



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

TALITA COLOMBO

FATORES PREDITIVOS DE NASCIMENTO EM CICLOS DE FERTILIZAÇÃO *IN*
VITRO COM ÓVULOS DOADOS: UMA COORTE RETROSPECTIVA

Porto Alegre, RS
2020

TALITA COLOMBO

FATORES PREDITIVOS DE NASCIMENTO EM CICLOS DE FERTILIZAÇÃO *IN*
VITRO COM ÓVULOS DOADOS: UMA COORTE RETROSPECTIVA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Eliana Marcia da Ros Wendland

Co-orientadora: Profa. Dra. Mariangela Badalotti

Porto Alegre, RS

2020

Catálogo na Publicação

Colombo, Talita

Fatores preditivos de nascimento em ciclos de fertilização in vitro com óvulos doados : uma coorte retrospectiva / Talita Colombo. -- 2020.

78 p. : il., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2020.

Orientador(a): Profa.Dra. Eliana Márcia da Ros Wendland.

1. Fertilização in vitro. 2. Doação de óvulos. 3. Prognóstico. I. Título.

TALITA COLOMBO

FATORES PREDITIVOS DE NASCIMENTO EM CICLOS DE FERTILIZAÇÃO *IN*
VITRO COM ÓVULOS DOADOS: UMA COORTE RETROSPECTIVA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Porto Alegre, RS, 06 de março de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Airton Tetelbom Stein

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dra. Mirela Foresti Jiménez

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dra. Rafaella Petracco

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

AGRADECIMENTOS

Embora assinado individualmente, este trabalho é fruto de um trabalho coletivo. Recebem minha gratidão e reconhecimento:

Equipe de professores da residência médica e da pós-graduação, pelo conhecimento, experiências compartilhadas e incentivo contínuo à produção científica.

Minha orientadora Prof. Dra. Eliana Wendland e minha co-orientadora Dra. Mariangela Badalotti, pelo estímulo constante e pela compreensão de minhas limitações.

Banca de qualificação, formada pelos professores Airton Stein, Mirela Jimenéz e Rafaella Petracco, por suas valiosas contribuições.

Minha equipe de trabalho composta por secretárias, técnicas de enfermagem, enfermeiras, embriologistas, psicóloga e médicos que juntos permitem a realização de sonhos.

Pacientes e familiares que confiam a nós sua saúde e família.

Aos amigos, familiares e amores, que tantas vezes compreenderam ausências e mantiveram seu apoio para que eu pudesse concluir mais uma etapa da minha formação.

RESUMO

Introdução: A fertilização in vitro (FIV) com ovodoação (OD) é o tratamento de escolha para pacientes com insuficiência ovariana; a seleção criteriosa de doadoras promove taxas de gestação superiores à FIV convencional. **Objetivo:** Avaliar o perfil das pacientes que realizaram OD e seu impacto nos desfechos obtidos em 15 anos (2002-2017). **Métodos:** Coorte retrospectiva, em um centro brasileiro de medicina reprodutiva. **Resultados:** Foram realizados 586 ciclos, resultando em 479 transferências embrionárias a fresco. A infertilidade primária foi maior entre doadoras (88,5% vs. 77,1%, $p < 0,001$) e o número de abortos prévios entre receptoras (72% vs. 31%, $p < 0,001$). Nas doadoras, a principal causa de infertilidade foi fator masculino (49%); e nas receptoras foi idade avançada (75%). Taxas de fertilização ($72,0 \pm 21,4$ vs. $74,6 \pm 24,2$, $p < 0,001$), número médio de embriões D3 de boa qualidade (2 (2-3) vs. 2 (2-4)) e blastocistos (2 (2-3) vs. 3 (2-4)), número de embriões transferidos a fresco e taxas de implantação ($2 \pm 0,07$ vs. $2,2 \pm 0,9$ e $46,2$ vs. $48,0$) foram semelhantes entre os grupos; entretanto, taxas de gravidez clínica (41,9 vs. 37,7, $p = 0,39$) e nascidos vivos por transferência (79,6 vs. 72,2, $p = 0,54$) foram maiores em doadoras, embora sem diferença estatística. Encontramos associação positiva entre espessura endometrial e taxas de gravidez em receptoras (1,37 (1,01 - 1,86), $p < 0,05$). **Conclusão:** A espessura endometrial se associa positivamente com taxas de gravidez em receptoras que realizaram FIV com OD; demais características clínicas e demográficas não se associaram aos desfechos.

Palavras-chave: Fertilização in vitro. Doação de óvulos. Prognóstico

ABSTRACT

Introduction: In vitro fertilization (IVF) with oocyte donation (OD) is gold-standard treatment for patients with ovarian failure; the careful selection of donors results in higher pregnancy rates than conventional IVF. Brazilian ethical rules prohibits the commercial character of OD, sharing is the preferential method. **Objective:** To evaluate patients characteristics and its impact on OD treatment outcomes, in 15 years (2002-2017). **Methods:** Retrospective cohort, at a Brazilian reproductive medicine center. **Results:** 586 cycles were performed, resulting in 479 fresh embryo transfers. Primary infertility was higher in donors (88.5% vs. 77.1%, $p < 0.001$) and previous abortions in recipients (72% vs. 31%, $p < 0.001$). In donors, the main cause of infertility was male factor (49%); in recipients was advanced age (75%). Fertilization rates (72.0 ± 21.4 vs. 74.6 ± 24.2 , $p < 0.001$), average number of good quality D3 embryos (2 (2-3) vs. 2 (2-4)) and blastocysts (2 (2-3) vs. 3 (2-4)), number of fresh embryos transfer and implantation rates (20.07 vs. 22.09 and 46.2 vs. 48.0) were similar between groups; however, clinical pregnancy rates (41.9 vs. 37.7, $p = 0.39$) and live births by transfer (79.6 vs. 72.2, $p = 0.54$) were higher in donors, although with no statistical difference identified. We found a positive association between endometrial thickness and pregnancy rates (1.37 (1.01 - 1.86), $p < 0.05$). **Conclusion:** Endometrial thickness is positively associated with pregnancy rates in recipients who underwent IVF with OD; other clinical and demographic characteristics were not associated with outcomes.

Keywords: In vitro fertilization. Oocyte donation. Prognosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Main causes of infertility in donors and recipients (2002-2017)</i>	59
Figura 2 – <i>Incidence of clinical pregnancy in recipients by donors' age</i>	60
Figura 3 – <i>Incidence of clinical pregnancy in recipients by number of oocytes obtained (2002-2017)</i>	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – <i>Demographic and clinical characteristics of oocyte donors and recipients (2002-2017)</i>	56
Tabela 2 – <i>Cycle characteristics for oocyte donors and recipients (2002-2017)</i>	57
Tabela 3 – <i>Outcomes in oocyte donation fresh cycles (2002-2017)</i>	58
Tabela 4 – <i>Association between demographic and cycle characteristics and pregnancy in oocyte recipients by multivariate logistic regression</i>	58
Tabela 5 – <i>Association between demographic and cycle characteristics of oocyte donors with clinical pregnancy by bivariate Logistic Regression</i>	65
Tabela 6 – <i>Association between demographic and cycle characteristics and pregnancy in oocyte recipients by bivariate Logistic Regression</i>	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
BCTG	Banco de células e tecidos germinativos
CDC	Centro de Controle de Doenças
ESCA	Esterelidade sem causa aparente
ESHRE	Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	Hormônio folículo estimulante
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HAM	Hormônio anti-mulleriano
HCG	Gonadotrofina coriônica humana
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV	Vírus linfotrópico da célula humana
ICSI	Inseminação intracitoplasmática de espermatozoides
IMC	Índice de massa corporal
IOP	Insuficiência ovariana precoce
LH	Hormônio luteinizante
NSFG	Pesquisa nacional de crescimento da família
OMS	Organização Mundial da Saúde
SHO	Síndrome de hiperestímulo ovariano
TRA	Técnica de reprodução assistida

SUMÁRIO

1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
1.1	INFERTILIDADE	11
1.1.1	EPIDEMIOLOGIA	11
1.1.2	ETIOLOGIA E INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA	12
1.1.3	TRATAMENTO E PROGNÓSTICO	14
1.2	INSUFICIÊNCIA OVARIANA	17
1.2.1	EPIDEMIOLOGIA	17
1.2.2	ETIOLOGIA E INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA	18
1.2.3	TRATAMENTO E PROGNÓSTICO	21
1.3	COMPARTILHAMENTO DE ÓVULOS	22
1.3.1	REVISÃO HISTÓRICA E TENDÊNCIA ATUAL	22
1.3.2	QUESTÕES LEGAIS E ÉTICAS	24
1.3.3	INDICAÇÕES	25
1.3.4	PROTOCOLO DE TRATAMENTO	26
1.3.4.1	DOADORAS	26
1.3.4.2	RECEPTORAS	28
1.3.5	FATORES PROGNÓSTICOS	29
1.3.6	ASPECTOS EMOCIONAIS	30
	REFERÊNCIAS	32
2	OBJETIVOS	42
2.1	OBJETIVO GERAL	42
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
3	SITUAÇÃO DO MANUSCRITO	43
4	ARTIGO CIENTÍFICO	44
5	CONCLUSÃO	61
	ANEXOS	62

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 INFERTILIDADE

A infertilidade é uma condição clínica caracterizada pela incapacidade de um casal alcançar gravidez após um ano de relações sexuais frequentes sem uso de método contraceptivo (1).

O conceito foi estabelecido adotando como parâmetro a fertilidade normal, entendida como a taxa de fecundidade habitual para a espécie humana. Um estudo realizado entre 1946 e 1956 com mais de 5.000 mulheres saudáveis, que tiveram relações sexuais desprotegidas, identificou 85% de taxa de concepção em 12 meses; a fecundidade foi de 25% nos três primeiros meses, reduzindo para 15% durante os nove meses seguintes de observação (1). Estes dados foram endossados por Zinamman e colaboradores, que também encontraram taxas de fecundidade de 25% nos três primeiros meses de observação, com redução para 11% nos nove meses seguintes, acarretando em 82% de gestação em 12 meses (2). Pesquisa realizada na China, com casais entre 20 e 34 anos, obteve taxa de fecundidade de 88% em 06 meses e estudo realizado na Alemanha, com 346 pacientes, encontrou taxa de fecundidade de 81% em 06 meses e 92% em 12 meses (3). Por demonstrarem que entre 80 e 90% dos casais aparentemente saudáveis irão gestar durante os 12 primeiros meses de tentativas, estes estudos auxiliaram no estabelecimento do conceito de infertilidade, acima citado.

Pode ser classificada como primária ou secundária. Quando o casal em questão nunca obteve gestação, é portador de infertilidade primária; por sua vez, casais que já gestaram e buscam um novo filho sem sucesso são portadores de infertilidade secundária (4). O fato de um dos parceiros possuir filhos de outro relacionamento não altera esta classificação, que sempre considera o relacionamento atual.

1.1.1 EPIDEMIOLOGIA

Reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um problema de saúde pública, a infertilidade acarreta inúmeras implicações psicológicas, econômicas e demográficas. Sua prevalência é estimada em 3,5–16,7% nos países

em desenvolvimento e 6,9 a 9,3% nos países desenvolvidos (5), variando de acordo com as características da população e com os critérios de pesquisa empregados.

Um grande estudo, conduzido por Mascarenhas e colaboradores (6), teve por objetivo estimar a prevalência mundial de infertilidade primária e infertilidade secundária entre 1990 e 2010; foram realizadas entrevistas com mulheres de 20 a 44 anos em sete regiões globais e os principais resultados encontrados foram taxas de 1,9% para infertilidade primária e 10,5% para infertilidade secundária, que aumentou acentuadamente com a idade, variando de 2,6% em mulheres de 20-24 anos a 27,1% em mulheres com idade entre 40 e 44 anos. Maiores prevalências de infertilidade foram descritas na Europa Oriental, Norte da África, Oriente Médio, Oceania e África Subsaariana; este padrão pode ser atribuído às infecções do trato reprodutivo por *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* não tratadas e, em menor grau, aos abortamentos inseguros e às práticas obstétricas inadequadas (7).

Nos Estados Unidos, a Pesquisa Nacional de Crescimento da Família (NSFG), conduzida entre 2006 e 2010 com mais de 22 mil pessoas, observou 6,0% de casais inférteis; esse número é menor que a incidência de infertilidade estimada em estudos prospectivos, que varia de 12 a 18% (8).

O Brasil vive um momento de transição demográfica, a taxa de fecundidade caiu de 4,26 filhos/mulher em 1980 para 1,91 filhos/mulher em 2010(9), esta mudança decorre, sobretudo, de mudanças socioeconômicas e culturais. Dados epidemiológicos acerca da prevalência da infertilidade em nosso país não estão disponíveis.

A despeito das diferentes taxas de infertilidade em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, a prevalência global desta doença tem aumentado em todas as regiões. As razões são numerosas e podem diferir localmente, mas o estilo de vida e os fatores nutricionais, infecções epidêmicas e doenças sexualmente transmissíveis são os principais determinantes na maioria das latitudes. O atraso na primeira gestação, a exposição crônica ao estresse, poluentes ambientais e tratamentos oncológicos gonadotóxicos também exercem grande influência para o aumento global da infertilidade (10).

1.1.2 ETIOLOGIA E INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Diversas são as causas da infertilidade, uma força-tarefa da OMS realizou um estudo com mais de 8.500 casais inférteis com o objetivo de elucidar fatores causais (11); nos países desenvolvidos, os fatores femininos foram responsáveis por 37% dos casos, os fatores masculinos por 08% dos casos e a soma de fatores femininos e masculinos correspondeu a cerca de 35% dos casos; em 05% dos casos a etiologia não foi explicada e 15% dos casais engravidou durante o estudo (12).

Em relação aos fatores masculinos, cerca de 65% a 80% dos casos se relaciona à defeitos testiculares primários na espermatogênese; 05% dos casos à distúrbios no transporte dos espermatozoides; 05% à distúrbios endocrinológicos e sistêmicos (em geral hipogonadismo hipogonadotrófico) e cerca de 10% a 20% classifica-se como infertilidade masculina idiopática, em que não há causa identificável (13).

Dentre os fatores femininos, estima-se que os distúrbios ovulatórios correspondem a 25% dos casos, os fatores tubo-peritoneais a 22% dos casos, a endometriose a 15%, seguida de aderências pélvicas (12%) e hiperprolactinemia (7%) (12). O avanço da idade feminina se associa a aumento da prevalência de infertilidade por fatores ovulatórios, outras doenças como miomatose uterina e endometriose também podem reduzir a fertilidade de mulheres mais velhas (14).

Diversos casais terão impacto tanto de fatores masculinos quanto de fatores femininos em seu quadro clínico de infertilidade e, em cerca de 15% dos casais, todos os exames serão normais, não sendo possível identificar a etiologia do problema, caracterizando a esterilidade sem causa aparente (ESCA) (15).

