



UNIVERSIDADE
LUSÓFONA

Centro Universitário de Lisboa
Escola de Psicologia e Ciências da Vida
Mestrado em Embriologia e Reprodução Humana

**CORRELAÇÃO DE DIFERENTES FATORES COM A
QUANTIDADE E MATURIDADE OVOCITÁRIA EM
CICLOS DE DOAÇÃO DE ÓVULOS**

**Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do grau de Mestre em
Embriologia e Reprodução Humana, orientada pela Prof^a Doutora Patrícia Carla
Coelho Rodrigues**

DIANA MONTEIRO DOS REIS

2025

Centro Universitário de Lisboa
Escola de Psicologia e Ciências da Vida
Mestrado em Embriologia e Reprodução Humano

**CORRELAÇÃO DE DIFERENTES FATORES COM A
QUANTIDADE E MATURIDADE OVOCITÁRIA EM
CICLOS DE DOAÇÃO DE ÓVULOS**

VERSÃO FINAL

Dissertação defendida em prova pública na Universidade
Lusófona, Centro Universitário de Lisboa no dia 16/01/2025,
perante o júri nomeado pelo Despacho de Nomeação nº1027
de 2024, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Bruno Daniel da Costa Gomes

Arguente: Prof. Doutor Miguel Gallardo Molina

Orientadora: Prof^a Doutora Patrícia Carla Coelho Rodrigues

DIANA MONTEIRO DOS REIS

2024

AGRADECIMENTOS

A conclusão desta dissertação representa o culminar da minha vida académica e de um percurso repleto de aprendizagens e grande crescimento pessoal e profissional. Este trabalho não teria sido possível sem o apoio, incentivo e colaboração de muitas pessoas e instituições, a quem gostaria de expressar a minha mais sincera gratidão.

Em primeiro lugar, agradeço do fundo do coração à minha orientadora, Ana Sousa Ramos, por me ter recebido de braços abertos e me ter feito sentir em casa. Obrigada por todo o carinho, orientação, paciência e incentivo ao longo deste processo. A sua contribuição, conhecimento e dedicação foram fundamentais para mim e para a realização deste trabalho.

À AVA Clinic, por me ter aberto a porta e fornecer as condições necessárias para a realização do meu estágio e deste estudo, garantindo que eu tivesse acesso a todos os recursos e materiais indispensáveis para o desenvolvimento das minhas habilidades. Um agradecimento especial para a equipa do laboratório, João, Ricardo e Carolina, por me acolherem, ajudarem e partilharem o vosso conhecimento e boa disposição. Agradeço também a todos os médicos, enfermeiras e demais profissionais por me proporcionarem um ambiente de trabalho acolhedor, estimulante e colaborativo. Aprendi muito com todos.

Agradeço à professora Patrícia Rodrigues, por coorientar a realização deste trabalho, e estar sempre disponível para ajudar e esclarecer todas as minhas dúvidas.

A todos os professores deste mestrado, que compartilharam os seus conhecimentos e me proporcionaram uma formação sólida e inspiradora.

À minha família, que sempre me apoiou incondicionalmente. À minha mãe por todo o apoio, e por me incentivar a seguir o meu percurso académico mesmo nos momentos mais difíceis.

À minha irmã, pelas palavras de coragem e confiança, e por me apoiar incondicionalmente ao longo de toda a minha vida. Obrigada por não me deixares desistir e me mostrares que era capaz disto e muito mais. Não teria escolhido melhor irmã.

Ao meu tio Carlos, pelas conversas, ideias e por me incentivar a seguir os meus sonhos.

Aos meus amigos, por apoiarem as minhas maiores loucuras.

À minha melhor amiga, Patrícia, por ser um dos pilares da minha vida e por caminhar lado a lado comigo na vida académica e fora dela. Obrigada pelas lições e por seres uma presença constante no meu dia a dia.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização da minha dissertação. Estas contribuições, mesmo que não mencionadas individualmente, foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

A todos, o meu obrigada!

RESUMO

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar possíveis correlações entre a idade, o IMC e a quantidade de gonadotrofinas administradas com a quantidade de ovócitos recolhidos nas estimulações ovárias em ciclos específicos para doação de ovócitos, bem como a sua maturidade. Uma análise mais profunda destas características pode ajudar a otimizar as estimulações ovárias controladas das dadoras de ovócitos e melhorar a qualidade ovocitária, aumentando assim as probabilidades dos casais e mulheres que recorrem a este tipo de tratamento alcançarem e concretizarem os seus projetos familiares, através da gravidez e nascimento duma criança saudável. Para alcançar este objetivo, adotou-se uma abordagem retrospectiva que incidiu sobre uma população de dadoras de ovócitos de um centro de fertilidade e envolveu uma análise estatística posterior. Os resultados obtidos indicam que as idades ideais para ciclos de doação são entre os 18 e os 25 anos, no entanto, mostraram-se inconclusivos em relação aos efeitos do IMC, levantando questões sobre a sua relevância como indicador de constituição corporal. Além disso, comprovou-se que a dose total de gonadotrofinas utilizadas nas estimulações não está diretamente relacionada com a quantidade e maturidade dos ovócitos recuperados. Os fatores em estudo não podem ser considerados como indicadores absolutos para prever os resultados das estimulações ovárias controladas, no entanto, em conjunto e quando combinados com outros fatores, trazem informações importantes sobre o estado de saúde reprodutiva e eficácia das dadoras de ovócitos.

Esta pesquisa contribui para uma compreensão mais aprofundada da potencial interação destes fatores nos ciclos de doação apontado para a necessidade de aprofundar este tema. A dissertação conclui com recomendações para futuras pesquisas e possíveis aplicações práticas dos resultados.

Palavras-Chave: Ovócitos, Índice de Massa Corporal, Idade, Dadoras de ovócitos, Mulher, Ciclos de doação, Estimulação Ovárica Controlada, Embriologia, Reprodução Humana, Gonadotrofinas.

ABSTRACT

This study aims to assess possible correlations between age, BMI, and the dose of gonadotropins administered with the number of oocytes retrieved in controlled ovarian stimulation (COS) cycles for oocyte donation, as well as their maturity. A better understanding of these characteristics can help to improve donor's cycles stimulations, thereby increasing the chances for couples and women undergoing this type of treatment to achieve the desired parental projects, with a pregnancy and healthy child in their arms. To achieve this objective, a retrospective approach was adopted, focusing on a population of oocyte donors from a fertility center and involving subsequent statistical analysis. The results indicate that the ideal ages for donation cycles are between 18 and 25 years. However, the findings were inconclusive regarding the effects of BMI, raising questions about its relevance as an indicator of body constitution. Additionally, it was proven that the total dose of gonadotropins used in stimulations is not directly related to the quantity and maturity of the retrieved oocytes. The factors studied cannot be considered absolute indicators for predicting the outcomes of controlled ovarian stimulations, however, when combined with other factors, they provide important information about the health status and viability of donors.

This research contributes to a deeper understanding of the potential interaction of these factors with egg donation cycles, highlighting the need for further investigation on this topic. The dissertation concludes with recommendations for future research and potential practical applications of the results.

