médica envolvida.(7,9,14,27)

CONCLUSÃO A doação de oócitos tem obtido grande êxito durante sua primeira década de uso. Tem se transformado em muito, tanto na parte de indicações como de métodos. O ponto mais comum hoje em dia é o uso de doação anônima por um jovem casal fértil. A doação é normalmente obtida através da estimulação ovariana controlada da doadora e aspiração ultra-sonográfica transvaginal dos oócitos. A sincronização de doadoras e receptoras se tornou mais fácil com o uso de análogos do GnRH. O advento da criopreservação também foi útil ao permitir a conservação de um número excessivo de embriões. O resultado destes avanços diminui a necessidade de sincronização dos ciclos. O aumento da idade da população mundial e outros fatores resultarão num aumento do número de mulheres na faixa dos quarenta anos em diante, que desejam gravidez. A doação de oócitos representa o único método disponível atualmente para permitir a estas mulheres a chance de concepção. Muitos trabalhos tem demonstrado que a gravidez nestas pacientes mais idosas é possível. Ocorrendo a implantação, a gravidez evolui normalmente, e os resultados têm sido satisfatórios. Mas, é muito importante escolher cuidadosamente as candidatas, para diminuir a incidência e a severidade de possíveis complicações.

REFERÊNCIAS:1 - Toner JP, Flood JT. Fertility after the age of 40. *Obstet-Gynecol-Clin-North-Am.* 1993 Jun; 220(2): 261-722.

2 - Wood EC. Oocyte donation - recent trends and concerns. *Med J Aust.* 1994 Mar 7; 160(5): 282-4.

3- 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.

4 - Dallenbach HG. The high fertility of agonadal 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, Meimeti 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.

30- Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in-vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature* 307:174-5, 1984.

31- Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *Br Med J* 286:835-8, 1983.

32- Buster JE, Bustillo M, Thorneycroft I et al. Non-surgical transfer of in-vivo fertilised donated ova to five infertile women: Report of two pregnancies. *Lancet* 22:2223-4, 1983.

33- Dellenbach P, Nisand I, Moreau L, Feger B, Plumere C, Gerlinger P. Transvaginal sonography controlled follicular puncture for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 44:656-62, 1985.

34- Navot D, Laufer N, Koplovic J et al.. Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med* 314:806-8, 1986.

35- Van Steirteghem AC, Van den Abbeel E, Braeckmans P et al.. Pregnancy with a frozen-thawed embryo in a woman with primary ovarian failure. *J Amer Med Assoc* 317:113, 1986.

36- Leeton J, Chan LK, Trounson A, Harman J. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of an embryo fertilised in vitro where the oocyte was donated by sister of the recipient. *J In Vitro Fert* 3:379-82, 1986.

37- Asch R, Balmaceda J, Rochester M. Pregnancy following GIFT (gamete intrafallopian transfer) in premature ovarian failure (Abstract 153). 42nd Annual Meeting of the American Fertility Society. Toronto, Ontario, Canada, September 27-October 2, 1986.

38- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA: Reversing the natural decline in human fertility. *JAMA* 268:1275-9, 1992.

39- Devroey P, Smitz J, Camus M et al.. Synchronization of donor's and recipient's cycles with GnRH analogues in an oocyte donation programme. *Hum Reprod* 4:270-4, 1989.