A investigação deve ser iniciada após 12 meses de tentativas de concepção sem sucesso em mulheres com até 35 anos e após 06 meses de tentativas de concepção sem sucesso em mulheres com idade igual ou superior a 35 anos e instantaneamente em casais com condições sabidamente associadas à infertilidade, como fatores de risco para insuficiência ovariana precoce (cirurgias ovarianas extensas, exposição a drogas citotóxicas, radioterapia pélvica, doenças auto-imunes, história familiar de insuficiência ovariana precoce), endometriose grave, doenças tubárias ou uterinas, trauma testicular, caxumba com envolvimento testicular, quimioterapia ou radioterapia (16).

A justificativa para antecipar a investigação em mulheres com 35 anos ou mais decorre da redução fisiológica e progressiva da fertilidade, com o avanço da

idade, sobretudo após os 35 anos (10). A queda na quantidade e qualidade dos óócitos associa-se a aumento nas taxas de abortamentos espontâneos e anomalias genéticas fetais, sendo que, em torno dos 41 anos, a grande maioria das mulheres não será capaz de gestar de forma espontânea (10).

Por sua vez, para os casais que ainda não completaram o período de tentativas necessário para estabelecimento diagnóstico, recomenda-se evitar a realização de exames complementares; deve-se enfatizar que, na presença de ciclos ovulatórios e relações sexuais regulares, a possibilidade mensal de gravidez é de 20%, com chance cumulativa de até 80 a 90% nos primeiros seis meses de tentativas, e orientar otimizar as tentativas naturais mantendo hábitos saudáveis e observando o período fértil (17).

Na investigação inicial do casal infértil, deve-se proceder à anamnese detalhada, além de exame físico e ginecológico minuciosos a fim de direcionar os exames complementares. A avaliação de ambos os parceiros é realizada simultaneamente e a mesma abordagem é utilizada para infertilidade primária e secundária. De modo geral, os testes a seguir fazem parte da investigação inicial: avaliação hormonal feminina para reserva ovariana e ovulação; espermograma para análise de fator masculino; teste de permeabilidade tubária através de histerossalpingografia ou histerossonografia, ecografia pélvica transvaginal para avaliação uterina, endometrial e ovariana (16). Demais exames complementares podem ser empregados de acordo com a suspeita diagnóstica.

1.1.3 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da infertilidade está em constante evolução, envolve comprometimento do casal e dos profissionais envolvidos (18). Após investigação adequada, devem ser implementadas terapias adequadas à correção das etiologias reversíveis; o casal deve ser aconselhado sobre modificações no estilo de vida para melhorar a fertilidade, como cessação do tabagismo, redução do consumo excessivo de cafeína e álcool e frequência apropriada de relações sexuais no período fértil (19).

O casal deve participar da escolha de tratamento, que envolve quatro fatores principais: eficácia (taxa de gestação por ciclo, taxa de nascidos vivos), logística (por exemplo, frequência de injeções e visitas ao consultório, disponibilidade de tempo),

segurança (risco de efeitos adversos, risco de hiperestimulação ovariana, risco de gestação múltipla e outras complicações) e custos financeiros (20).

As técnicas de reprodução assistida (TRA) englobam todos os tratamentos para infertilidade que favoreçam o encontro dos oócitos maduros com o espermatozoide, em condições ambientais controladas em laboratório (21). Incluem fertilização *in vitro* (FIV), injeção intra-citoplasmática de espermatozoides (ICSI), biópsia embrionária, transferência embrionária, testes genéticos pré-implantacionais, criopreservação de gametas e outras técnicas. O objetivo final dos tratamentos de reprodução assistida é o nascimento de um bebê saudável, a termo, com o menor número possível de eventos adversos (22).

A oligoovulação não relacionada à falência ovariana pode ser corrigida com modulação de peso, uso de drogas indutoras via oral como citrato de clomifeno e inibidores de aromatase, associadas ou não à gonadotrofinas e, em casos mais graves, TRAs; a escolha do método depende da causa subjacente da anovulação e da eficácia, custos, riscos e potenciais complicações associadas a cada opção (23).

Quando decorrente de aderências pélvicas e fatores tubários leves, a infertilidade pode ser abordada através de videolaparoscopia para salpingoplastia e lise de aderências (24), sobretudo em pacientes jovens e com acesso limitado às TRAs desde que orientadas sobre as taxas de sucesso esperadas, risco de gestação ectópica e falha. Por sua vez, mulheres com doença tubária grave (hidrossalpinge bilateral, oclusão proximal e distal, aderências extensas e mulheres com idade avançada beneficiam-se das TRAs (25).

A presença de anomalias uterinas, como miomas submucosos, pólipos endometriais, septos ou sinéquias, podem implicar em falha de concepção ou em abortamentos de repetição; a correção cirúrgica sempre deve ser considerada. Mulheres com defeitos uterinos graves e irreparáveis podem necessitar de útero de substituição (26).

O tratamento dos fatores masculinos também deve ser baseado na etiologia; a maior parte dos distúrbios endócrinos e sistêmicos associados à infertilidade masculina relaciona-se ao hipogonadismo hipogonadotrófico secundário; o tratamento do distúrbio endócrino ou sistêmico subjacente pode resultar em eugonadismo e melhorar a espermatogênese e a fertilidade (27). Distúrbios sexuais e disfunção erétil devem ser tratados a fim de otimizar a frequência de relações

sexuais. A correção de varicocele deve ser reservada para homens inférteis com análise seminal normal e varicocele de grau 03 ou sintomáticos. Pacientes com azoospermia obstrutiva podem ser tratados com correção cirúrgica ou com TRAs (27), sendo a ICSI a técnica mais eficaz no tratamento da infertilidade por fator masculino (28).

Por sua vez, a ESCA permanece desafiadora, casais com infertilidade inexplicada após avaliação abrangente são submetidos a tratamentos empíricos e, muitas vezes, beneficiam-se das TRAs (29).

Dentre as TRAs, uma das principais modalidades de tratamento é a FIV por ICSI, procedimentos projetados para superar a infertilidade e produzir gravidez como resultado direto da manipulação dos gametas em laboratório. Um ciclo de fertilização ocorre ao longo de um intervalo de tempo de duas a três semanas, e compreende as seguintes etapas: indução da ovulação, aspiração folicular, preparo do sêmen, FIV ou ICSI, cultivo e transferência embrionária, além de suporte hormonal de fase lútea (19).

As principais vantagens desta modalidade de tratamento são as melhores taxas de sucesso por ciclo quando comparadas às outras modalidades, menor invasividade quando comparada à salpingoplastia e abordagem de vários fatores simultaneamente (como fator masculino, diminuição da reserva ovariana e endometriose). Como desvantagens, podemos citar o alto custo por ciclo, a necessidade ocasional de múltiplos ciclos, os riscos de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) e de gestação múltipla (30).

O sucesso dos tratamentos para infertilidade depende de diversos fatores dentre eles, idade dos pacientes, causa de infertilidade e história reprodutiva prévia (31). A presença de hidrossalpinge se associa a desfechos negativos, o líquido retido na tuba contém substâncias inflamatórias e reflui para a cavidade endometrial, impedindo a implantação embrionária; diversos estudos demonstraram que a salpingectomia prévia à FIV, em mulheres com hidrossalpinge, melhora as taxas de gravidez e, portanto, deve ser recomendada (25). O tabagismo reduz o número de oócitos aspirados e as taxas de sucesso da FIV, além dos vários efeitos adversos na saúde geral; os pacientes tabagistas devem ser aconselhados a deixar de fumar antes do tratamento (32). Estudos acerca da microbiota vaginal e endometrial demonstram que, na presença de *Lactobacillus*, as taxas de implantação são

maiores; alterações da microbiota podem resultar em redução da receptividade endometrial, falhas de implantação e menores taxas de gestação(33). A constante investigação dos fatores associados à melhor resposta e sucesso de tratamento é uma forma de otimizar resultados.

Entretanto, o principal determinante de sucesso em TRAs é a idade da mulher; o envelhecimento acarreta em diminuição da resposta ovariana à estimulação com gonadotrofinas, resultando número reduzido de oócitos disponíveis para FIV e taxas de implantação reduzidas devido à má qualidade oocitária, além do aumento dos índices de abortamento espontâneo (14). Um grande estudo envolvendo 255.889 ciclos de transferência embrionária a fresco, com óvulos próprios e sêmen do parceiro, investigou os principais fatores prognósticos para gestação clínica e nascimento, e os resultados indicaram que o aumento da idade materna associa-se significativamente a menores taxas de concepção e ao aumento do risco de abortamento precoce (34).

1.2 INSUFICIÊNCIA OVARIANA

Insuficiência ovariana é um quadro clínico caracterizado por hipogonadismo primário, acompanhado de altas concentrações séricas de hormônio folículo estimulante (FSH); quando ocorre na idade usual (51, 4 anos em mulheres normais) caracteriza a menopausa, que é definida como a cessação permanente dos períodos menstruais, determinada retrospectivamente após 12 meses de amenorreia sem qualquer outra causa patológica ou fisiológica óbvia. Quando acomete pacientes menores de 40 anos é caracterizada como precoce (35).

O termo insuficiência ovariana primária (IOP) deve ser preferido em substituição à menopausa precoce ou insuficiência ovariana prematura. Cursa com redução acentuada de oócitos, foliculogênese inadequada e, conseqüentemente, redução da fertilidade. Manifesta-se ao longo de um espectro, a redução na produção estrogênica varia entre as pacientes, sendo possível a presença de menstruações irregulares e alguns ciclos ovulatórios, com gestação em 05 a 10% dos casos (36).

1.2.1 EPIDEMIOLOGIA

Os primeiros estudos epidemiológicos sobre IOP estimaram a ocorrência de aproximadamente 01 caso em 250 mulheres aos 35 anos e 01 caso em 100 mulheres aos 40 anos de idade (37). Atualmente, estima-se prevalência geral entre 1 e 3%, sendo que até 2,5% das adolescentes podem ser afetadas (8). Existem evidências de variação étnica, com maior risco para mulheres americanas caucasianas em relação às mulheres de origem oriental e afro-americana (38). Este diagnóstico implica em consequências graves a curto e a longo prazo, se manejado de forma incorreta (39).

1.2.2 ETIOLOGIA E INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Fisiologicamente, durante a vida intrauterina, a multiplicação das células germinativas fetais é em torno de 16-20 semanas de gestação e produz cerca de 6-7 milhões de ovogônias. A partir desse momento, o conteúdo das células germinativas tenderá a diminuir progressivamente. Próximo à puberdade, a massa de células germinativas já gira em torno de 300.000 unidades, e a perda se acelera quando o número total de folículos atinge 25.000, próximo dos 35 anos. No decorrer dos 35-40 anos de vida reprodutiva, essas unidades são depletadas até um momento em que existam apenas algumas centenas (na menopausa), o que cursa com a diminuição da produção de inibina pelos folículos, acarretando em aumento do FSH, com níveis normais de estradiol (19). A fecundidade das mulheres diminui gradualmente, de forma mais significativa a partir dos 32 anos e mais rapidamente após 37 anos, resultando principalmente na diminuição da qualidade oocitária e em aumento gradual nos níveis de FSH e redução dos níveis de hormônio anti-mulleriano (HAM) e inibina B (14).

Diversas causas podem contribuir para a aceleração da depleção folicular fisiológica, incluindo defeitos cromossômicos, como a síndrome de Turner e a Síndrome X frágil, exposição à radiação e certos medicamentos gonadotóxicos e doenças autoimunes. Dentre as causas genéticas mais comuns de IOP está a Síndrome de Turner, que é a anomalia cromossômica mais comum em humanos, ocorrendo em até 1,5% das concepções, 10% dos abortos espontâneos e 01 em 2.500 nascidos vivos (40). Causada pela monossomia e deleções no braço curto do cromossomo X, cursa com ovários em faixa, compostos por pequena quantidade de tecido conjuntivo e folículos atrésicos; no entanto, o grau de disfunção ovariana e a

extensão dos defeitos são variáveis; as pacientes mais afetadas apresentam ausência de desenvolvimento puberal e amenorreia primária; enquanto as pacientes menos afetadas podem apresentar desenvolvimento puberal normal e amenorreia secundária. A extensão fenotípica também é variável, sendo os principais estigmas a baixa estatura, tórax em escudo com mamilos amplamente espaçados, pescoço curto e alado. Estas pacientes possuem maior risco de desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares e risco importante de dissecação aórtica em caso de gestação, fatores que devem ser considerados se desejo reprodutivo (40).

A síndrome do X frágil, caracterizada por pré-mutações no gene FMR1, é uma forma de deficiência intelectual ligada ao cromossomo X; sendo uma das causas mais comuns de retardo mental em todo o mundo. A porcentagem de portadoras da pré-mutação que têm menopausa antes dos 40 anos varia de 12 a 28%, o mecanismo pelo qual ocorre a aceleração da depleção folicular é desconhecido (41).

Outras deleções e translocações do cromossomo X, sobretudo nas regiões Xq13 e Xq26, são críticas para a função ovariana. Da mesma forma, outras alterações sindrômicas raras, vários distúrbios neurológicos, e doenças oncológicas acarretam em aumento do risco de IOP, revelando os efeitos pleiotrópicos dos genes envolvidos que incluem: mutações no gene FOXL2, associadas à blefarofimose, ptose e síndrome do epicanto inverso; ataxia telangiectasia; síndrome de Bloom; mulheres com oftalmoplegia externa progressiva - um distúrbio mitocondrial; Síndrome de Perrault e mutações no receptor de FSH(42). A lista de mutações que podem causar insuficiência ovariana aumentou rapidamente, à medida que descobertas do projeto do genoma humano e seqüenciamento de próxima geração aumentam nossa compreensão dos fatores envolvidos no desenvolvimento ovariano. Entretanto, infelizmente, a etiologia permanece desconhecida em aproximadamente 75 a 90% dos casos (42).

As doenças auto-imunes também estão envolvidas na gênese da IOP, sobretudo a síndrome de insuficiência auto-imune poliglandular tipos I e II, que cursa com presença de anticorpos dirigidos a diversos órgãos endócrinos como tireóide, paratireóide, glândulas adrenais e pâncreas (43).

As toxinas gonadotóxicas associadas à depleção folicular acelerada incluem drogas quimioterápicas e agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida,

nitrosoureas e procarbazona). São particularmente gonadotóxicos e acarretam risco elevado de infertilidade, com taxas de falha ovariana variando de 15% a 50%. Quando combinada com um agente alquilante, a irradiação total do corpo, tal como utilizada no transplante de células estaminais mieloablativas, pode representar um risco de amenorréia permanente superior a 80% (44), portanto o tratamento do câncer em meninas e mulheres jovens sempre deve considerar a possibilidade de preservação ovariana. A Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica elaboraram manuais para aconselhamento e preservação da fertilidade nesta população (45).

Os sintomas apresentados são semelhantes aos da menopausa; na sua forma completa, está associada a oligomenorreia ou amenorréia, sintomas de deficiência estrogênica e níveis de gonadotrofinas na faixa menopausal antes dos 40 anos de idade (35). No entanto, como a função ovariana intermitente ocorre em aproximadamente 50 a 75% das mulheres com IOP espontânea, a ausência de sintomas vasomotores ou de ressecamento vaginal não deve excluir esta possibilidade diagnóstica (46).