Key Words: Oocytes, Body Mass Index, Age, Oocyte Donors, Women, Donation Cycles, Controlled Ovarian Stimulation, Embryology, Human Reproduction, Gonadotrophins.

Siglas/Abreviaturas

PMA – Procriação Medicamente Assistida

FIV – Fertilização *in Vitro*

ICSI – Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides

ESHRE – Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia

CNPMA – Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

SHO – Síndrome de Hiperestimulação Ovárica

FOP – Falência Ovárica Precoce

IMC – Índice de Massa Corporal

MII – Ovócito em Metáfase II

GV – Vesícula Germinal

Índice

INTRODUÇÃO.....	8
I. Contexto atual das técnicas de Procriação Medicamente Assistida	9
II. Avaliação da Qualidade Ovocitária.....	11
II.I Outros Critérios de Avaliação.....	13
III. Doação de Ovócitos	13
III.I Características das Dadoras	15
IV. Protocolos de Estimulação Ovárica Controlada	18
V. Objetivos	19
METODOLOGIA.....	20
I. Normas	21
II. Amostra	21
III. Índice de Massa Corporal	22
IV. Idade.....	22
V. Protocolos de Estimulação Ovárica Controlada.....	23
VI. Análise Estatística.....	23
VII. Considerações Éticas	24
RESULTADOS	25
DISCUSSÃO.....	30
I. Dose de Gonadotrofinas em Protocolos de EOC	31
II.I Gonadotrofinas e a Idade	31
II.II Gonadotrofinas e o IMC.....	32
II. IMC como indicador do resultado da EOC	34
III. Efeitos da Idade na Estimulação Ovárica Controlada	36
CONCLUSÃO E	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
BIBLIOGRAFIA	41

Índice de Tabelas e Figuras

Figura 1. Ovócitos em diferentes estágios de maturação e com diferentes classificações.....	12
Figura 2. Distribuição das médias de Número de Ovócitos totais recolhidos em função da Faixa Etária das dadoras.....	28
Figura 3. Distribuição das médias de Número de Ovócitos maduros totais recolhidos em função da faixa etária das dadoras.....	29
Tabela 1. Distribuição dos ciclos de doação de acordo com os grupos de classificação.....	22
Tabela 2. Distribuição dos ciclos de doação de acordo com a Faixa Etária das dadoras.....	22
Tabela 3. Coeficientes de Correlação r de Pearson para as variáveis em estudo.....	26
Tabela 4. Diferenças no número de ovócitos e respetiva maturidade recolhidos nas punções ováricas por faixa etária	27

INTRODUÇÃO

I. Contexto atual das técnicas de Procriação Medicamente Assistida

As técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) têm vindo a ser aprimoradas, em resposta à crescente demanda por auxílio médico na superação de questões relacionados à fertilidade. Esses tratamentos representam uma esperança renovada para casais e mulheres que enfrentam dificuldades para alcançar uma gravidez, oferecendo mais possibilidades para a concretização desse sonho (Sharma, Saxena & Singh, 2018).

Dentre as diversas técnicas de PMA, a Fertilização *in vitro* (FIV) destaca-se como uma das mais reconhecidas e eficazes. Esse procedimento abrange todo o ciclo, desde a coleta dos ovócitos até a transferência dos embriões resultantes para o útero da paciente, após a fertilização dos ovócitos com espermatozoides processados (Ginsburg & Racowsky, 2014).

O primeiro tratamento de FIV bem-sucedido em humanos foi realizado em 1978, em Inglaterra, com o nascimento de uma criança saudável de sexo feminino. Consagrando o marco inaugural desta técnica (Steptoe & Edwards, 1978). Desde então, os avanços e desenvolvimentos nas técnicas de PMA têm sido recorrentes, tornando os procedimentos mais seguros e eficientes (Jain & Singh, 2021).

A introdução da Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) foi um dos marcos notáveis nesse percurso, oferecendo uma abordagem mais direta e precisa na fertilização, especialmente em casos de problemas graves na qualidade espermática (O'Neill, Rosenwaks & Palermo, 2018).

Paralelamente, melhorias na estimulação ovárica têm permitido uma colheita mais eficiente de ovócitos, maximizando as chances de sucesso da FIV. A evolução na cultura embrionária e aperfeiçoamentos na criopreservação têm proporcionado opções mais flexíveis, permitindo o armazenamento e utilização de embriões em momentos mais adequados ao ciclo reprodutivo da paciente.

Conforme o relatório de 2021 da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), estima-se que tenham sido realizados em 2017 cerca de 940 503 ciclos de tratamentos, nos 39 países europeus participantes, resultando em 198 215 crianças nascidas, o que representa um aumento de 1,2% face ao ano anterior e de 51,2% em relação à década anterior (Wyns et al., 2021).

Em Portugal, de acordo com os dados enunciados no Relatório de Atividade Desenvolvida pelos Centros de PMA em 2021, publicado pelo Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA) em abril de 2024, foram iniciados 18 465 ciclos de tratamento, distribuídos pelos 27 Centros de PMA em funcionamento, resultando em 3424 crianças nascidas, o que corresponde a 4,1% do total de crianças nascidas em Portugal nesse ano. Destes, 3280 ciclos recorreram a tratamentos com recurso a ovócitos de dadora, correspondendo a 17,8% do total de ciclos realizados, e foram responsáveis pelo nascimento de 831 crianças no mesmo ano (Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida [CNPMA], 2024).

Estes dados estão em conformidade com Wyns et al., (2021) que demonstra o aumento da procura de tratamentos de PMA ao longo dos últimos anos, por diversas questões, nomeadamente o atraso na idade da maternidade.

Embora as técnicas de PMA estejam em constante evolução, as taxas de sucesso num primeiro tratamento ainda são inferiores a 50% (Wyns et al., 2021). A seleção de ovócitos e embriões para o tratamento continua a ser um processo desafiador, mas a diversidade de ferramentas disponíveis sugere uma jornada promissora rumo a melhorias substanciais.

A seleção de ovócitos e embriões para o tratamento continua a ser um processo que, em certa medida, depende da subjetividade do operador, mesmo diante da ampla gama de ferramentas tecnológicas disponíveis, inclusivamente Inteligência Artificial (IA). Essa realidade leva à necessidade de contínuos desenvolvimentos, uma vez que a seleção dessas células é uma variável crucial para o sucesso dos procedimentos (Lemseffer et al., 2022).

Ainda assim, a trajetória ascendente das técnicas de PMA, com ênfase na Fertilização *in vitro* e suas derivações, representa um testemunho do compromisso contínuo com a inovação e aprimoramento na medicina reprodutiva. Esses progressos não apenas oferecem soluções mais eficazes para a infertilidade, mas também reforçam a esperança e a confiança de milhões de pessoas em busca da realização do sonho da parentalidade.

II. Avaliação da Qualidade Ovocitária

A qualidade dos ovócitos é um dos fatores mais determinantes na fertilidade da mulher, exercendo um impacto significativo no sucesso dos tratamentos de reprodução assistida. O vínculo entre ovócitos de alta qualidade e a formação de embriões com maior capacidade de implantação no útero destaca a importância intrínseca dessa variável no processo reprodutivo. O conceito de reserva ovárica engloba não apenas a qualidade dos ovócitos, mas também sua quantidade, formando um indicador abrangente da capacidade reprodutiva feminina (Gardner, Weissman, Howles & Shoham, 2008). Excluindo condições patológicas ou fatores genéticos, o envelhecimento natural da mulher é o principal fator negativo na reserva ovárica. É também um dos principais motivos para mulheres com mais de 35 anos recorrerem a tratamentos de fertilidade (Homer, 2020).

No contexto das técnicas de FIV, a qualidade dos ovócitos assume uma posição central no desfecho do tratamento. A avaliação desta qualidade é realizada com base em critérios morfológicos, possibilitando aos embriologistas clínicos classificar e selecionar as células com maior competência reprodutiva. Em concordância com o descrito na literatura, ovócitos com uma avaliação morfológica superior tendem a originar embriões de qualidade elevada, apresentando uma taxa de implantação mais expressiva (Palay, Fathi, D., & Fathi, R., 2023; Lemseffer, Terret, Campillo & Labrune, 2022).

Apesar de já existirem vários métodos de classificação diferentes, a grande maioria é baseada numa análise morfológica do ovócito que incide na forma, tamanho e integridade geral. Posteriormente, cada constituinte é analisado individualmente, e os resultados combinados para formar uma avaliação geral (Lemseffer et al., 2022).

Os principais constituintes avaliados são o corpo polar, a zona pelúcida, o espaço perivitelino e o citoplasma (Wang & Sun, 2007; Lasienes, Vitkus, Valanciute & Lasys, 2009).

A presença de um corpo polar é o principal indicador da maturação da célula. Além disso, vários estudos demonstraram que a sua integridade, tamanho e forma podem ser utilizados para averiguar a qualidade dos ovócitos. Ovócitos com um corpo polar intacto e uniforme demonstraram taxas de fertilização mais elevadas, em comparação com ovócitos com corpos polares fragmentados e irregulares.

A zona pelúcida é a matriz extracelular que rodeia e protege o ovócito. Normalmente é observada a sua espessura, apesar das investigações publicadas apresentarem resultados alvo de debate. Uma zona pelúcida mais espessa parece estar associada com uma melhor qualidade

ovocitária e melhor desenvolvimento embrionário. Por outro lado, uma zona pelúcida mais fina está relacionada a melhores taxas de fertilização, uma vez que a penetração do espermatozoide na zona pelúcida é facilitada (Guimarães et al., 2021).

O espaço perivitelino é a zona entre a zona pelúcida e a membrana do ovócito. Geralmente são tidos em conta 2 critérios: a espessura e o conteúdo. Esta zona deve ser translúcida, no entanto pode, em alguns casos, apresentar granulação. (Wang et al., 2007; Lasienne et al., 2009)

Por fim, diversos estudos que comparam alterações citoplasmáticas e qualidade ovocitária apresentam resultados controversos. Contudo, a maioria deles aponta a presença de vacúolos, granulação e inclusões como principais critérios de avaliação. (Lemseffer et al., 2022; Loutradis et al., 1999). Todos estes componentes apresentam um grau elevado de variabilidade de célula para célula e de indivíduo para indivíduo, como pode ser observado na Figura 1.

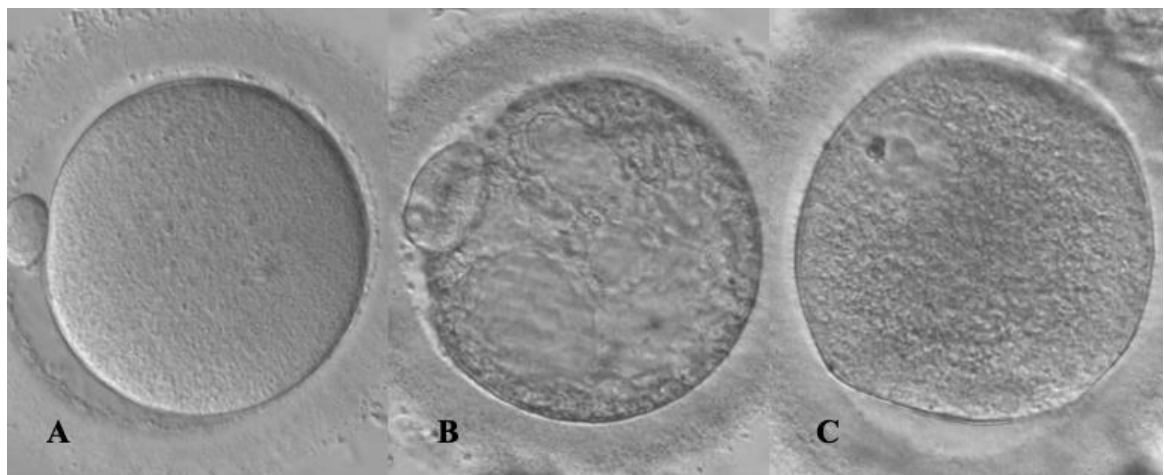


Figura 1: Ovócitos em diferentes estágios de maturação e com diferentes classificações: A- Ovócito em fase MII com citoplasma homogêneo normal e corpo polar bem definido; B – Ovócito em MII com elevado grau de granulação citoplasmática e degeneração, e corpo polar maior que o normal; C – Vesícula Germinal (GV) com a membrana nuclear pouco distinta, portanto possivelmente a desnaturar. Ampliação de 400x (Magli et al., 2012)

Apesar da avaliação individual destes constituintes não ser suficientemente robusta (Guimarães et al., 2021), o seu conjunto fornece importantes informações sobre a qualidade dos ovócitos e na seleção dos mesmos para FIV e ICSI.

II.I Outros Critérios de Avaliação

A morfologia é o critério de avaliação mais utilizado em laboratórios de PMA para aferir a qualidade dos ovócitos. Existem outras metodologias que têm por base, por exemplo, a análise do fluido folicular, dos complexos cumulus-ovócito (COC), de marcadores citoplasmáticos e do fuso meiótico (Lemseffer et al., 2022; Marteil, Richard-Parpailon & Kubiak, 2009). Contudo, estes critérios não são muito utilizados pois, por serem mais invasivos ou necessitarem de exames adicionais, são difíceis de implementar na rotina clínica diária.

III. Doação de Ovócitos

O primeiro caso de doação de ovócitos bem-sucedido ocorreu em 1983, na Austrália. Desde então, este tipo de tratamentos sofreu constantes adaptações, há medida que as técnicas se desenvolviam, emergindo rapidamente como tratamento preferencial para mulheres que enfrentam falência ovárica precoce (FOP) (Trounson, Leeton, Besanko, Wood & Conti, 1983; Buster, 1998).