A manifestação clínica mais comum é a alteração no padrão dos ciclos menstruais com dificuldade em conceber; é comum que pacientes que faziam uso de anticoncepcional oral, e interromperam o mesmo para gestar, se deparem com este diagnóstico de forma surpreendente, visto que a reposição hormonal proporcionada pela pílula mascarava os sintomas (47).

A investigação diagnóstica inclui história menstrual detalhada e dosagem de FSH; a presença de amenorreia não é necessária para o diagnóstico, já que as mulheres frequentemente apresentam função ovariana intermitente e menstruação espontânea. A mensuração sérica do FSH deve ser realizada no início da fase folicular, em geral até o 3º dia do ciclo menstrual em pacientes com ciclos, e aleatoriamente em pacientes em amenorreia. Valores de FSH em níveis de menopausa - em geral superiores a 20 UI/L, variando de acordo com a referência adotada para cada laboratório - confirmam o diagnóstico. Testes adicionais devem ser realizados para descartar outras causas e incluem dosagem sérica da subunidade β do hormônio gonadotrofina coriônica (HCG), a fim de descartar gestação, e dosagem de prolactina sérica, a fim de descartar hiperprolactinemia (48).

Após confirmação diagnóstica da IOP, inicia-se a investigação das possíveis causas subjacentes e a avaliação de distúrbios coexistentes, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) recomenda anamnese detalhada com história pessoal pregressa (cirurgia ovariana prévia, quimioterapia ou radioterapia, pesquisa de sintomas de anorexia, perda de peso, dor abdominal vaga, fraqueza, fadiga, desejo por sal ou aumento da pigmentação da pele (que sugerem a presença de insuficiência adrenal primária); história pessoal ou familiar de doenças autoimunes e doença celíaca; histórico familiar de IOP (porque aproximadamente 10% dos casos são familiares); rastreamento laboratorial para doenças adrenais (dosagem de ACTH, cortisol sérico, anticorpos 21-hidroxilase) e rastreamento laboratorial para tireoidites (TSH, anticorpos anti-tireoglobulinas) (14). Também é recomendando o rastreamento genético com cariótipo, sobretudo para pesquisa de Síndrome de Turner, pesquisa de Síndrome do X Frágil, além da investigação das pré-mutações do gene FMR1. A avaliação da massa óssea deve ser obtida no momento do diagnóstico, visto que estas pacientes apresentam risco elevado de osteoporose.

1.2.3 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Há muitas questões importantes a considerar no acompanhamento e tratamento de mulheres com diagnóstico de IOP, incluindo saúde emocional, fertilidade, função sexual, saúde óssea, saúde cardiovascular e risco de desenvolvimento de insuficiência adrenal primária (39).

Na ausência de reposição hormonal, pacientes com IOP irão apresentar fogachos, ressecamento vaginal associado ou não à vaginite atrófica e dispareunia. Em longo prazo, ocorre perda de massa óssea e osteoporose (49), além de aumento dos riscos cardiovasculares(50) e alterações cognitivas e emocionais(51). A reposição hormonal adequada visa prevenir comorbidades e melhorar a qualidade de vida destas pacientes.

O tratamento da infertilidade secundária à insuficiência ovariana, doenças hereditárias que não permitam a gravidez ou que afetariam o feto, síndromes genéticas tal qual Turner; bem como nos casos em que a FIV, através de gametas autólogos, não obteve sucesso, pode ser manejado através da técnica de FIV com óvulos doados (52).

Desde o primeiro relato de nascimento por FIV com óvulos doados, em 1983, muitas mulheres puderam gestar mediante a este tratamento (53). Nos últimos anos, a demanda por esta modalidade de tratamento aumentou consideravelmente (54) e tornou-se uma opção para um grande número de mulheres com infertilidade ligada ao avanço da idade e à depleção folicular. A escolha criteriosa de pacientes doadoras saudáveis e jovens permite taxas de gestação superiores às aquelas obtidas com a FIV convencional (55). Apesar das altas taxas de gestação por ciclo, o procedimento nem sempre resulta em gestação e em nascimento de feto vivo a termo.

1.3 COMPARTILHAMENTO DE ÓVULOS

Trata-se de um procedimento no qual uma paciente (doadora) doa parte ou a totalidade de seus óvulos aspirados em um ciclo de estímulo ovariano à outra paciente (receptora), a fim de que esta possa conceber, apesar de não possuir óvulos próprios adequados; em troca a doadora recebe subsídio para seu tratamento (56).

Inicialmente empregado apenas para pacientes com falência ovariana, teve suas indicações ampliadas; análise realizada pelo (Centro de Controle de Doenças) CDC revelou que, entre 2000 e 2010, houve aumento anual de 10.801 ciclos para 18.306 ciclos nesta modalidade de tratamento, com aumento significativo de resultados positivos (57).

1.3.1 REVISÃO HISTÓRICA E TENDÊNCIA ATUAL

Os primeiros casos de ovodoação bem-sucedidos foram reportados em 1983 e 1984; as primeiras receptoras de óvulos doados possuíam secreção ovariana normal e tiveram seus ciclos sincronizados com os ciclos das pacientes doadoras (58). No caso relatado por Trousson e colaboradores em 1983, uma paciente de 38 anos com infertilidade primária por fator masculino, submetida a várias inseminações com sêmen de doador sem sucesso, recebeu óvulos de uma paciente de 42 anos, obtendo gestação de um feto único (58). No mesmo ano, o Lancet publicou relato de duas gestações obtidas através de compartilhamento de óvulos com sincronização de ciclos naturais; no 5º dia após a inseminação artificial da doadora

com o sêmen do esposo da receptora, foi realizada lavagem do útero da doadora, com a recuperação de um blastocisto e transferência do mesmo para o útero da receptora, resultando em gestação (59).

Logo em seguida, uma gravidez bem-sucedida foi alcançada em uma mulher de 25 anos com insuficiência ovariana, que necessitou de estrogênio e progesterona para preparar o endométrio para recepção embrionária; os hormônios foram administrados de forma a simular um ciclo ovulatório natural e mantidos até o final do primeiro trimestre para manutenção da gestação (60).

A técnica evoluiu muito ao longo dos anos, a aspiração oocitária via transvaginal substituiu a lavagem uterina e a laparoscopia. O uso de agonistas ou antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) facilitou a sincronização do ciclos das doadoras e receptoras e melhores técnicas de cultivo embrionário e criopresevação impactaram no aumento das taxas de sucesso (61).

O recebimento de óvulos, inicialmente destinado à mulheres com insuficiência ovariana teve suas indicações ampliadas e, em 1989, passou a ser utilizado para infertilidade secundária ao avanço da idade (62). Um estudo prospectivo publicado em 1992 evidenciou melhores taxas de fertilização, maior número de embriões obtidos, maiores taxas de implantação, de gestações clínicas e de nascimentos em pacientes submetidas à FIV com óvulos doados, quando comparadas às mulheres de 40 anos ou mais submetidas à FIV com óvulos próprios (63).

Atualmente, pacientes entre 40 e 50 anos submetidas à FIV com óvulos doados atingem índices de gestação superiores a 50%, sugerindo que a diminuição da fecundidade e o aumento dos riscos gestacionais associados ao envelhecimento se devem à causa ovariana (64). Dados da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) demonstraram que, nos Estados Unidos, mais de 9.000 ciclos de FIV com óvulos doados foram iniciados entre 2014 e 2015(65), e que, entre 2008 e 2010, houve aumento global de 35,8% nas taxas desta modalidade de tratamento (66).

Muitas são as pacientes que viajam a outros países para obter acesso à tratamentos de reprodução assistida, incluindo FIV com óvulos doados; a Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) designa este fenômeno como “*cross-border reproductive care*” (67); o termo pode ser traduzido como

“tratamento reprodutivo sem fronteiras” e é um fenômeno mundial através do qual pacientes inférteis e colaboradores (como doadoras de óvulos ou úteros de substituição) cruzam fronteiras internacionais para obter ou proporcionar tratamento reprodutivo fora do seu país de residência (68).

1.3.2 QUESTÕES LEGAIS E ÉTICAS

A legislação acerca da comercialização ou doação de óvulos varia amplamente entre os países (56); enquanto na Alemanha, Itália e Japão a doação é proibida, em países como Estados Unidos, África do Sul, Índia e Chipre ela é permitida e remunerada (69).

Nos Estados Unidos, a remuneração varia entre 2.500,00 a 10.000,00 dólares; a regulamentação é realizada pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) que desde 2005 exige o rastreamento de sífilis, hepatite B, hepatite C, HIV, gonococco e clamídia em até 30 dias antes da coleta de óvulos (70), teste de compatibilidade para fator Rh também é necessário. Recentemente, o rastreio de Zika Vírus tornou-se obrigatório à todos os doadores de gametas, componentes sanguíneos e órgãos/tecidos sólidos (71).

A Espanha é conhecida mundialmente por seus bancos de óvulos, embora o comércio de óvulos seja proibido, as doadoras recebem uma compensação financeira que varia entre 900,00 e 2.000,00 euros. As clínicas espanholas recrutam doadoras jovens, em geral estudantes universitárias ao longo de toda a Europa; há procura por doadoras oriundas da Rússia, Inglaterra, Escandinávia e Alemanha devido às suas características fenotípicas, as imigrantes também são bastante recrutadas, sobretudo devido à compensação financeira (72).

No Brasil, a resolução nº 2.168/2017 do Conselho Federal de Medicina (CFM) dita normas éticas a respeito da Reprodução Assistida e regulamenta também a doação de gametas ou embriões (73). É complementada pela Resolução nº 23, de 27 de Maio 2011, que dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos (BCTG) (74). Diferentemente de outros países, o Brasil proíbe o caráter lucrativo ou comercial do compartilhamento de oócitos, sendo a doação voluntária, anônima e sem fins comerciais. Como contrapartida à doação, a paciente que doa seus gametas pode ter parte de seus exames e/ou tratamento custeado pela clínica ou pela paciente que

irá receber os óvulos. Dentre os princípios gerais, cita-se que doadores e receptores não devem ter identidade conhecida entre si, sendo permitido o fornecimento de informações somente aos médicos responsáveis, com o resguardo da identidade civil de ambas as partes. A doadora não pode ter idade superior a 35 anos (73). Os exames virais são obrigatórios e possuem validade de 30 dias, exceto o Zika Vírus IgM que, para as doadoras de óvulos possui validade de 05 dias de acordo com a Nota Técnica n.º008/2016 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (75). A escolha das doadoras é de responsabilidade do médico assistente e dentro do possível, deverá garantir que a doadora tenha a maior semelhança fenotípica com a receptora (73).

As clínicas são responsáveis pela manutenção dos dados sob sigilo, bem como pelo registro de crianças nascidas através do procedimento. A ASRM sugere que, em uma população de 800.000 pessoas, o número de nascimentos relacionados a um único doador não ultrapasse 25, a fim de evitar aumento significativo do risco de concepção consanguínea inadvertida no futuro (76). O FDA exige que os registros referentes a cada doador (rastreo e resultados dos testes) sejam mantidos por pelo menos 10 anos (71).

No Brasil a exigência de manutenção de dados é de pelo menos 20 anos, e, na região de localização da unidade, o registro dos nascimentos deve evitar que um(a) doador(a) tenha produzido mais de duas gestações de crianças de sexos diferentes em uma área de um milhão de habitantes. Um (a) mesmo(a) doador (a) poderá contribuir com quantas gestações forem desejadas, desde que em uma mesma família receptora (77).

1.3.3 INDICAÇÕES

Trata-se, atualmente, da única terapia eficaz para o tratamento da infertilidade em mulheres com insuficiência ovariana e para a grande maioria das mulheres em idade reprodutiva avançada (78). De acordo com a ASRM, as principais indicações são: insuficiência ovariana prematura ou disgenesia gonadal; prevenção da transmissão de doenças genéticas, redução ou ausência da função ovariana, qualidade oocitária persistentemente ruim em ciclos de reprodução assistida, idade materna avançada (maior de 40 anos) (79).

Pacientes portadoras de síndrome de Turner são candidatas à ovodoação em potencial devido à falência ovariana prematura típica da síndrome e à transmissão da carga genética (80); entretanto, os riscos gestacionais, sobretudo cardiovasculares, devem ser avaliados cautelosamente visto que os riscos de dissecação aórtica e de mortalidade são elevados nesta população.

Mulheres sobreviventes ao câncer podem ter prejuízo importante na reserva ovariana, de acordo com o protocolo de tratamento e idade em que foi realizado; tanto a quimioterapia como a radioterapia pélvica podem impactar negativamente o potencial reprodutivo pela gonadotoxicidade, lesão de vasos pélvicos e riscos cardiovasculares associados (81).

Pacientes com idade avançada são mais propensas a complicações gestacionais, como hipertensão e diabetes, e devem realizar avaliação clínica pré-concepcional e, quando gestantes, acompanhamento pré-natal de alto risco (82).

1.3.4 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

1.3.4.1 DOADORAS

O tratamento de reprodução assistida com óvulos doados permite que pacientes mais velhas obtenham taxas de gravidez semelhantes às mulheres mais jovens (54); entretanto, há uma escassez mundial de doadoras de óvulos (83).

As recomendações da ASRM de 2012 para doação de gametas e embriões ampliaram a investigação inicial e, em parceria com o CDC e o FDA, indicam análise detalhada do sêmen a ser utilizado, triagem ampla para doenças sexualmente transmissíveis, doenças genéticas e avaliações psicológicas. Para otimizar os resultados, o ideal é que as doadoras sejam avaliadas adequadamente quanto às condições de saúde, reserva ovariana e doenças infecciosas (84).

A escolha da doadora adequada a cada receptora inicia-se através da busca de compatibilidade fenotípica entre as mesmas, que, no Brasil e na maior parte dos países, não tem suas identidades conhecidas. Ocasionalmente, em alguns países, é permitida a doação de óvulos entre irmãs (85).

Recomenda-se que a seleção de doadoras inclua avaliação psicológica e aconselhamento por um profissional de saúde mental qualificado; nos países em que a identidade de doadores e receptores é conhecida e permitida inclusive entre

familiares, as questões referentes ao relacionamento com a criança gerada devem ser abordadas, bem como a possibilidade de coerção (financeira ou emocional). A ASRM recomenda que as doadoras tenham idade preferencial entre 21 e 34 anos e; nos casos de doação após 35 anos, a receptora deve assinar consentimento informado acerca dos riscos citogenéticos relacionados à idade da doadora, bem como do impacto da idade nas taxas de gravidez. Avaliação genética e rastreamento sorológico são indispensáveis (86).

No Brasil, as doadoras devem ser submetidas a triagem laboratorial reagentes para as seguintes infecções transmissíveis: sífilis; HIV 1 e 2; hepatite B; hepatite C; HTLV I e II; *Chlamydia trachomatis*; *Ureaplasma urealyticum*; *Mycoplasma hominis*; *Neisseria gonorrhoeae* e bactérias aeróbias (75).

O tratamento da doadora inicia logo após a menstruação com o emprego de medicações hormonais para promover o desenvolvimento simultâneo de múltiplos folículos. A escolha do fármaco, bem como as doses e o esquema utilizado, são individualizados mediante avaliação do perfil da paciente, sobretudo idade, índice de massa corporal e reserva ovariana.