É agora um dos tratamentos-chave oferecidos pelas clínicas de fertilidade, desempenhando um papel crucial na realização do sonho da parentalidade para muitas pessoas. Inicialmente destinada a mulheres com FOP ou com doenças genéticas hereditárias (Hagman et al., 2013), este tipo de tratamentos expandiu o seu alcance ao longo dos anos. Atualmente, mulheres que enfrentam desafios reprodutivos devido à idade avançada (Sauer, Paulson & Lobo, 1990) ou à baixa resposta ovárica aos tratamentos de estimulação encontram na doação de ovócitos uma alternativa valiosa e eficaz. A flexibilidade dessa abordagem destaca a sua capacidade de atender às diversas necessidades dos pacientes, oferecendo uma solução alternativa de parentalidade, bastante eficaz (Woo & Paulson, 2018).

Atualmente os tratamentos com recurso a doação de ovócitos abrangem um vasto conjunto de indicações, além da falha ovocitária prematura. A constante evolução das técnicas inerentes a este tipo de tratamentos reflete o compromisso contínuo da comunidade médica em oferecer soluções inovadoras para aqueles que procuram superar obstáculos reprodutivos, consolidando o seu papel como uma ferramenta fundamental na busca pela concretização do desejo de ter filhos (Hersberger, 2004; Sauer, 2018).

Na última década, o número de ciclos realizados que recorreram a ovócitos de dadora aumentaram significativamente.

O mais recente relatório da ESHRE reportou a utilização de ovócitos de dadora em 60 521 ciclos de tratamento em 2019. Representam o equivalente a 7,2% dos ciclos realizados no mesmo ano (Smeenk et al., 2023)

De acordo com o Relatório Nacional de Atividade Desenvolvida pelos Centros de PMA de 2021, emitido pelo CNPMA, as taxas de gravidez com sucesso para ciclos ICSI com doação a fresco de ovócitos foram de 13,6% e de 36,8% para ciclos com ovócitos doados congelados (CNPMA, 2024). Nesse ano, as taxas foram inferiores ao descrito em anos anteriores, que geralmente rondam os 50% (CNPMA, 2021; CNPMA, 2022). A explicação prende-se com a pandemia de Covid-19, que levou à alteração de protocolos e estratégias dos tratamentos clínicos. Também houve uma redução das transferências a fresco, o que impactou as taxas de sucesso.

Em Portugal, os tratamentos com doação de ovócitos estão disponíveis para casais heterossexuais, mulheres solteiras e casais de mulheres. Em julho de 2019, o Tribunal Constitucional aprovou, segundo a Lei nº 48/2019, a sexta alteração à Lei nº 32/2006, de 26 de julho, Artigo 15º, que diz respeito ao regime de confidencialidade nas técnicas de PMA (DL 32/2006, Artigo 15º).

Assim, passou a ser aplicada a lei do não-anonimato. Esta lei permite que a criança concebida com recurso a gâmetas de dador, através de tratamentos de PMA, tenha acesso à identidade do dador quando atinge a maioridade, aos 18 anos. Entende-se como identidade do dador apenas a sua identificação civil. Esta informação não pode, em caso algum e sob pena, ser partilhada com terceiros.

Além disso pode, junto dos serviços de saúde competentes, adquirir informações de natureza genética que lhe digam respeito, bem como sobre eventual existência de impedimentos legais a um possível casamento (DL 32/2006, Artigo 15º).

A implementação desta lei em poucos países europeus, tais como a Finlândia, Islândia e Áustria (Calhaz-Jorge et al., 2020), estabeleceu Portugal como um local de destaque para a realização de tratamentos de fertilidade, sendo notório o aumento da procura de tratamentos de PMA por pessoas de diferentes partes do mundo.

III.I Características das Dadoras

O processo de doação de ovócitos é cuidadosamente regulamentado e monitorizado pela autoridade nacional competente, responsável pelo acompanhamento e registo de todas as etapas. No contexto português, esta autoridade é o Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA), assegurando a conformidade dos procedimentos com as leis e padrões éticos estabelecidos (DL nº1/2015, Artigo 2º).

A regulação e os requisitos para doação de ovócitos podem variar significativamente entre os países, destacando a importância de compreender as especificidades locais e as diferenças nas compensações oferecidas (Calhaz-Jorge et al., 2020). Em Portugal, a doação deve ser um processo voluntário, altruísta e solidário, sem fins lucrativos, criando um cenário propício para aqueles que procuram soluções reprodutivas em conformidade com estes padrões éticos. Além disso, está determinado pelo CNPMA, um limite de 4 ciclos de dádiva por mulher (Despacho nº 3192, 2017).

As candidatas a dadoras são submetidas a um processo de avaliação para garantir sua elegibilidade. Devem ter entre 18 e 35 anos e serem saudáveis. O processo inclui uma consulta de aconselhamento psicológico, um exame ginecológico completo, análises sanguíneas e despiste genético. Esta avaliação atesta a segurança das dadoras relativamente a não serem portadoras de doenças genéticas ou infecciosas, cumprindo assim as Diretivas Europeias sobre Tecidos e Células (Diretiva nº 2004/23/EC; Diretiva nº 2006/17/CE). Igualmente, as dadoras recebem informações cruciais sobre sua fertilidade e potencial futuro para engravidar (American Society for Reproductive Medicine [ASRM], 2021; CNPMA, 2020).

Uma vez considerada elegível, a dadora está pronta para iniciar o processo de estimulação ovárica. Este processo, supervisionado por médicos especializados em medicina reprodutiva, visa estimular a produção de múltiplos ovócitos durante um único ciclo menstrual (Gallos et al., 2017). A colaboração próxima entre a equipa médica e a dadora é fundamental para assegurar um procedimento seguro e eficaz (AVA Clinic, 2024; Kirkman-Brown, 2022).

Embora as dadoras selecionadas sejam saudáveis, é importante reconhecer que mesmo dentro dos intervalos ótimos aceitáveis podem existir características individuais que influenciam a qualidade dos ovócitos recolhidos (Purcell & Moley, 2011; Moghadam, Moghadam, Hemadi & Saki, 2021). Essas nuances podem, por sua vez, ter impacto na qualidade embrionária futura (Scheffer et al., 2017).

III.I.I Idade

Como mencionado anteriormente, a seleção de dadoras é restrita a mulheres entre 18 e 35 anos (CNPMA, 2024). A idade é reconhecida na literatura como um fator determinante de risco na fertilidade feminina, dado que a reserva ovárica é limitada e sofre desgaste com o envelhecimento (Cohen, Lindheim & Sauer, 1999; Navot et al., 1991). Assim, mulheres mais velhas tendem a ter mais dificuldades em engravidar, geralmente atribuídas à baixa qualidade ovocitária (Moghadam et al., 2021). No entanto, um estudo recente apontou para uma perspectiva intrigante: mulheres muito jovens, na faixa etária entre 18 e 20 anos, apesar de exibirem uma grande resposta à estimulação ovárica, tendem a apresentar uma qualidade ovocitária inferior ao que seria considerado normal ou ideal (Obradó et al., 2023).