Os regimes clássicos empregados para estimulação ovariana compreendem o uso de antagonistas ou agonistas do GnRH. As gonadotrofinas são administradas com ajuste de dose em esquema *step-up*, com doses crescentes de gonadotrofinas (reservado especialmente para pacientes com risco para hiperestímulo ovariano), ou *step-down*, utilizado com mais frequência, no qual se administram doses decrescentes de gonadotrofinas. As principais medicações utilizadas em ciclos de estimulação ovariana controlada para FIV incluem as gonadotrofinas (urinárias ou recombinantes), análogos do GnRH e drogas simuladoras do pico de hormônio luteinizante (LH) (19).

A monitorização do desenvolvimento folicular é realizada através de dosagens séricas de estradiol e ecografia transvaginal; na presença de pelo menos dois folículos com diâmetro médio maior ou igual a 17 mm, é administrado hCG (urinário Choriomon® ou recombinante Ovidrel®) ou análogo agonista do GnRH (Gonapeptyl®) para luteinização e maturação folicular final. A aspiração folicular é realizada 35 horas após, usualmente através da punção ovariana via transvaginal, guiada por ultrassonografia e sob anestesia; em alguns casos, a laparoscopia pode ser empregada. O conteúdo aspirado juntamente com meio de cultura são

prontamente encaminhados ao laboratório para identificação e classificação dos oócitos (19). O procedimento, quando executado por profissional experiente, possui risco baixo de complicações (infecção, sangramento, trauma à órgãos adjacentes, reação adversa à anestesia) (87).

Após a identificação dos oócitos maduros, há a divisão dos mesmos entre doadora e receptora; em geral, cada paciente fica com a metade dos óvulos e, na presença de número ímpar, a doadora fica com um a mais. Quando a doadora também está em tratamento reprodutivo, seus óvulos são inseminados com o espermatozoide do parceiro; na inexistência ou impossibilidade genética de utilizar gametas próprios, os bancos de sêmen são utilizados.

Na FIV clássica, após processamento, os espermatozoides móveis e direcionais são colocados em contato com os óvulos e levados à incubadora; são disponibilizados cerca de 100 mil espermatozoides para cada óvulo, após 18 a 20 horas observa-se a ocorrência de fertilização através da presença de dois pró-núcleos. Na ICSI, um único espermatozoide é depositado diretamente no citoplasma oocitário; empregada inicialmente em casos de fator masculino grave, esta técnica é hoje amplamente utilizada (22).

Após a fertilização, o desenvolvimento embrionário é avaliado cuidadosamente ao longo dos dias e, em geral, após 3 a 5 dias de desenvolvimento, é realizada a transferência de embriões para o útero; esta etapa deve ser cautelosamente programada, garantindo que a cavidade endometrial esteja adequada e o cateter promova o menor trauma possível. A paciente permanece em posição de litotomia e um cateter é inserido pela cérvix para colocação embrionária no terço endometrial superior; o procedimento é guiado por ecografia abdominal e não requer sedação (salvo exceções). O teste de gravidez pode ser realizado após 12 dias, com dosagem sérica de β -HCG (19).

1.3.4.2 RECEPTORAS

A avaliação das receptoras inclui história médica e reprodutiva prévia, exame físico geral completo, incluindo um exame pélvico e avaliação da cavidade uterina, que pode ser realizada mediante ecografia transvaginal, histerossonografia, histerossalpingografia ou histeroscopia (70). O FDA recomenda também tipagem sanguínea e fator Rh, titulação de imunidade para rubéola e varicela e rastreamento

sorológico para vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus linfotrófico da célula humana (HTLV), hepatite B, hepatite C, sífilis, Zika Vírus, gonorreia e clamídia. Na presença de parceiro, deve ser realizada tipagem sanguínea e fator Rh, análise seminal e rastreamento sorológico para HIV, hepatite B, hepatite C, sífilis e Zika Vírus (88).

No Brasil, as recomendações do CFM para receptores de gametas incluem triagem laboratorial para as seguintes infecções transmissíveis: sífilis, hepatite B (HBsAg e anti-HBc); Hepatite C (anti-HCV); HIV 1 e HIV 2 e HTLV I e II (75).

Em geral, nos ciclos de compartilhamento de óvulos, o ciclo menstrual das pacientes doadoras e receptoras são sincronizados; enquanto a doadora recebe estímulo hormonal para crescimento folicular a receptora recebe estímulo hormonal para preparo uterino. As medicações utilizadas pela receptora incluem estrogênios (via oral ou tópica) e progesterona (via oral ou vaginal) e a monitorização ecográfica seriada é necessária para avaliação endometrial (89).

No dia da punção de óvulos, aqueles destinados à receptora serão inseminados com o espermatozoide do parceiro; na inexistência ou impossibilidade genética de utilizar gametas próprios, os bancos de sêmen são utilizados. Da mesma forma, após a fertilização, o desenvolvimento embrionário é avaliado cuidadosamente ao longo dos dias e, em geral, após 3 a 5 dias de desenvolvimento, é realizada a transferência de embriões para o útero. O teste de gravidez pode ser realizado após 12 dias, com dosagem sérica de β -HCG (19).

1.3.5 FATORES PROGNÓSTICOS

A fertilização in vitro com óvulos doados representa a principal modalidade de tratamento para pacientes inábeis a conceber com óvulos próprios; o objetivo final é o nascimento de um bebê saudável a termo, com o mínimo de efeitos colaterais durante o tratamento (85).

Os ciclos de fertilização in vitro com óvulos doados produzem as mais altas taxas de gravidez e nascimento em todos os ciclos de FIV (90), pois as doadoras, em geral, possuem características altamente selecionadas visando otimização dos resultados.

Alguns fatores têm sido relatados como preditores de nascimento em ciclos autólogos, incluindo idade materna, índice de massa corporal (IMC), etnia, contagem de folículos antrais, paridade prévia, causa e duração da infertilidade (66).

Diversos estudos estabeleceram a idade da doadora como fator preditivo de sucesso em ciclos autólogos. Por sua vez, níveis basais de FSH entre 4-8 UI/L foram descritos como preditivos de sucesso por Mirkin e colaboradores (91); entretanto, Barton e colaboradores não observaram esta associação e sugeriram que o número total de oócitos recuperados é o principal fator associado à probabilidade de nascimento (92), afirmativa reforçada por diversos estudos; entretanto tais dados referem-se à ciclos autólogos; nos ciclos em que os oócitos são compartilhados este dado torna-se ainda mais relevante.

Em virtude dos resultados contraditórios e da maior parte dos estudos abordar ciclos autólogos, a elucidação dos fatores associados à nascimento em ciclos com oócitos compartilhados é de grande importância para otimização dos resultados.

1.3.6 ASPECTOS EMOCIONAIS

O desejo de ter filhos é indiscutivelmente um dos mais universais (18), entretanto, cerca de 8% a 10% dos casais terão dificuldades em conceber espontaneamente. Assumir a necessidade de ajuda pode ser ameaçador, doloroso e angustiante (93). A infertilidade interrompe projetos pessoais e da vida do casal, além de produzir sofrimento, angústia e até mesmo depressão (94).

A oferta de tratamento mediante o compartilhamento de óvulos deve ser realizada de forma cautelosa, a decisão de prosseguir com oócitos doados é complexa; estas pacientes podem se beneficiar de aconselhamento psicológico para tomada de decisão. A maior parte das clínicas recomenda fortemente aconselhamento psicológico com profissional de saúde mental qualificado a todos os receptores de oócitos doados e parceiros. A avaliação deve incluir entrevista clínica e, quando necessário, testes psicológicos (84).

A paciente doadora é submetida à indução da ovulação, que, embora segura, demanda a aplicação de medicações injetáveis e monitoramento ecográfico sequencial; a possibilidade de resposta inadequada ou exagerada, que pode cursar com SHO e torção ovariana, é fonte de preocupações, bem como a necessidade de jejum e anestesia para a punção folicular. Um estudo realizado por Kazemi, com 63

doadoras de óvulos demonstrou aumentos significativos na ansiedade e hipocondria em tais pacientes (95). Quando a doadora também necessita de TRA, a tendência é que esteja mais engajada no processo e apresente maior resiliência aos aspectos negativos inerentes ao tratamento; diversos autores abordam as potenciais implicações psicossociais do compartilhamento de óvulos, Gurtin aborda o sentimento negativo experimentado por doadoras que não obtiveram gestação, que muitas vezes lamentam a decisão de doar, sentindo que teriam mais chances de gestação se não houvessem compartilhado seus óvulos (96).

Por sua vez, a paciente receptora experimenta sentimentos de desvalorização pessoal, insuficiência, incapacidade e incompetência. Muitas pacientes relatam preocupações com a ausência de vínculo genético e questionam qual o impacto deste fator na criação do vínculo afetivo (96). Uma pesquisa realizada por Hodes-Wertz, em 2013, com 183 mulheres, revelou que 15% preferia não ter filhos a receber óvulos doados; embora a utilização de óvulos doados possa permitir a realização do sonho da maternidade, a escolha por esta modalidade de tratamento é repleta de desafios. Sentimentos de incerteza em relação à escolha da doadora, bem como ao sucesso do tratamento, são frequentemente relatados (97).

Um número cada vez maior de crianças está nascendo através do compartilhamento de óvulos, um estudo recente avaliou o relacionamento entre pais e filhos em 85 famílias formadas por FIV com doação de óvulos em comparação a 65 famílias formadas por FIV convencional e os principais achados sugerem que as famílias formadas por FIV com doação de óvulos apresentam bom funcionamento geral, mas podem apresentar pequenas diferenças na interação entre mãe e filho, quando comparadas às famílias formadas por FIV convencional (98).

REFERÊNCIAS

1. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril.* janeiro de 2013;99(1):63.
2. Zinaman MJ, O'Connor J, Clegg ED, Selevan SG, Brown CC. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1 de março de 1996;65(3):503–9.
3. Time to Pregnancy: Results of the German Prospective Study and Impact on the Management of Infertility - PubMed [Internet]. [citado 7 de abril de 2020]. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12923157/>
4. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: A population-based prospective study. *Fertil Steril.* 1 de março de 2003;79(3):577–84.
5. Schaison GS. The child conceived to give life. The point of view of the hematologist. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9 Suppl 1:93–4.
6. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med.* dezembro de 2012;9(12).
7. Collet M, Reniers J, Frost E, Gass R, Yvert F, Leclerc A, et al. Infertility in Central Africa: Infection is the cause. *Int J Gynecol Obstet.* junho de 1988;26(3):423–8.
8. Infertility and Impaired Fecundity in the United States, 1982-2010: Data ... - Anjani Chandra, Casey E. Copen, Elizabeth H. Stephen - Google Livros [Internet]. [citado 30 de março de 2020]. Available at: https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=0odmjfiy0MC&oi=fnd&pg=PA1&dq=related:fv5Qrfyv2oJIM:scholar.google.com/&ots=OnvrP5ERcN&sig=L1rhJ66VkV70akSJdZNNagkuiMw&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
9. Coutinho RZ, Golgher AB. Modelling the proximate determinants of fertility for Brazil: The advent of competing preferences. *Rev Bras Estud Popul.* 2018;35(1).
10. Petraglia F, Serour GI, Chapron C. The changing prevalence of infertility. *Int J Gynecol Obstet.* 1 de dezembro de 2013;123(SUPPL. 2):S4–8.

11. Christensen H, Boujida VH. Successful outcome in a high-risk pregnancy with donated oocytes in a woman allografted for chronic myeloid leukemia in childhood. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(8):1018–9.
12. Conception WHOSG on RA in MA, Organization WH. Recent advances in medically assisted conception : report of a WHO scientific group [meeting held in Geneva from 2 to 6 April 1990]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; 1992. (WHO technical report series ; 820).
13. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European association of urology guidelines on male infertility: The 2012 update. *Eur Urol*. agosto de 2012;62(2):324–32.
14. Female age-related fertility decline. *Fertil Steril*. março de 2014;101(3):633–4.
15. Royster GD, Harris JC, Nelson A, Castro Y, Weitzel RP, Tisdale J, et al. Rapamycin Corrects T Regulatory Cell Depletion and Improves Embryo Implantation and Live Birth Rates in a Murine Model. *Reprod Sci*. 2019;1933719119828110.
16. Diagnostic evaluation of the infertile male : a committee opinion: Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2015;Article:e1–8.
17. Optimizing natural fertility: A committee opinion. *Fertil Steril*. 1 de setembro de 2013;100(3):631–7.
18. Félis KC, Almeida RJ de. Perspectiva de casais em relação à infertilidade e reprodução assistida: uma revisão sistemática. Vol. 31, *Reproducao e Climaterio*. Sociedade Brasileira de Reproducao Humana; 2016. p. 105–11.
19. Junqueira Caetano, João Pedro; Mello Marinho, Ricardo; Petracco, Álvaro; Costa Lopes, Joaquim Roberto; Ferriani RA. *Medicina Reprodutiva SBRH*. São Paulo; 2019. 656 p.
20. Fleur Dancet EA, D’Hooghe TM, Van Der Veen F, Bossuyt P, Sermeus W, Mol BW, et al. “patient-centered fertility treatment”: What is required? Vol. 101, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2014. p. 924–6.
21. Abdalla HI. Are US results for assisted reproduction better than the rest? Is it a question of competence or policies? *Reprod Biomed Online*. 2010;21(5):624–30.
22. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT. Assisted

- reproductive techniques in Latin America: the Latin American Registry, 2013. *Reprod Biomed Online*. 1 de junho de 2016;32(6):614–25.
23. Farquhar C. Taking a long view on fertility treatments. Vol. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 718–9.
 24. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. março de 2012;97(3):539–45.
 25. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BWJ. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 de janeiro de 2010;
 26. HATASAKA H. Clinical Management of the Uterine Factor in Infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 1 de dezembro de 2011;54(4):696–709.
 27. LINDSAY, Tammy J.; VITRIKAS, Kirsten R., Evaluation and Treatment of Infertility. *American Family Physician*, v. 91, n. 5, p. 308–314, 2015 - Pesquisa Google [Internet]. [citado 30 de março de 2020].
 28. Palermo GD, Neri Q V., Schlegel PN, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) in extreme cases of male infertility. *PLoS One*. 1 de dezembro de 2014;9(12).
 29. Mol BW, Tjon-Kon-Fat R, Kamphuis E, van Wely M. Unexplained infertility: Is it over-diagnosed and over-treated? Vol. 53, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 20–9.
 30. Multivariate analysis of factors affecting probability of pregnancy and live birth with in vitro fertilization: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril*. setembro de 2010;94(4):1410–6.
 31. Dupree JM, Levinson Z, Kelley AS, Manning M, Dalton VK, Levy H, et al. Provision of insurance coverage for IVF by a large employer and changes in IVF rates among health plan enrollees. Vol. 322, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2019. p. 1920–1.
 32. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*. 2013;8(6):e66986.

33. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Mosby Inc.; 2016. p. 684–703.
34. Baker VL, Brown MB, Luke B, Conrad KP. Association of number of retrieved oocytes with live birth rate and birth weight: an analysis of 231,815 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2015;103(4):931-938.e2.
35. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. Vol. 360, *The New England journal of medicine*. N Engl J Med; 2009. p. 606–14.
36. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 5(5):483–92.
37. Mittal M, Savvas M, Narvekar N, Panay N, Hamoda H. A cross-sectional national questionnaire survey assessing the clinical attitudes of members of the British Menopause Society to the management of women with premature ovarian insufficiency. *Post Reprod Heal*. 1 de janeiro de 2014;20(3):90–7.
38. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: Psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric*. agosto de 2011;14(4):428–37.
39. Benetti-Pinto CL, De Almeida DMB, Makuch MY. Quality of life in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. setembro de 2011;27(9):645–9.
40. Hook EB, Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet*. julho de 1983;64(1):24–7.
41. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJA, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: The international collaborative POF in fragile X study - Preliminary data. *Am J Med Genet*. 2 de abril de 1999;83(4):322–5.
42. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. Vol. 360, *The New England journal of medicine*. NIH Public Access; 2009. p. 606–14.
43. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity*. *Endocr Rev*. 1 de fevereiro de 1997;18(1):107–34.

44. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Vol. 31, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2013. p. 2500–10.
45. Committee opinion no. 605: Primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Vol. 124, *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 193–7.
46. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, Ndubizu O, Johnson D, Mao E, et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 25 de outubro de 2010;94(5):1769–74.
47. Kanj R V., Oftei-Tenkorang NA, Altaye M, Gordon CM. Evaluation and Management of Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Adults. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1 de fevereiro de 2018;31(1):13–8.
48. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Giudice L, Gracia C, et al. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. *Fertil Steril*. 1 de março de 2015;103(3):e9–17.
49. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. Vol. 14, *Menopause*. 2007. p. 567–71.
50. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, Van Der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: A meta-analysis. *Menopause*. março de 2006;13(2):265–79.
51. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA, et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. fevereiro de 2011;96(2):E278.
52. Bodri D, Nair S, Gill A, Lamanna G, Rahmati M, Arian-Schad M, et al. Shared motherhood IVF: high delivery rates in a large study of treatments for lesbian couples using partner-donated eggs. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(2):130–6.
53. Blazquez A, Garcia D, Rodriguez A, Vassena R, Vernaeeve V. Use of donor sperm in addition to oocyte donation after repeated implantation failure in normozoospermic patients does not improve live birth rates. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2549–53.

54. Argyle CE, Harper JC, Davies MC. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum Reprod Update*. 2016;22(4):440–9.
55. Paulson RJ, Hatch IE, Lobo RA, Sauer M V. Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod*. 1997;12(4):835–9.
56. Bracewell-Milnes T, Saso S, Abdalla H, Thum MY. A systematic review investigating psychosocial aspects of egg sharing in the United Kingdom and their potential effects on egg donation numbers. Vol. 21, *Human Fertility*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 163–73.
57. Kawwass JF, Monsour M, Crawford S, Kissin DM, Session DR, Kulkarni AD, et al. Trends and outcomes for donor oocyte cycles in the United States, 2000–2010. *JAMA*. 2013;310(22):2426–34.
58. 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*. 12 de março de 1983;286(6368):835–8.
59. Non-surgical transfer of in vivo fertilised donated ova to five infertile women: report of two pregnancies. *Lancet*. Julho de 1983;322(8343):223–4.
60. 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*. 1984;307(5947):174–5.
61. Wynter SH, DaCosta VE, Harriott JA, Christie LR, Frederick J, Everett-Keene DM, et al. In-vitro fertilization: donor egg sharing for premature ovarian failure. *West Indian Med J*. 2009;58(6):593–5.
62. Sauer M V, Paulson RJ. Oocyte and embryo donation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1995;7(3):193–8.
63. Reversing the Natural Decline in Human Fertility: An Extended Clinical Trial of Oocyte Donation to Women of Advanced Reproductive Age. *JAMA*. setembro de 1992;268(10):1275.
64. (PDF) Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies [Internet]. [citado 30 de março de 2020]. Available at: https://www.researchgate.net/publication/303849447_Maternal_and_fetal_outcomes_in_oocyte_donation_pregnancies

65. Dyer S, Chambers GM, De Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies world report: Assisted reproductive technology 2008, 2009 and 2010†. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1588–609.
66. Hariton E, Kim K, Mumford SL, Palmor M, Bortoletto P, Cardozo ER, et al. Total number of oocytes and zygotes are predictive of live birth pregnancy in fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2017;108(2):262–8.
67. Cross-border reproductive care: a review of the literature. Vol. 22. p. 673–85.
68. Cross-border fertility care—International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies global survey: 2006 data and estimates. Vol. 94. p. e4–10.
69. Shavit T, Hasson J, Al Ma'mari N, Son W-Y, Badeghiesh A, Samer T, et al. Oocyte Donation From Donor Older Than 35 Years. Is It Worth Trying? *Reprod Sci.* 2019;26(4):503–9.
70. Recommendations for gamete and embryo donation: A committee opinion. *Fertil Steril.* 1 de janeiro de 2013;99(1):47-62.e1.
71. Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products | FDA [Internet]. [citado 30 de março de 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/donor-screening-recommendations-reduce-risk-transmission-zika-virus-human-cells-tissues-and-cellular>
72. Bergmann S. Fertility tourism: Circumventive routes that enable access to reproductive technologies and substances. *Signs (Chic).* dezembro de 2011;36(2):280–9.
73. 2168_2017.pdf [Internet]. [citado 30 de março de 2020]. Available at: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2017/2168>
74. Ministério da Saúde [Internet]. [citado 30 de março de 2020]. Available at: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res0023_27_05_2011.html
75. Nota Técnica nº 08 de 2016.pdf - Busca - Anvisa [Internet]. [citado 30 de março de 2020]. Available at: <http://portal.anvisa.gov.br>
76. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice

- Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. 2008 Guidelines for gamete and embryo donation: a Practice Committee report. *Fertil Steril.* novembro de 2008;90(5 SUPPL.):S30-44.
77. Nota Técnica ANVISA.
 78. Gleicher N, Kushnir VA, Albertini DF, Barad DH. Improvements in IVF in women of advanced age. *J Endocrinol.* 2016;230(1):F1-6.
 79. Rozée Gomez V, de La Rochebrochard E. Cross-border reproductive care among French patients: experiences in Greece, Spain and Belgium. *Hum Reprod.* novembro de 2013;28(11):3103–10.
 80. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril.* 1 de janeiro de 2010;93(1):89–95.
 81. Dittrich R, Hackl J, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril.* 2015;103(2):462–8.
 82. Tarlatzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:93–104.
 83. Trokoudes KM, Pavlides C, Zhang X. Comparison outcome of fresh and vitrified donor oocytes in an egg-sharing donation program. *Fertil Steril.* 1 de maio de 2011;95(6):1996–2000.
 84. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for gamete and embryo donation: A committee opinion. *Fertil Steril.* janeiro de 2013;99(1):47–62.
 85. Emotional and relational aspects of egg-sharing: egg-share donors' and recipients' feelings about each other, each others' treatment outcome and any resulting children. *Hum Reprod.* junho de 2012;27(6):1690–701.
 86. Egg Donors Report Good Long-Term Physical Health Status and Satisfaction with their Experience | ASRM [Internet]. [citado 1 de abril de 2020]. Available at: <https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/egg-donors-report-good-long-term-physical-health-status-and-satisfaction-with-their-experience/>
 87. Wongtra-ngan S, Vutyavanich T, Brown J. Follicular flushing during oocyte

- retrieval in assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de setembro de 2010;(9).
88. US Food and Drug Administration. Donor Screening Recommendations to Reduce the Risk of Transmission of Zika Virus by Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Guidance for Industry, March 2016. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBlo>.
 89. Thum MY, Gafar A, Wren M, Faris R, Ogunyemi B, Korea L, et al. Does egg-sharing compromise the chance of donors or recipients achieving a live birth? *Hum Reprod.* 2003;18(11):2363–7.
 90. 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.* 1983;286(6368):835–8.
 91. Mirkin S, Gimeno TG, Bovea C, Stadtmayer L, Gibbons WE, Oehninger S. Factors Associated with an Optimal Pregnancy Outcome in an Oocyte Donation Program. *J Assist Reprod Genet.* outubro de 2003;20(10):400–8.
 92. Barton SE, Missmer SA, Ashby RK, Ginsburg ES. Multivariate analysis of the association between oocyte donor characteristics, including basal follicle stimulating hormone (FSH) and age, and IVF cycle outcomes. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1292–5.
 93. Lins PGA, Patti EA de MR, Peron AC, Barbieri V. O sentido da maternidade e da infertilidade: um discurso singular. *Estud Psicol.* setembro de 2014;31(3):387–92.
 94. Montagnini HML, Blay SL, Novo NF, Freitas V de, Cedenho AP. Estados emocionais de casais submetidos à fertilização in vitro. *Estud Psicol.* dezembro de 2009;26(4):475–81.
 95. Kazemi A, Delavar MZ, Kheirabadi G. Psychiatric Symptoms Associated with Oocyte-Donation. *Psychiatr Q.* 1 de dezembro de 2016;87(4):749–54.
 96. Egg-sharing, Consent and Exploitation: Examining egg-share donors' and recipients' circumstances and retrospective reflections. | Zeynep Gurtin e Kamal Ahuja - Academia.edu [Internet]. [citado 25 de agosto de 2018]. Available at: http://www.academia.edu/4527507/Egg-sharing_Consent_and_Exploitation_Examining_egg-share_donors_and_recipients_circumstances_and_retrospective_reflections

97. Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Smith M, Noyes N. What do reproductive-age women who undergo oocyte cryopreservation think about the process as a means to preserve fertility? *Fertil Steril*. 1 de novembro de 2013;100(5):1343-1349.e2.
98. Imrie S, Jadvá V, Fishel S, Golombok S. Families Created by Egg Donation: Parent-Child Relationship Quality in Infancy. *Child Dev*. 1 de julho de 2019;90(4):1333–49.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os fatores associados a nascimento em ciclos de FIV com óvulos compartilhados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o impacto do perfil demográfico das mulheres submetidas à FIV com óvulos compartilhados nas taxas de nascimento.

Avaliar o impacto do perfil clínico e laboratorial das mulheres submetidas à FIV com óvulos compartilhados nas taxas de nascimento.

Avaliar o impacto do desenvolvimento embrionário das mulheres submetidas à FIV com óvulos compartilhados nas taxas de nascimento.

3 SITUAÇÃO DO MANUSCRITO

O manuscrito intitulado “Fatores preditivos de nascimento em ciclos de fertilização in vitro com óvulos doados: uma coorte retrospectiva” foi submetido à revista científica *Fertility and Sterility*®, que se designa como “uma revista internacional para obstetras, ginecologistas, endocrinologistas reprodutivos, urologistas, cientistas de base e outros que investigam e tratam infertilidade e desordens reprodutivas humanas”. É a revista oficial de: *American Society for Reproductive Medicine*, *Society for Reproductive Endocrinology and Infertility*, *Society of Reproductive Surgeons*, *Society for Assisted Reproductive Technology*, *Society for Male Reproduction and Urology*, *Pacific Coast Reproductive Society*, e *Canadian Fertility and Andrology Society*. Seu fator de impacto foi 5.411 no ano de 2018-2019. Aguardamos retorno do editorial acerca do aceite do mesmo.

4 ARTIGO CIENTÍFICO

- **Running title:** Predictive factors of birth in egg sharing.

- **Title:** Predictive factors for live birth in egg sharing IVF cycles: a 15-year retrospective cohort study

- **Corresponding author**

Talita Colombo

Fertilitat - Center for Reproductive Medicine MedPlex Santana. Rua Gomes Jardim, 201, Torre Norte, 15º andar. Porto Alegre – RS, Brazil.

talitacolombo.go@gmail.com / +55 (51) 3024-5657 / + 55 (51) 99194-449.

CAPSULE

While studying the predictive factors for live birth rate in oocyte donation IVF cycles in a 15-years retrospective cohort study, a positive association between endometrial thickness and pregnancy rate was found.

STRUCTURED ABSTRACT

Objective: To study the impact of donor's and recipient's oocyte characteristics and possible predictive factors for pregnancy rate in IVF egg sharing cycles.

Design: A retrospective cohort study.

Setting: A single private Brazilian fertility center.

Patients: A total of 586 IVF egg sharing cycles were performed from 2002 to 2017: 290 from donors and 296 from recipients, resulting in 473 fresh embryo transfers.

Intervention (s): None.

Main Outcome Measure (s): Demographic, clinical and cycle characteristics including maternal age, endometrial thickness at the time of embryo transfer; implantation rate, pregnancy and live birth rate, miscarriage and ectopic pregnancy rate, and the association between demographic and cycle characteristics.

Results: Primary infertility was higher among donors (88.5% vs. 77.1%, $p<0.000.1$), and the number of previous abortions was significantly higher in recipients (72% vs. 31%, $p<0.000.1$). The main cause of infertility in donor cycles was male-factor (49%), and in the recipient cycles, was advanced age (75%). The sperm was obtained more frequently from sperm-bank, epididymis or testicular extraction in donor partners as compared to recipient partners (16.7 vs. 7.7, $p<0.000.1$). Comparing donors with recipients the following results were obtained: fertilization rate ($72.0\pm 21.4\%$ vs. $74.6\pm 24.2\%$, $p<0.001$), median number of D3 good quality embryos (2 [2–3] vs. 2 [2–4], $p=0.446$) and blastocyst (2 [2–3] vs. 3 [2–4], $p=0.128$); proportions of fresh embryo transfers (2.0 ± 0.07 vs. 2.2 ± 0.9 , $p>0.05$); implantation rate (46.2% vs. 48.5%, $p=0.67$); clinical pregnancy rate (41.9% vs. 37.7%, $p=0.39$), and live birth rate by transfer (79.6% vs. 72.2%, $p=0.54$). Endometrial thickness had a positive association with pregnancy rate in recipients in the egg sharing program (1.37 [1.01–1.86], $p=0.041$).

Conclusion: The findings of the current study demonstrated that endometrial thickness had a positive association with pregnancy rate after egg sharing IVF in

recipient pregnancies, and so can be a predictive factor for pregnancy rate in this group of patients. Demographic and clinical characteristics of oocyte donors and recipients and other cycle characteristics were not associated with the outcomes.

Keywords: oocyte donation, IVF, live birth, reproductive outcome, predictive factors.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors gratefully acknowledge all the patients who were part of the study and the professionals involved in the treatment for the long-awaited child.

INTRODUCTION

In vitro fertilization (IVF) is an assisted reproductive technique (ART) in which the oocyte is fertilized in the laboratory, and the best embryos are selected for transfer to the woman's uterus (1). Extracorporeal extraction of gametes has led to a wide range of ART procedures, including the donation of oocytes from one woman to the other. In ART, egg sharing (ES) is a process by which a woman donates oocytes, which, after ovarian stimulation, can be used for another infertile woman (recipient), enabling her to get pregnant by IVF (2). Ever since the birth of the first IVF baby in Australia, 1980 (3), this technique has enabled numerous women to get pregnant, and the demand for this treatment is increasing substantially (4). American Society for Reproductive Medicine (ASRM) data show that in the United States, more than 9,000 cycles of IVF with ES were started between 2014 and 2015 (5). This method has become a standard treatment for infertility related to premature ovarian insufficiency, Turner's Syndrome, X-fragile Syndrome, age-related infertility, and also in those who have had multiple IVF failure cycles (6).