Nesses casos específicos, há indícios de que a quantidade de ovócitos obtidos pode estar inversamente relacionada à sua qualidade. Isso sugere que, embora a estimulação ovárica possa resultar num número substancial de ovócitos, a qualidade intrínseca dessas células pode não ser ideal em mulheres muito jovens (Obradó et al., 2023). No entanto, é crucial destacar que mais estudos são necessários para compreender completamente essa relação complexa e determinar os fatores que influenciam a qualidade dos ovócitos em diferentes faixas etárias (Moghadam et al., 2021).

Investigação contínua nesse campo é fundamental para aprimorar práticas clínicas e protocolos de doação, garantindo não apenas uma resposta quantitativa eficiente, mas também uma qualidade ótima dos ovócitos obtidos (Nikolaou, 2004). O equilíbrio entre quantidade e qualidade é desafiante, e as descobertas futuras podem orientar ajustes nas práticas de seleção de dadoras, contribuindo para o sucesso dos tratamentos PMA.

III.I.II Índice de Massa Corporal (IMC)

A obesidade é um grande problema na sociedade atual, com implicações consideráveis na saúde reprodutiva das mulheres (Basset & Perl, 2004). Além de ser um fator de risco conhecido para a infertilidade, mulheres com excesso de peso que se submetem a técnicas de PMA muitas vezes enfrentam desafios adicionais (Robker, 2008). Em grande parte dos casos, essas mulheres tendem a requerer doses mais elevadas de gonadotrofinas para a estimulação ovárica (Zhou et al., 2020), apresentam uma menor quantidade de ovócitos e taxas reduzidas de fertilização, implantação e sucesso na gravidez (Petersen et al., 2022; Dornelles et al., 2022).

Embora a associação entre obesidade e resultados desfavoráveis nos ciclos de tratamento de PMA seja reconhecida (Amiri & Tehrani, 2020), a literatura ainda não esclarece completamente se esse efeito é manifestado no nível dos ovócitos ou do endométrio (Cardozo, Pavone & Hirshfeld-Cytron, 2011). Estudos em modelos animais evidenciaram que a obesidade pode impactar negativamente a qualidade e o desenvolvimento dos ovócitos e embriões, mesmo após a retirada dessas células do corpo do dador (Igosheva et al., 2010; Luzzo et al., 2012).

O IMC é um dos critérios tido em consideração no processo de seleção das dadoras, como indicador de peso, no entanto, na última década, a comunidade científica tem vindo a levantar questões sobre o rigor deste método, uma vez que não permite distinguir entre massa gorda e massa muscular na composição corporal (Gutin, 2017). O IMC por si só pode classificar incorretamente a saúde metabólica da mulher, que está associada à quantidade e distribuição da massa gorda. Apesar destas contradições, não deixa de ser uma ferramenta útil para apontar determinadas condições, desde que as suas limitações sejam sempre tidas em consideração (Yang, Zhao & Xi, 2016; Shmerling, 2020).

É de notar que, embora as dadoras sejam geralmente seleccionadas com base em critérios de saúde, incluindo o IMC, nem sempre os seus valores estão dentro dos limites considerados normais. Algumas dadoras podem apresentar IMC indicativos de baixo peso ou pré-obesidade. Embora mulheres com obesidade sejam geralmente excluídas, a seleção de dadoras com variações baixas nos valores de IMC é uma prática que ainda não tem um consenso claro na literatura científica (Cardozo et al., 2015).

A questão sobre se alterações menores nos valores de IMC podem ser um fator determinante da qualidade dos ovócitos permanece em aberto. A complexidade dessa relação demanda pesquisas mais aprofundadas para compreender plenamente os impactos específicos do peso nas diferentes fases do processo reprodutivo, desde a estimulação ovárica até a qualidade final dos ovócitos (Hamilton & Maheshwari, 2020). Esses *insights* podem não apenas melhorar os resultados dos tratamentos de PMA, mas também guiar práticas mais informadas na seleção de dadoras, promovendo a saúde reprodutiva ideal.

IV. Protocolos de Estimulação Ovária Controlada

Protocolos de estimulação ovária controlada (EOC) são a base de todos os ciclos de doação de ovócitos. Este é um passo muito importante, no qual os ovários são estimulados de modo a proporcionar o crescimento dos folículos e, consequentemente, o aumento do número de ovócitos recolhidos superior ao que seria normal. A estimulação ovária divide-se por 3 momentos (Gallos et al., 2017; Jungheim, Meyer & Broughton, 2015).

Inicia-se com a estimulação do desenvolvimento de múltiplos folículos através do uso de gonadotrofinas. As gonadotrofinas são hormonas produzidas naturalmente no corpo da mulher. Normalmente, a maioria dos folículos degrada-se nos primeiros dias do ciclo menstrual, à medida que os níveis das hormonas folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH) diminuem. Assim, a fim de permitir que múltiplos folículos continuem a crescer, são administradas gonadotrofinas para manter uma concentração ótima, com o objetivo de suprimir estes declínios (Balasch & Fábregues, 2003).

A dose é escolhida pelo médico com base em fatores como a idade, o IMC, os níveis hormonais, a contagem de folículos antrais, entre outras variáveis (Jungheim et al., 2015).

No tratamento são utilizados agonistas ou antagonistas para controlar o ciclo e garantir que a ovulação ocorra no momento certo. Estes fármacos controlam a quantidade de FSH e LH que o corpo da mulher produz, a fim de impedir a ocorrência de uma ovulação repentina antes dos óvulos estarem num estado de maturidade ideal para serem colhidos. Estes fármacos são administrados por injeção (Gallos et al., 2017).

Por fim, é feita a indução da ovulação 34 a 38 horas antes da colheita dos óvulos. Naturalmente, o corpo da mulher aumenta os níveis de LH, geralmente entre o 10º e o 15º dia do ciclo menstrual, a fim de desencadear a ovulação. No entanto, para que o médico saiba o momento exato do início da ovulação, é dada uma injeção da hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG) para a desencadear, durante a fase final da estimulação (Nardo, Bosch, Lambalk & Gelbaya, 2013).

Ainda que este seja um procedimento bastante seguro, existem sempre riscos a curto prazo, como pequenas hemorragias ou síndrome de hiperestimulação ovária (SHO) – uma condição caracterizada pelo desenvolvimento de demasiados folículos (Tulay & Atilan, 2019). A SHO é normalmente detetada e tratada rapidamente, sendo que em apenas 2% dos casos é necessário hospitalizar as mulheres para receberem um tratamento mais aprofundado. Os riscos a longo prazo foram investigados num estudo que sugere um aumento do risco de menopausa precoce e cancro ovárico (Schneider, Lahl & Kramer, 2017).

A estimulação ovárica controlada é um tratamento medico que está sob constante estudo e desenvolvimento continuo a fim de melhorar a sua performance e diminuir os riscos para as dadoras e pacientes (Jungheim et al., 2015).

V. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar um possível impacto da idade, do IMC e da quantidade de gonadotrofinas administradas na quantidade e maturidade de ovócitos recolhidos nas EOC em ciclos de doação de gâmetas. Uma melhor compreensão destas características pode ajudar a selecionar dadoras com maior potencial, aumentando assim as chances dos casais e mulheres que recorrem a este tipo de tratamento alcançarem os resultados clínicos desejados.

METODOLOGIA

I. Normas

Este é um estudo retrospectivo. Os dados foram coletados na AVA Clinic, Centro de Fertilidade, em Lisboa, a partir do software de ficheiros de pacientes, onde estão armazenados os processos de tratamento das dadoras. Coletaram-se dados referentes a idade, IMC, estimulação hormonal, quantidade e maturidade dos ovócitos recolhidos, correspondentes a cada ciclo de doação.

Para citações, referências bibliográficas e restantes questões estruturais deste estudo foi adotada a Norma APA, 7ª edição.

II. Amostra

A amostra inclui dados de 618 ciclos de doação de ovócitos realizados na AVA Clinic entre 1 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2023.

Escolheu-se como população de estudo dadoras que participaram no programa de doação de ovócitos no período de tempo definido, excluindo tratamentos anteriores. É de referir que estes ciclos correspondem a um número inferior de mulheres, uma vez que cada mulher pode realizar até 4 ciclos de doação.

A amostra apenas inclui as pacientes que após o processo de estimulação produziram, no mínimo, 1 ovócito utilizável. As pacientes cujo ciclo de tratamento foi interrompido por baixa resposta folicular ou outros motivos não foram incluídas.

III. Índice de Massa Corporal

O IMC foi calculado na primeira consulta da dadora, e esse valor tido em conta para o restante processo. Para efeito de estudo, seguiram-se os valores de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS) e dividiram-se os ciclos de doação, como descrito na Tabela 1:

Tabela 1

Distribuição dos ciclos de doação considerados de acordo com os grupos de classificação com valores de referência da OMS

Classificação	IMC (kg/m²)	Nº de Ciclos
Baixo Peso	< 18,5	25
Normal	18,6 – 24,99	491
Pré-obesidade	25 – 29,99	98
Obesidade Grau I	30 – 34,99	4

Aqui não se aplicam os grupos de obesidade Grau II e III (valores acima de 35 unidades), uma vez que, segundo os critérios de seleção de dadoras, estas mulheres são excluídas do programa de doação.

IV. Idade

As idades consideradas foram as registadas na data de início do tratamento de cada dadora. Para melhor visualização dos dados, dividiram-se os ciclos de doação, como descrito na Tabela 2:

Tabela 2

Distribuição dos ciclos de doação considerados de acordo com a Faixa Etária das dadoras

Faixa Etária	Nº de Ciclos
18 – 20	52
21 – 25	232
26 – 29	192
30 – 34	142

V. Protocolos de Estimulação Ovárica Controlada

Os processos de estimulação hormonal das dadoras foram efetuados segundo as instruções de estimulação controlada da AVA Clinic, com recurso a protocolo de antagonista. Os valores utilizados referem-se à quantidade total de gonadotrofinas aplicadas em cada ciclo de doação, somada no final do procedimento, antes do desencadeamento controlado da ovulação. Para efeito de estudo, não foram tidos em consideração as diferenças no total de dias de toma de gonadotrofinas entre dadoras.

VI. Análise Estatística

Os dados recolhidos foram exportados do software da clínica para Excel, onde foi feita uma limpeza inicial, antes de transferir os dados para o programa estatístico SPSS (IBM SPSS Software, 2023).

Para a avaliação das correlações entre as variáveis em estudo foi verificada a normalidade da distribuição de cada variável. Estas correlações gerais entre as variáveis em estudo foram realizadas tendo por base a população total ($N=618$). Pela análise do teste de Kolmogorov-Smirnov, conclui-se que nenhuma das variáveis segue estritamente a distribuição normal. Ainda assim, pela avaliação dos valores de assimetria e curtose, pode observar-se que estes se situam todos entre -2 e 2, o que indica que o desvio ao pressuposto da normalidade não é severo. Posto isto, optou-se por realizar o coeficiente de correlação r de Pearson.

Para comparação das médias do N° de ovócitos e do N° de ovócitos maduros em função da faixa etária, foi avaliada a normalidade das distribuições de cada grupo para cada variável dependente. Pela análise do teste de Kolmogorov-Smirnov (se $n \geq 50$) e Shapiro-Wilk (se $n < 50$), conclui-se que 5 dos 8 grupos não seguem estritamente a distribuição normal. Ainda assim, pela avaliação dos valores de assimetria e curtose, pode observar-se que estes se situam todos entre -2 e 2, o que indica que o desvio ao pressuposto da normalidade não é severo. Posto isto, optou-se pela realização de duas ANOVAS *One-Way* com aplicação do teste de Bonferroni para verificação específica das diferenças encontradas.

De modo a obter resultados estatísticos representativos da população geral em estudo, foi considerado um N=559 para as ANOVAS *One-Way*, uma vez que foram excluídos os dados discrepantes e irregularidades, ou seja, todos os valores que fugiam da normalidade e causavam anomalias nos resultados, afetando negativamente a análise estatística.

VII. Considerações Éticas

Todos os dados foram recolhidos da base de dados da AVA Clinic na qual é atribuído um número de identificação a cada dadora e somente os dados necessários ao estudo foram disponibilizados. Portanto, nenhum dado que possa identificar as dadoras foi revelado, cumprindo assim as orientações de sigilo e confidencialidade de acordo com o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (Regulamento (UE) nº 2016/679).

RESULTADOS

Na Tabela 3 pode-se observar os coeficientes de correlação calculados para as diferentes variáveis em estudo, seguindo a metodologia já mencionada.

Tabela 3

Coefficientes de Correlação r de Pearson para as variáveis em estudo ($N=618$)

Variáveis	Idade	IMC	Nº de ovócitos	Nº de ovócitos maduros	Dose total de gonadotrofinas
Idade	-				
IMC	0,021	-			
Nº de Ovócitos	-0,114*	-0,038	-		
Nº de Ovócitos Maduros	-0,105*	-0,052	0,916**	-	
Dose Total de Gonadotrofinas	0,240**	0,153**	-0,080	-0,050	-

Nota: *= $p<0,01$; **= $p<0,001$

Comparando a idade com as restantes variáveis é possível admitir que o Nº de ovócitos ($r=-0,114^*$) e o Nº de ovócitos maduros ($r=-0,105^*$) apresentam correlações fracas negativas significativas, indicando uma tendência para diminuir com o aumento da idade.

Por outro lado, a Dose Total de Gonadotrofinas apresenta correlações fracas positivas altamente significativas com a idade ($r=0,240^{**}$) e com o IMC ($r=0,153^{**}$), possivelmente apontando para a necessidade do aumento da dose de gonadotrofinas administradas durante o processo de estimulação em mulheres mais velhas e também em mulheres com IMCs mais elevados. Contudo, os resultados são não significativos quando comparados ao Nº de Ovócitos e ao Nº de Ovócitos maduros.

Também, o IMC não apresenta diferenças significativas em relação ao Nº de ovócitos total e ao Nº de ovócitos maduros, provavelmente devido à baixa variabilidade de valores.

Por fim, o Nº de ovócitos total recolhidos exibe uma correlação forte positiva altamente significativa ($r=0,916^{**}$) com o Nº de ovócitos maduros como expectável, indicando que ambas as variáveis estão diretamente relacionadas.

Tabela 4

Diferenças no número de ovócitos e respetiva maturidade recolhidos nas punções ováricas por faixa etária (N=559)

	FE 18-20 (n=49)		FE 21-25 (n=214)		FE 26-29 (n=171)		FE 30-34 (n=125)		F	p
	M	DP	M	DP	M	DP	M	DP	(3, 555)	
Nº de ovócitos	16,33	7,85	15,33	6,34	13,50	4,96	13,66	5,26	5,500	0,001
Nº de ovócitos maturados	13,41	6,80	11,96	5,27	10,55	4,20	10,87	4,41	5,773	0,001

Nota: **FE**= Faixa Etária; **DP**= Desvio Padrão; **M**= Média;

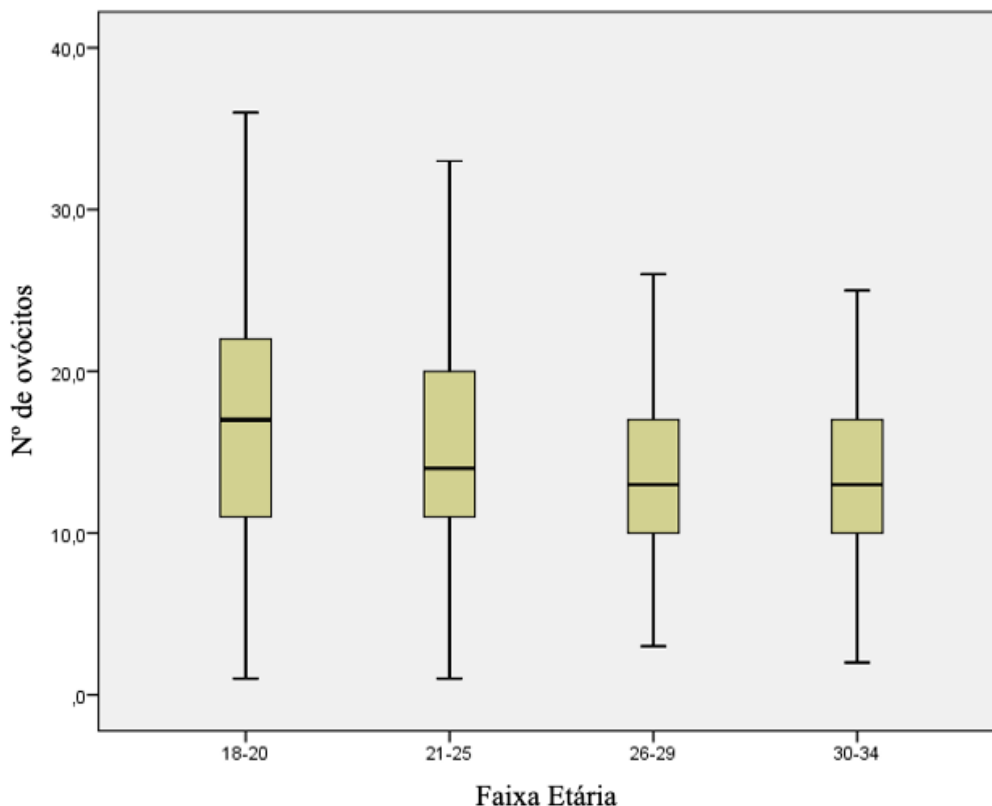
Como se verifica, através de testes paramétricos cujos resultados estão descritos na Tabela 4, existem diferenças estatisticamente significativas entre pelo menos duas Faixas Etárias para ambas as variáveis dependentes, apresentadas quando o valor de p é inferior a 0,05. O teste de Bonferroni, aplicado posteriormente, permitiu aferir as divergências encontradas. Mais especificamente, para o número de ovócitos total ($F(3, 555) = 5,500$; $p = 0,001$), as diferenças verificam-se entre os grupos 18-20 e 26-29 ($p = 0,018$), 21-25 e 26-29 ($p = 0,015$) e, menos significativamente, entre os grupos 18-20 e 30-34 ($p = 0,044$).

Do mesmo modo, para a maturidade dos ovócitos demonstraram-se diferenças entre os grupos 18-20 e 26-29 ($p = 0,002$), 18-20 e 30-34 ($p = 0,015$) e, também, menos significativamente, entre os grupos 21-25 e 26-29 ($p = 0,034$).

Além disso, observa-se uma tendência no padrão da diferença entre as médias, que tendem a diminuir com o aumento da idade, à exceção do último grupo que apresenta um ligeiro aumento não significativo em relação ao grupo anterior.

Figura 2

Distribuição das médias de Número de Ovócitos totais recolhidos em função da Faixa Etária das dadoras



Notas: Gráfico produzido com recurso ao programa estatístico SPSS; $N_{\text{total}} = 559$ ciclos; FE= Faixa Etária; FE 18-20 (n=49); FE 21-25 (n=214); FE 26-29 (n=171); FE 30-34 (n=125);

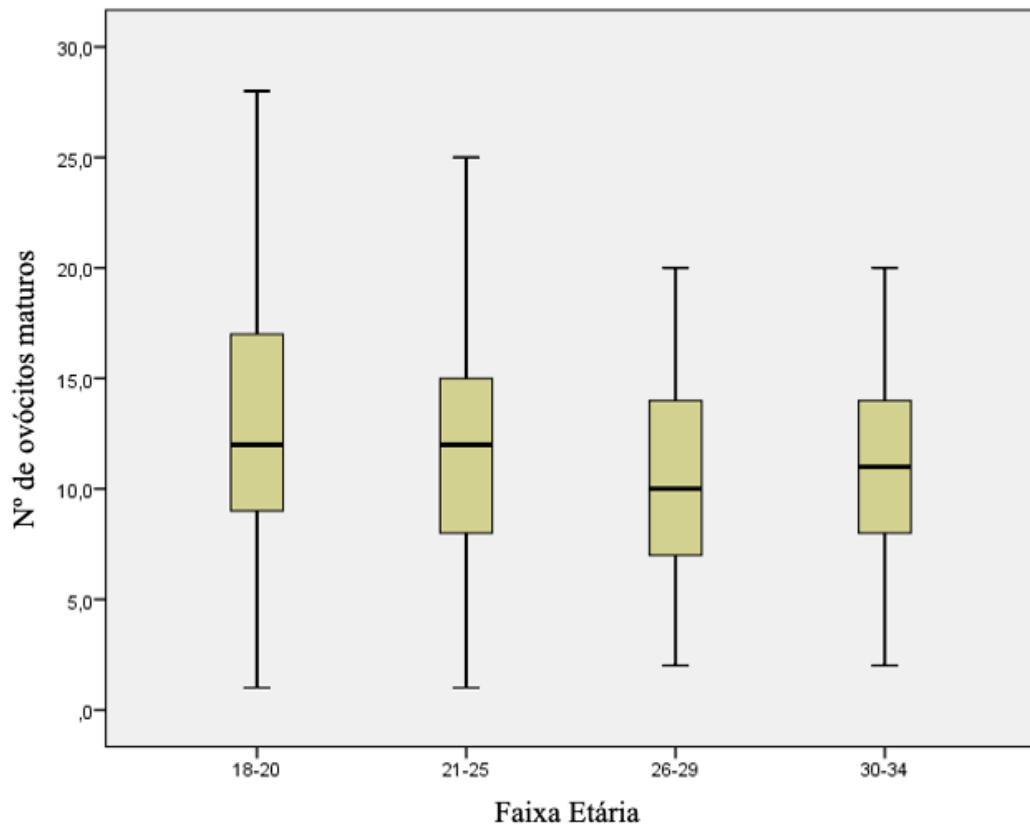
Como se pode verificar, os resultados obtidos para as variáveis dependentes N° de ovócitos totais (Figura 2) e N° de ovócitos maduros (Figura 3) apresentam tendências semelhantes, sendo que ambas as variáveis tendem a diminuir com o aumento da faixa etária. Esta tendência é contrariada pelo grupo da FE 30-34 que expõe um aumento não significativo em relação ao grupo anterior.