The legal status and compensation models of ES vary significantly between countries. In Germany and Japan, it is totally prohibited. In France, Greece, Hungary, Italy, Poland, Portugal, Slovenia, and Spain, egg donation is allowed with anonymity. In Austria, Finland, Netherlands, Sweden, and the United Kingdom, it is non-anonymous. In the United States, South Africa, India, and Cyprus, it is allowed and may be remunerated (7). Spain is one of the world's leaders in egg donation, and though egg trading is banned, donors receive financial compensation ranging from 900.00 to 2,000.00 Euros (8). In Brazil, until 2017, only patients who had indication for ART could be included in the ES treatment, and the compensation was funded by

the clinic or the recipient. However, nowadays, voluntary, anonymous, and non-commercial ES is possible without the association of an IVF procedure (9). Careful selection of donors leads to higher pregnancy rates than those obtained through conventional IVF methods (10). Certain factors have been reported to predict birth outcomes in autologous cycles, including maternal age, body mass index (BMI), ethnicity, antral follicle count (AFC), prior parity, and cause and duration of infertility (11). Assessment of prognosis factors in ES cycles is of great importance for optimizing results. Therefore, in the present study, we intend to evaluate the predictive factors for pregnancy rate in IVF OD cycles.

MATERIAL AND METHODS

Design

The study conducted a retrospective cohort analysis of 586 first fresh ES cycles using intracytoplasmic sperm injection (ICSI) performed from 1/2002 to 12/2017 at a private clinic in Southern Brazil: 290 cycles from donors and 296 cycles from recipients, resulting in 473 fresh embryo transfers. Data regarding demographic variables and ES cycle outcomes were retrieved from the clinic's database.

Ovarian Stimulation (Donors)

Donors underwent with one of the two controlled protocols: a long Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonist protocol or a GnRH antagonist protocol. Ovulation was triggered with human chorionic gonadotropin (hCG) when at least three follicles reached a diameter of ≥ 17 mm. Oocyte retrieval was performed 35 h after triggering ovulation with hCG.

Shared Oocyte and ICSI

As per the rules of the Brazilian ES program, the total number of mature (metaphase II) oocytes were equally divided between the groups, and when there was an odd amount, the donor always had a preference. ICSI cycles were performed within 2–4 h after of oocyte retrieval.

Embryo Culture

Embryos were cultured in the cleavage medium for the first 72 h after fertilization, and subsequently in the blastocyst medium until day 5. The day of embryo transfer was determined based on the quantity and quality of embryos on either day 3 (cleavage stage) or day 5 (blastocyst stage). Cleavage-stage embryos were defined as good quality (grade 1–2) (1). Day 5 blastocysts were graded according to size, inner cell mass, and trophectoderm development. Good-quality (grade 1–2) embryos were defined as Gardner grade $\geq 3B$ (2). The surplus good-quality blastocysts were vitrified. All embryo transfers were performed under ultrasound guidance, and a serum b-hCG pregnancy test was performed 12 days after the transfer of blastocysts.

Endometrium Preparation (Recipients)

Menstrual cycles of the donor and the recipient were synchronized by putting them on oral contraceptives, to facilitate the transfer of the fresh embryo to the recipient. The endometrium preparation was done with estrogen supplements (4–8 mg daily) administered until a thick trilaminar endometrium (minimum 8 mm) was achieved. Transdermal estrogen was administered in women with inadequate response to oral estrogen supplements. Vaginal progesterone, 600 mg/day, was initiated on the day of oocyte retrieval from the donor.

Endometrium Preparation (Donors)

On the day of oocyte retrieval, 600 mg/day of vaginal progesterone supplementation was initiated for oocyte retrieval.

Outcomes

The fertilization rate is defined as the proportion of injected oocytes with 2PN on the day after injection. Implantation rate is defined as the number of gestational sacs observed divided by the number of embryos (cleavage-stage or blastocysts) transferred (1). Cycle outcomes were evaluated as biochemical or clinical pregnancies. Biochemical pregnancy is defined as positive serum b-hCG test, 12 days after blastocyst transfer or 14 days after cleavage-stage embryo transfer. Clinical pregnancy is defined as the ultrasound presence of an intrauterine fetal heartbeat. Clinical pregnancy outcomes were further categorized as miscarriage

(spontaneous pregnancy loss before 20 weeks of gestation), ectopic pregnancy (embryo implants somewhere other than the uterus), stillbirth (intrauterine fetal death after 20 weeks of gestation), or live birth.

Statistical Analysis

Statistical tests were conducted using the Statistical Package for Social Sciences version 21 (SPSS 21.0) for Windows. Welch's unequal variances t-test was used to test the hypothesis that two populations have equal means.

Quantitative variables are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) as appropriate. Student's t-test or Mann-Whitney U-test was used depending on the data distribution. Categorical variables are presented as a percentage and the Chi-square test was used for comparisons.

Multivariate logistic regression analyses were performed to assess the association between donor and recipient characteristics and pregnancy outcomes. Candidate variables for multivariate model were selected according to log-likelihood test. Variables with $p < 0.20$ in the bivariate model were considered in the multivariate model (9). For evaluation of the associations in the logistic regression models, the significance level of 5% was considered. Therefore, associations with $p < 0.05$ were regarded as statistically significant.

As a measure of magnitude of the associations, the analysis used odds ratios and their respective 95% confidence intervals (95%CI). The adequacy of the models was evaluated by the Hosmer-Lemeshow test.

Ethical Issues

According to the Brazilian ethical rules, while matching the donors and recipients, it is imperative to consider phenotypic and health characteristics. The identities of the donor and recipient were kept confidential. The reproductive center's psychologist evaluated both oocyte donor and recipient patients separately. The data was collected in accordance with the principles of Ethical Brazilian Committee Resolution, number 466/2012. The study was approved by the Ethics Board of the University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), number 3.108.739. The researchers signed the Data Use Agreement (DUA).

RESULTS

In 586 consecutive donor oocyte-recipient cycles, there were 473 fresh embryo transfers. Comparing donors and recipients patients, the following results were found: female age ($30.6 \text{ years} \pm 3.3 \text{ years}$ vs. $43.1 \pm 4.9 \text{ years}$, $p < 0.001$); male age ($35.3 \pm 6.1 \text{ years}$ vs. $42.9 \pm 6.6 \text{ years}$, $p < 0.001$); primary infertility (88.5% vs. 77.1%, $p < 0.001$); number of previous miscarriages (10.6% vs. 24.3%, $p < 0.000.1$); basal anti-mullerian hormone (AMH) ($3.8 [2.6-5.8]$ vs. $0.1 \text{ ng/mL } [0.0-0.4]$ $p < 0.000.1$). (Table 1). The major causes of infertility in donors and recipients are presented in (Figure 1).

With respect to the cycle characteristics, the main gonadotropin type used was recombinant human follicle-stimulating hormone (FSHr) (45.5%) followed by combined FSHr-hMG (36.8%). Antagonist stimulation protocol was responsible for 71% of the cycles (the other 29% used agonist). The remaining cycle characteristics are presented in Table 2.

Comparing donors with recipients the following results were obtained: fertilization rates ($72 \pm 21.4\%$ vs. $74.6 \pm 24.2\%$, $p < 0.001$), the median number of D3 good quality embryos (2 [2–3] vs. 2 [2–4], $p = 0.446$), the median number of D3 good quality blastocysts (3 [2–4] vs. 3 [2–4], $p = 0.128$), proportion of fresh embryo transfers (2.0 ± 0.07 vs. 2.2 ± 0.9 , $p = 0.003$). The sperm origin from bank, PESA or TESA (16.7 vs. 7.7, $p < 0.000.1$). Donor's and recipient's endometrial thickness was also analyzed ($11.0 \pm 2.0 \text{ mm}$ vs. $10.2 \pm 1.9 \text{ mm}$, $p < 0.001$), respectively. Regarding ES outcomes in fresh cycles, comparing donors with recipients the following results were obtained: Implantation rate (46.2% vs. 48.5%, $p = 0.670$); clinical pregnancy (41.9% vs. 37.7%, $p = 0.398$), live birth rates per transfer (79.6% vs. 72.2%, $p = 0.548$), miscarriage rates (16.3% vs. 13.3%, $p = 0.79$), ectopic pregnancies (2.6% vs. 2.1%, $p = 0.982$), and multiple births rates (25.6% vs. 27.7%, $p = 0.931$) (Table 3).

The incidence of clinical pregnancy in recipients by donors' age and the number of oocytes obtained are presented in Figure 2 and Figure 3. Clinical pregnancy rate in recipients as per the number of aspirated oocytes was found to be 31.43% for 1–4 oocytes, 38.90% for 5–8 oocytes, and 43.9% when 9–12 oocytes were obtained ($p = 0.59$).

The bivariate logistic regression analysis performed to evaluate the possible association of demographic, hormonal, and cycle characteristics with pregnancy rate

can be seen in **Tables 4** and **5**. Multivariate logistic regression analysis, performed with variables that presented $p < 0.20$ in bivariate analysis, are presented in **Table 4**, we found association of endometrial thickness with pregnancy rate in recipients (1.37 [1.01–1.86], $p < 0.041$). None of the donor group variables were found to have $p < 0.20$ in bivariate analysis; hence only recipient data is included in Table 6.

DISCUSSION

The present study evaluated several clinical and laboratory parameters in patients who participated in an ES program that has existed for 15 years. The results obtained clearly show the profile of the patients and aim to identify the possible predictive factors of pregnancy among the studied groups.

A major outcome of this long-time retrospective cohort was a positive association between endometrial thickness and pregnancy rates in recipients in OD cycles analyzed by multivariate logistic regression. This parameter has long been considered an important prognostic factor for embryo transfer in OD cycles described (12). It is generally accepted that endometrial thickness below a minimum value of 6 to 8 mm showed negative predictive value for IVF outcomes, and pregnancy, as well as live birth rates, are significantly higher in patients with an endometrial thickness > 9 –10 mm. Noyes et al. identified that an endometrial thickness of < 6 mm seems to be associated with a relatively poor chance for pregnancy (20%), but endometrial width of ≥ 6 mm appeared to be sufficient for embryo receptivity in an artificially prepared setting (13). In the present study, we did not stratify endometrial thickness; however, it was found to be associated with pregnancy rates in the recipient group. It is plausible that the success of OD may be influenced by multiple factors, including reproductive status and recipient endometrial receptivity. Regarding demographic and clinical characteristics of oocyte donors and recipients, we found a high rate of primary infertility in donors and higher rates of previous abortion in recipients. It was observed that donors access EG and IVF to get their first child; whereas for recipients, in whom advanced age was the main cause of infertility, and abortions were more frequent, OD and IVF might be the only option for pregnancy. Overall, no statistically significant differences were observed in demographic characteristics between donors and recipients in cycles that did and did not result in a live birth. The cause of infertility in the majority of donor cycles was male-factor infertility. This

observation is consistent with higher use of sperms obtained from sperm-banks, epididymis (PESA) or testicular (TESA) extraction. This was not the case in recipients. Donor's age is also one of the most significant factors as oocyte age is one of the primary contributors for negative IVF outcomes. Younger donors usually are preferred to older ones based on the simple fact that female fertility declines with age (14). In our study, as per bivariate logistic regression, no association was observed between patient age and clinical pregnancy rate in donors. On the other hand, recipients who received oocytes from women in 26–29 years age group, presented higher clinical pregnancy rate than those who received oocyte from donors with 15–18 years old, without reaching statistical significance. These findings are consistent with Humphries et al., who recently published a study regarding oocyte donors' age and IVF outcomes, revealing that younger donor is not necessarily associated with greater treatment success in OD cycles (15). Though not statistically significant, that study showed that cycles using donors <25 years were less likely to result in clinical pregnancy and live birth as compared to cycles using donors in 25 to 30 years age group. The finding was irrespective of recipient age, a similar number of oocytes retrieved, and fertilization success rate. In another study, Hogan found a statistically significant relationship between donor's age and cumulative live-birth rate (44.7% in donors aged <30 years; 43.3% 30–34 years and 33.6% recipient with donors aged 35–37 years) (16).

Another variable associated with live birth observed in numerous studies is the number of aspirated and mature oocytes. We observed increased rates of clinical pregnancy per aspirated oocyte in recipients. Although these findings were not statistically significant, they are consistent with Magnusson, who found a significant increase in cumulative birth rate per aspirated oocyte in IVF cycles with their own oocytes (17). They also showed that in fresh cycles, the rate of live births increased, and the cumulative pregnancy rate (including fresh and frozen cycles) reached 45.8% when about 20 oocytes were aspirated.

Similarly, the multivariate analysis performed by Tal Shavit et al. (7) showed a statistically significant correlation between the birth rate in single embryo transfer and the number of aspirated oocytes in fresh cycles. Similarly, Hariton et al. (11) observed that the relative risk of live birth was higher in cycles with >10 total oocytes retrieved, >10 mature oocytes retrieved, >10 zygotes, and >10 cleaved embryos,

even after accounting for confounders of interest in a multivariable regression model. It is important to consider that in our study, the general number of mature oocytes was divided between donors and recipients. We could not find any similar studies in ES cycles.

Even with statistical significance, the values related to proportions of fresh embryo transfers and fertilization rates do not differ clinically. Thus, added to the number of D3 good quality embryos and blastocyst, the findings reflect homogeneity, fairness, and quality of our egg-sharing program.

In accordance with Vienna consensus (18), the fertilization rates, in the present study, were at benchmark for ICSI, ranging from 70%–100%, informing gamete quality and operator competence. Also, this data revealed that semen quality had a low importance in ES cycles. Donors and recipients had similar implantation rates, and clinical pregnancy and live birth rates by transfer. These data suggest that uterus aging may not influence pregnancy rate in recipients if endometrial thickness is adequate.

However, our study has some limitations. The data used in the study were extracted from medical records and contained information filled in by several doctors and embryologists at the clinic over fifteen years of analysis. These medical records are not a database for clinical research, and the lack of standardization in filling the information is a measurement bias. Although it is the largest study conducted in the Brazilian population, it is limited by the fact that the number of cycles is small, evaluating outcomes in fresh cycles only. In the future, we intend to include frozen embryo transfers to evaluate cumulative pregnancy rates.

Despite its limitations, the current study provides pertinent data regarding key clinical factors associated with a live birth in fresh egg-sharing cycles in Brazil. The discussion can properly guide patients' decisions and national regulations to reproductive treatments with heterologous oocytes.

CONCLUSIONS

The findings of the present study demonstrated that endometrial thickness seems to have a positive association with pregnancy rate for recipients at ESIVF cycles. Demographic and clinical characteristics of oocyte donors and recipients and other cycle characteristics were not found to be associated with outcomes,

suggesting a possible contribution of specific peri-fertilization factors to live birth outcomes. Future investigation is warranted to enhance the success of ES treatments.

Funding/Competing Interest

This study was not received financial support. None of the authors declares any conflict of interest.

References

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2018;110 (3):364–79.
2. Wynter SH, DaCosta VE, Harriott JA, Christie LR, Frederick J, Everett-Keene DM, et al. In-vitro fertilization: donor egg sharing for premature ovarian failure. *West Indian Med J* 2009;58 (6):593–5.
3. 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* 1983;286 (6368):835–8.
4. Dyer S, Chambers GM, De Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, et al. International committee for monitoring assisted reproductive technologies world report: Assisted reproductive technology 2008, 2009 and 2010†. *Hum Reprod* 2016;31 (7):1588–609.
5. Bodri D, Nair S, Gill A, Lamanna G, Rahmati M, Arian-Schad M, et al. Shared motherhood IVF: high delivery rates in a large study of treatments for lesbian couples using partner-donated eggs. *Reprod Biomed Online* 2018;36 (2):130–6.
6. Trokoudes KM, Pavlides C, Zhang X. Comparison outcome of fresh and vitrified donor oocytes in an egg-sharing donation program. *Fertil Steril* 2011;95 (6):1996–2000.
7. Shavit T, Hasson J, Al Ma'mari N, Son W-Y, Badeghiesh A, Samer T, et al. Oocyte Donation From Donor Older Than 35 Years. Is It Worth Trying? *Reprod Sci* 2019;26 (4):503–9.

8. Bergmann S. Fertility tourism: Circumventive routes that enable access to reproductive technologies and substances. *Signs (Chic)* 2011;36 (2):280–9.
9. Alvarenga RDLLS, Zuculo JVB, Guimarães FM. Doação de óvulos no Brasil: regulamentações e legislações. *Percurso Acadêmico* 2018;8 (15):1–22.
10. Reversing the Natural Decline in Human Fertility: An Extended Clinical Trial of Oocyte Donation to Women of Advanced Reproductive Age. *JAMA* 1992;268 (10):1275.
11. Hariton E, Kim K, Mumford SL, Palmor M, Bortoletto P, Cardozo ER, et al. Total number of oocytes and zygotes are predictive of live birth pregnancy in fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2017;108 (2):262–8.
12. Madero S, Rodriguez A, Vassena R, Vernaev V. Endometrial preparation: effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. *Hum Reprod* 2016;31 (8):1755–64.
13. 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;76 (1):92–7.
14. Barton SE, Missmer SA, Ashby RK, Ginsburg ES. Multivariate analysis of the association between oocyte donor characteristics, including basal follicle stimulating hormone (FSH) and age, and IVF cycle outcomes. *Fertil Steril* 2010;94 (4):1292–5.
15. Humphries LA, Dodge LE, Kennedy EB, Humm KC, Hacker MR, Sakkas D. Is younger better? Donor age less than 25 does not predict more favorable outcomes after in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2019;
16. Hogan RG, Wang AY, Li Z, Hammarberg K, Johnson L, Mol BW, et al. Oocyte donor age has a significant impact on oocyte recipients' cumulative live-birth rate: a population-based cohort study. *Fertil Steril* 2019;
17. Magnusson A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A, Bergh C. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety. *Hum Reprod* 2018;33 (1):58–64.
18. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. In: *Reproductive BioMedicine Online*. Elsevier Ltd; 2017. p. 494–510.

Tables and figures

Table 1. Demographic and clinical characteristics of oocyte donors and recipients (2002-2017)

	Donors (n:290)	Recipients (n:296)	p
	mean±SD	mean±SD	
Female age (y)	30.6±3.3	43.1±4.9	<0.001*
Male age (y)	35.3±6.1	42.9±6.6	<0.001*
BMI(kg/m ²)	23.9 ± 3.5	23.3± 3.3	0.054*
	median (25 th -75 th)	median (25 th -75 th)	
Duration of infertility (y)	4.0 (3-6)	4.0(3-6)	0.562**
Basal FSH (mUI/mL)	5.3 (3.6-8.9) ^a	36.1 (21.2-76.9) ^c	<0.001**
Basal AMH (ng/mL)	3.8 (2.6-5.8) ^b	0.1 (0.0 – 0.4) ^d	<0.001**
AFN (n)	18 (13-22)	0 (0 – 1)	<0.001**
	n (%)	n (%)	
Type of infertility			<0.001***
Primary	255 (88.5)	225 (77.1)	
Secondary	35 (11.5)	71 (22.9)	
Previous parity	17 (5.8)	38 (12.8)	0.006***
Previous spontaneous abortion	31 (10.6)	72 (24.3)	<0.001***
Previous ectopic pregnancy	7 (2.3)	7 (2.4)	1.000***

FSH: AFN: AMH:MC

^an=36; ^bn=17; ^cn=116; ^dn=28

*t-student test; **Mann-Whitney test; ***chi-square test

Source: elaborated by the author

Table 2. Cycle characteristics for oocyte donors and recipients (2002-2017)

	Donors (n:290)	Recipients (n:296)	p
	n (%)	n (%)	
Gonadotropin type			
FSH-HP (UI)	18 (6.3)	NA	
FSHr (UI)	132 (45.5)	NA	
Hmg (UI)	33 (11.3)	NA	
FSHr+Hmg (UI)	107 (36.8)	NA	
Stimulation protocol			
Antagonist	206 (71.0)	NA	
Agonist	84 (29.0)	NA	
Oocyte aspirate	14 (10-21)	NA	
Oocyte mature	11 (8-16)	NA	
Oocyte mature after donation	6 (4-8)	5 (3-7)	
Oocyte fertilized	4 (3-6)	4 (3-6)	0.953**
D3 embryo	4(2-6)	4(3-5)	0.787**
Good quality D3 embryo	2(2-3)	2(2-4)	0.446**
D5 embryo	4(3-5)	4(3-6)	0.840**
D5 blastocyst	3(2-4)	3(2-4)	0.128**
Sperm origin			<0.001***
Ejaculated	239(83.3)	276(94.8)	
Not-ejaculated	15(15.6)	20(14.7)	
Sperm bank	16(5.6)	7(2.4)	
PESA	14(4.9)	4(4.1)	
TESA	18(6.3)	4(4.1)	
	mean±SD	mean±SD	
Endometrial thickness (mm)	11.0±2.0	10,2±1,9	<0.001*
Fertilization rate	72.0±21.4	74.6±24.2	<0.001*
Fresh embryos transferred	2±0.7	2.2±0.9	0.003*
	median (25 th -75 th)	median (25 th -75 th)	
D3 embryo	4(2-6)	4(3-5)	0.787**
Goof quality D3 embryo	2(2-3)	2(2-4)	0.446**
D5 embryo	4(3-5)	4(3-6)	0.840**
D5 blastocyst	3(2-4)	3(2-4)	0.128**

* T-student test; ** Mann-Whitney test; *** Pearson chi-square test

Source: elaborated by the author

Table 3. Outcomes in oocyte donation fresh cycles (2002-2017)

	Overall (n=473)	Donors (n=234)	Recipients (n=239)	p
	mean±SD	mean±SD	mean±SD	
Fresh embryo transferred	2.1±0.8	2±0.7	2.2±0.9	0.003*
	n (%)	n (%)	n (%)	
Implantation rate	224/473 (47.4)	108/234(46.2)	116/239(48.5)	0.670**
Biochemical pregnancy	36/473 (7.6)	10/234(4.3)	26/239(10.9)	0.011**
Clinical pregnancy	188/473 (39.7)	98/234(41.9)	90/239(37.7)	0.398**
Live birth	143/188 (76.0)	78/98(79.6)	65/90(72.2)	0.548**
Multiple birth	38/143 (26.6)	20/78 (25.6)	18/65(27.7)	0.931**
Miscarriages	28/188 (14.0)	16/98(16.3)	12/90(13.3)	0.792**
Ectopic pregnancy	11/473 (2.3)	6/234(2.6)	5/239(2.1)	0.982**

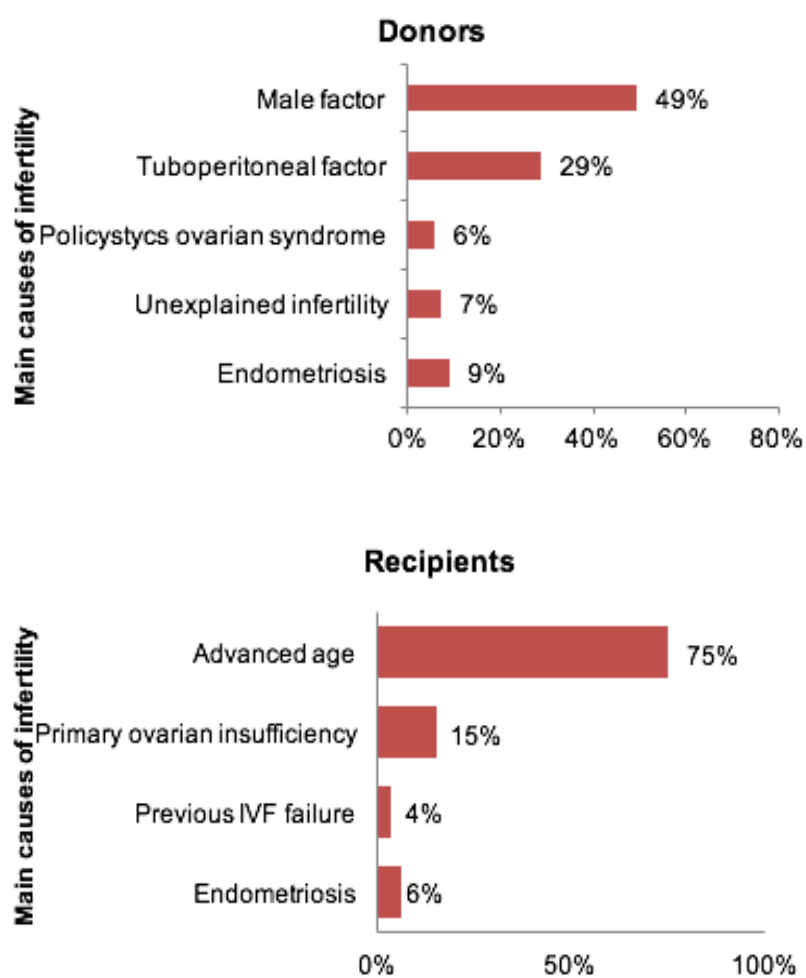
Source: elaborated by the author

Table 4. Association between demographic and cycle characteristics and pregnancy in oocyte recipients by multivariate logistic regression

	OR adjusted (IC 95%)	p
Endometrial thickness (in mm)	1.37 (1.01-1.86)	0.041
Fertilization rate	1.02 (0.99-1.04)	0.201
Fresh embryos transferred	1.16 (0.57-2.38)	0.679
Male age	0.99 (0.92-1.07)	0.758
	median (25 th -75 th)	0.815
Oocyte fertilized	1.03 (0.79-1.35)	0.429
Basal FSH	1.01 (0.99-1.02)	0.542
AFN c	0.89 (0.61-1.30)	
	n (%)	
Type of infertility		
Primary	1.00	
Secondary	2.06 (0.33-12.8)	0.437
Previous spontaneous abortion	1.72 (0.43-6.89)	0.446

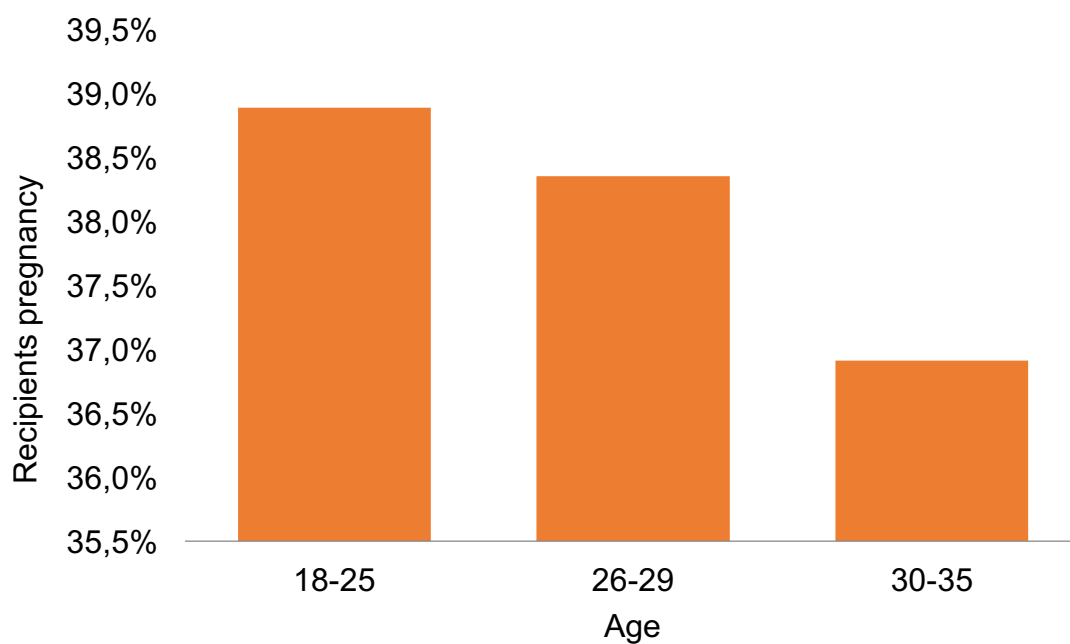
Source: elaborated by the author

Figure 1: Main causes of infertility in donors and recipients (2002-2017).



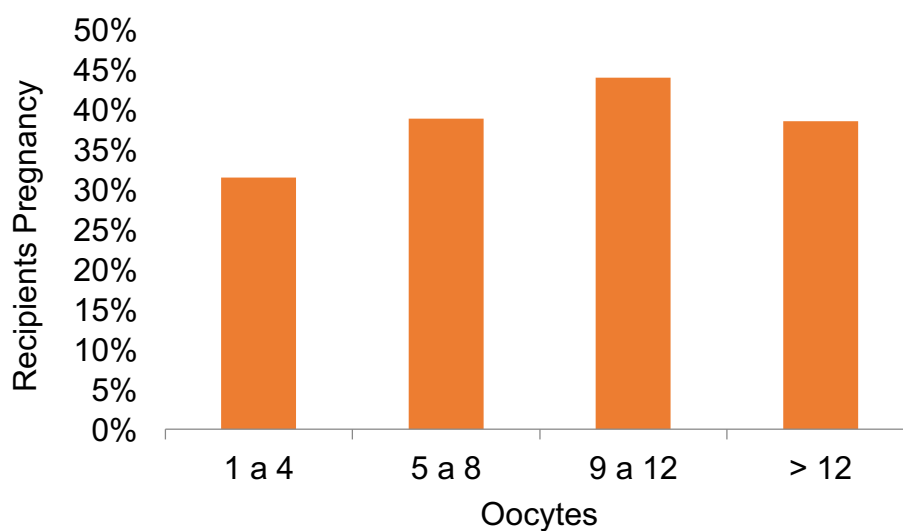
Source: elaborated by the author

Figure 2: Incidence of clinical pregnancy in recipients by donors' age.



Source: elaborated by the author

Figure 3: Incidence of clinical pregnancy in recipients by number of oocytes obtained



Source: elaborated by the author

5 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que a espessura endometrial possui associação positiva com as taxas de gravidez em ciclos de FIV com compartilhamento de oócitos em receptoras. As características demográficas e clínicas das doadoras e das receptoras, além de outras características do ciclo não foram associadas aos desfechos, sugerindo uma possível contribuição de fatores específicos de peri-fertilização e a necessidade de ampliar a investigação acima, com a inclusão das transferências de embriões congelados e da análise cumulativa das taxas de gestação.

Investigações futuras são necessárias para confirmar se há um número ideal de oócitos e de embriões que pode prever consistentemente a probabilidade de nascimento em ciclos de FIV com compartilhamento de oócitos e otimizar esse tratamento, que vem aumentando substancialmente nos últimos anos e que possui poucos dados epidemiológicos publicados acerca população brasileira.

ANEXOS

ANEXO I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.106.739

Aumento do número de nascidos vivos através de ciclos de fertilização com ovulos compartilhados, através da adequada seleção de pacientes doadoras, utilizando critérios prognósticos bem definidos.

Obs.:

O estudo prevê a coleta em banco de dados (prontuários), não haverá intervenção direta com participantes. A dispensa para o TCLE está justificada pela equipe de pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de cunho relevante para os estudos sobre fertilização.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados.

Nota-se, contudo, que o projeto está escrito de maneira sucinta, além de não estar em conformidade ao modelo solicitado pelo CEP.

Em especial, nota-se a falta de clareza na apresentação do problema de pesquisa, em parte causada pela ausência de seções como justificativa e fundamentação teórica. Essa última parece estar inserida na introdução, o que contribui para a dificuldade de entendimento da delimitação da pesquisa proposta tendo em face o estado atual da arte.

Recomendações:

Recomenda-se que a pesquisadora, em submissões futuras, atente para o modelo de projeto indicado pelo CEP, para facilitar a análise de aspectos éticos e científicos do estudo proposto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1212069.pdf	09/11/2018 18:39:03		Aceito

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 91.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51) 3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 3.106.739

Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	18/09/2018 08:50:00	Talita Colombo	Aceito
Outros	TermoEntregaRelatoriosAssinado.pdf	01/09/2018 19:17:23	Talita Colombo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermosDadosSecundariosAssinado.pdf	01/09/2018 19:16:54	Talita Colombo	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoAnuenciaFertilidadeAssinado.pdf	01/09/2018 19:16:11	Talita Colombo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoBrochura.pdf	01/09/2018 19:15:36	Talita Colombo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 08 de Janeiro de 2019

Assinado por:
Luolane Dalozanale Mouccalle
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245

Bairro: Sarmiento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

ANEXO II – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS



UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS SECUNDÁRIOS

Eu, Talita Colombo, no âmbito do projeto de pesquisa intitulado **“Fatores preditivos de nascimento em ciclos de fertilização in vitro com óvulos doados: coorte retrospectiva”** comprometo-me com a utilização dos dados contidos em prontuário médico, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do sistema CEP-CONEP.

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados nos prontuários, bem como com a privacidade de seus conteúdos. Declaro entender que é minha a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas. Também é minha a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, à pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

A partir das informações acima, informo a necessidade de **dispensa** do TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO para realização deste projeto tendo em vista que o mesmo utilizará somente dados secundários obtidos a partir do estudo de material já coletado para fins diagnósticos e da revisão de prontuários com as informações referentes aos pacientes.

Porto Alegre, 24 de agosto de 2018.

Assinatura do pesquisador responsável

ANEXO III – TABELAS E FIGURAS EXTRAS

Table 5. Association between demographic and cycle characteristics of oocyte donors with clinical pregnancy by bivariate Logistic Regression

	With clinical pregnancy mean±SD	Without clinical pregnancy mean±SD	OR (IC 95%)
Female age, years	30.3±3.2	30.7±3.3	0.96 (0.89-1.04)
Male age, years	34.4±5.6	35.1±6.3	0.98 (0.94-1.02)
IMC, kg/m ²	23.7±2.9	24.1±3.8	0.97 (0.88-1.06)
Endometrial thickness (in mm)	10.9±1.9	11.1±2.0	0.98 (0.85-1.12)
Fertilization rate	39.3±11.4	36.3±11.4	1.02 (1.00-1.05)
Fresh embryos transferred	2.1±0.7	1.9±0.7	1.15 (0.79-1.67)
	median (25 th -75 th)	median (25 th -75 th)	
Duration of infertility, years	4(2-6)	4(3-6)	0.96 (0.87-1.05)
Basal FSH	7.2(5.1-9.8)	5.1(4.6-9.2)	1.14 (0.87-1.49)
Basal AMH	3.7(2.7-8.6)	3.3(1.3-3.8)	1.77 (0.57-5.48)
AFN c	17(12-20)	16(12-20)	1.00 (0.96-1.03)
Oocyte mature	11(7-15)	11(8-16)	0.99 (0.95-1.03)
Oocyte fertilized	4(3-6)	4(3-6)	1.00 (0.89-1.12)
Good quality D3 embryo	2(2-3)	2(2-3)	1.08 (0.90-1.30)
D5 blastocyst	3(2-4)	3(2-4)	0.97 (0.67-1.42)
	n (%)	n (%)	
Type of infertility (primary or secondary)			
Primary	84(86.6)	122(89.7)	1.00
Secondary	13(13.4)	14(10.3)	1.35 (0.60-3.02)
Gonadotropin type			
FSH-HP	4(4.2)	10(7.5)	1.00
FSHr	47(49.0)	69(51.9)	1.70 (0.50-5.75)
Hmg	12(12.5)	5(3.8)	6.00 (1.26-28.5)
FSHr+Hmg	33(34.4)	49(36.8)	1.68 (0.49-5.82)
Stimulation protocol			
Antagonist	62(66.7)	85(66.9)	1.00
Agonist	31(33.3)	42(33.1)	1.01 (0.57-1.79)
Sperm origin			
Ejaculated	81(84.4)	116(85.3)	0.93 (0.45-1.93)
Not Ejaculated	15 (15,6)	20 (14.7)	1.00

Source: elaborated by the author

Table 6. Association between demographic and cycle characteristics and pregnancy in oocyte recipients by bivariate Logistic Regression

	With clinical pregnancy mean±SD	Without clinical pregnancy mean±SD	OR (IC 95%)	P
Female age, years	42.4±4.8	43.2±5.2	0.97 (0.92-1.02)	0.251
Male age, years	42.2±6.7	43.2±6.6	0.98 (0.94-1.02)	0.280
IMC, kg/m ²	23.0±3.1	23.3±3.2	0.97 (0.88-1.07)	0.547
Endometrial thickness (in mm)	10.5±2.1	10.1±1.8	1.10 (0.95-1.27)	0.193
Fertilization rate	78.8±22.1	72.8±23.6	1.01 (1.00-1.02)	0.056
Fresh embryos transferred	2.4±0.8	2.1±0.9	1.36 (0.99-1.87)	0.053
	median (25 th -75 th)	median (25 th -75 th)		
Duration of infertility, years	5(3-6)	4(3-7)	0.98 (0.91-1.07)	0.701
Basal FSH	39.6(29.8-84.7)	41(20-76.9)	1.01 (0.99-1.02)	0.330
Basal AMH	0.1(0-0.4)	0(0-0.8)	0.46 (0.07-2.93)	0.411
AFN c	0(0-0)	0(0-0)	0.97 (0.88-1.07)	0.601
Oocyte fertilized	5(4-6)	0(0-0)	1.16 (1.02-1.32)	0.026
Good quality D3 embryo	3(2-4)	4(3-6)	1.09 (0.91-1.30)	0.355
D5 blastocyst	3(2-4)	2(2-4)	1.06 (0.72-1.55)	0.772
	n (%)	n (%)		
Type of infertility (primary or secondary)				
Primary	65(73.9)	115(77.7)	1.00	
Secondary	23(26.1)	33(22.3)	1.23 (0.67-2.28)	0.503
Sperm origin				
Ejaculated	87(96.7)	140(95.2)	1.45 (0.37-5.76)	0.597
Not-Ejaculated	3 (3.3)	7(4.8)	1.00	

Source: elaborated by the author

ANEXO IV – NORMAS DO PERIÓDICO

Fertility and Sterility® - Guide for Authors

Only those manuscripts which are original, have not been published elsewhere, and are not currently being considered for inclusion in another publication will be considered for publication in *Fertility and Sterility*®. Authors are advised to keep a copy of all manuscripts submitted.

All manuscripts will be evaluated by peer reviewers who will remain anonymous. Selection of the peer reviewers is at the sole discretion of the *Fertility and Sterility*® editors. The editors and reviewers do not disclose any information about a manuscript or its review. If revisions are required, authors are asked to return the revised manuscripts within 40 days for the first revision, and within 30 days for any subsequent revisions. Please notify the editorial office if additional time is needed or if you choose not to submit a revision.

Authors are strongly encouraged to limit article length to 3,500 words for effective and efficient communication. If substantial merit would be gained from increasing the number of words in an article, longer submissions may be considered for publication. A combined maximum of 4 total figures and tables is allowed for the print version. Article length does not include the running title, title page, capsule, abstract, or references.

If you wish, you may include expanded discussion of the materials and methods section, or additional figures or tables, as supplemental material. This supplemental material will be published in the online version only, and will be referenced in the print version. Please indicate in your cover letter which sections are intended to be supplemental material. Title any supplemental figures or tables as “Supplemental figure 1,” and so on.

REQUIREMENTS FOR SPECIFIC ARTICLE TYPES

Article structure

Subdivision - unnumbered section

Divide your article into clearly defined sections. Each subsection is given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line. Subsections should be used as much as possible when cross-referencing text: refer to the subsection by heading as opposed to simply 'the text'.

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described. A statement of Institutional Review Board (IRB) status must be included. Similarly, a statement of Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) approval must be provided for research involving animals.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusions

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Essential Title Page Information

- **Running title.** A short version of your title, consisting of 40 characters or less, including spaces.

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

- **Author names and affiliations.** Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- **Corresponding author.** Only one corresponding author may be designated. Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that phone numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address. Contact details must be kept up to date by the corresponding author.**

- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Capsule

A summary of the abstract of 30 words or less, this will be published in the table of contents. It should describe the final conclusion(s) of the paper.

Structured Abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and

analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Required headings are Objective (beginning with a phrase like "To study..."), Design, Setting, Patients/Animals, Intervention(s), Main Outcome Measure(s), Results, and Conclusion.

Keywords

Immediately after the abstract, provide 3-5, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help or writing assistance or proofreading the article, etc.).

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Artwork

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. For further

information on the preparation of electronic artwork, please see <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Figure Captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately on the page of your manuscript file following the reference list. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables should be placed at the end of the manuscript file, following the figure legends or reference list. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules.

References

Citation in text

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef, and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year, and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:<http://open.mendeley.com/use-citation-style/fertility-and-sterility>. When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference style

References follow style of “Uniform Requirements” (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Examples:

Journal article: 10. Fortier KJ, Haney AF III. The pathologic spectrum of utero-tubal junction obstruction. *Obstet Gynecol* 1985;65:93–8.

Journal article—volume with supplement: 10. Friesen H, Tollis G. Use of bromocriptine in the galactorrhea-amenorrhea syndromes: the Canadian Cooperative Study. *Can Endocrinol* 1977;6 Suppl 5:915–20.

Journal article—issue with supplement: 10. Gardos, G, Cole JO. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(Suppl 4):31S–7S.

Journal article—letter: 10. Spargo PM, Manners JM. DDAVP and open heart surgery [letter]. *Anesthesia* 1989;44:363.

Journal article in press: 10. Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in aquatic snake. *Science*. In press.

Books and other monographs: 10. Siegel S. Nonparametric statistics for the behavioural sciences. New York: McGraw-Hill, 1956.

Book, edited: 10. Diener HC, Wilkinson M, eds. Drug-induced headache. New York: Springer-Verlag, 1988.

Book, edition: 10. Zar JH. Biostatistical analysis. 2nd ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1983.

Book, chapter: 10. Coutts JRT. The abnormal luteal phase. In: Jeffcoate SL Jr, Smith GS, eds. The luteal phase. Chichester: John Wiley and Sons, 1985:101–10.

Book, volume: 10. Colton T. Statistics in medicine. Vol. 1. Boston: Little Brown and Co., 1974.

Scientific and technical report: 10. Akutsu T. Total heart replacement device. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No.: NIH-NHLI-69-2185-4.

Thesis or dissertation: 10. Youssef NM. School adjustment of children with congenital heart disease [dissertation]. Pittsburgh (PA): Univ. of Pittsburgh, 1988.

Conference proceedings: 10. Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30–31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

Conference paper: 10. Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, editors. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium; 1984 October 29–31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985:69–78.

Web site: 10. Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. Available at: <http://evernqeust-cgi.org>. Accessed January 9, 2010.

Reference List

References are numbered consecutively, with Arabic numerals, in the order of text citation, including citations in figure legends and tables at first mention in text. **List up to six authors, followed by a comma and et al.** Journal article titles are initial cap/lower case. Use lower case letter after colon in journal article title. Abbreviate journal names according to the current *Index Medicus*. Do not use an ampersand in journal names. Delete issue number in parentheses after volume. Page ranges use only the numbers that change.

Journal abbreviations source

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance

your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. . In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages. Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Data visualization

Include interactive data visualizations in your publication and let your readers interact and engage more closely with your research. Follow the instructions here to find out about available data visualization options and how to include them with your article.

Supplemental data

Elsevier accepts electronic supplemental material to support and enhance your scientific research. Supplemental files offer the author additional possibilities to publish supporting applications, high-resolution images, background datasets, sound clips, and more. Supplemental files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please provide the data in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the

article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at <https://www.elsevier.com/artworkinstructions>.

Research data

This journal encourages you to share data that supports your research publication in an appropriate data repository, and enables you to interlink the data with your published articles. If you are sharing data, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation.

Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the database linking page.

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. Before submitting your article, you can deposit the relevant datasets to *Mendeley Data*. Please include the DOI of the deposited dataset(s) in your main manuscript file. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the Mendeley Data for journals page.

Submission Checklist

The following list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address
- Phone numbers

All necessary files have been uploaded, and contain:

- Keywords
- All figures captions
- All tables (including title, description, footnotes)

- Appropriate completed study-type checklist (i.e., STROBE, STREGA, CONSORT, STARD, PRISMA)
- Statement of Authorship Form
- ICMJE Conflict of Interest Disclosure Form for each author

Further considerations:

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'
 - References are in the correct format for this journal
 - All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa
 - Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web). Provide copies of the permissions for journal records.
 - Color figures are clearly marked as being intended for color reproduction on the Web (free of charge) and in print, or to be reproduced in color on the Web (free of charge) and in black-and-white in print
 - If only color on the Web is required, black-and-white versions of the figures are also supplied for printing purposes
- For any further information please visit our customer support site at <https://service.elsevier.com>