Além disso, é possível verificar que os grupos FE 18-20 e FE 21-25 apresentam uma variabilidade de valores médios muito maior que os restantes grupos em ambos os casos, sendo que no Figura 2 os valores variam entre 1 e 36 para a FE 18-20, 1 e 33 para a FE 21-25, 3 e 26 para a FE 26-29 e entre 2 e 25 para a FE 30-34. Do mesmo modo, apesar de inferiores, no Figura 3 os valores variam entre 1 e 28 para a FE 18-20, 1 e 25 para a FE 21-25, 2 e 20 para a FE 26-29 e também para a FE 30-34.

Por fim, verificou-se que o primeiro e quarto grupos apresentam taxas de imaturidades idênticas (19,7% e 19,6%, respetivamente), inferiores às do segundo (21%) e terceiro (23%) grupos.

Figura 3

Distribuição das médias de Número de Ovócitos maduros totais recolhidos em função da faixa etária das dadoras



Notas: Gráfico produzido com recurso ao programa estatístico SPSS; $N_{\text{total}} = 559$ ciclos; FE = Faixa Etária; **FE 18-20** (n=49); **FE 21-25** (n=214); **FE 26-29** (n=171); **FE 30-34** (n=125);

DISCUSSÃO

I. Dose de Gonadotrofinas em Protocolos de EOC

A estimulação ovárica controlada pode resultar em respostas ováricas significativamente variáveis entre mulheres (Prodromidou et al., 2021; Gallos et al., 2017).

Apesar dos nossos resultados não descreverem qualquer correlação entre a resposta ovárica e a dose de gonadotrofinas ($r=-0,080$), de acordo com o descrito na literatura e com os outros resultados obtidos, é possível considerar que estes resultados possam estar corretos. Isto porque, doses mais elevadas de gonadotrofinas estão quase sempre relacionadas a um aumento da idade ou excesso de peso, e por sua vez, respostas ováricas mais positivas estão quase sempre relacionadas a mulheres mais jovens ou com pouca massa gorda (Massarotti et al., 2020).

Assim sendo, a dose de gonadotrofinas na estimulação ovárica nunca estaria diretamente relacionada com a quantidade e qualidade dos ovócitos recuperados, estando sempre dependente da idade das dadoras/pacientes ou outros fatores biológicos.

I.I Gonadotrofinas e a Idade

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 3, foi observada uma correlação fraca positiva altamente significativa ($r=0,240$; $p<0.001$) entre a dose total de gonadotrofinas administradas durante o processo de estimulação ovárica e a idade, apontando para a necessidade de doses mais elevadas em mulheres mais velhas. Esta correlação, apesar de fraca, vai de encontro ao descrito na literatura para mulheres nesta faixa etária (Massarotti et al., 2020), apesar da maioria dos estudos serem aplicados a populações de mulheres com mais de 35 anos e não dadoras de ovócitos (Prodromidou et al., 2021; Massarotti et al., 2020).

Geralmente, mulheres mais velhas (>35 anos) necessitam de doses mais elevadas de gonadotrofinas para atingir uma quantidade proveitosa de ovócitos na estimulação ovárica, quando comparadas a mulheres mais jovens (<35 anos) (Alsafi, 2021).

Um estudo que procurou avaliar diferenças na resposta à estimulação ovárica em comparação às doses de gonadotrofinas em mulheres entre os 21 e 43 anos com níveis de AMH baixos ($\leq 0,9$ ng/mL), concluiu que mulheres mais velhas necessitaram de doses mais elevadas de gonadotrofinas e, mesmo assim, detiveram resultados inferiores a mulheres mais novas, não só em quantidade, mas também em maturidade de ovócitos (Massarotti et al., 2020).

O FSH tem um papel crucial na maturação dos folículos, e a sua concentração tende a aumentar positivamente com a idade. Isto acontece, pois em mulheres mais velhas, a reserva ovárica está reduzida, existindo menos produção de estrogénio e, por relação negativa, mais produção de FSH (Filatov et al., 2017).

Apesar destas diferenças serem mais notórias em mulheres perto da menopausa (>45 anos), elas também existem entre grupos de mulheres mais jovens (<35 anos), demonstrando desde cedo os efeitos da concentração de gonadotrofinas (MacNaughton et al., 1992). Ainda assim, estudos que retratem faixas etárias mais jovens são escassos ou inexistentes, sendo que a maioria recai sob mulheres em idade reprodutiva avançada (Liu et al., 2022).

Esta lacuna na literatura pode ser preenchida por estudos mais aprofundados que incidam sobre os níveis de FSH e AMH em mulheres mais jovens que recorram a processos de estimulação ovária.

Posto isto, a idade parece ser um fator a ter em consideração na prescrição das doses de gonadotrofinas administradas, no entanto, no caso das dadoras, não deve servir como fator determinante, uma vez que a correlação apresentada é fraca e, portanto, pouco relevante em contexto clínico.

I.II Gonadotrofinas e o IMC

Igualmente, também foi observada uma correção positiva fraca altamente significativa ($r=0,153$; $p<0.001$) com o IMC das dadoras. Na literatura os resultados são discordantes quando se comparam grupos com diferentes IMC e as doses de gonadotrofinas administradas. Alguns investigadores demonstram que não há diferenças significativas entre os vários grupos em estudo (Lashen, Ledger, Bernal & Barlow, 1999; Vilarino et al., 2010), enquanto outros afirmam que o grupo com o IMC mais elevado precisa de doses de gonadotrofinas significativamente mais elevada do que o grupo com o IMC normal (Marci et al., 2012; Dechaud et al., 2006).

É importante referir que estes estudos categorizaram o IMC de diferentes formas: 2 dos estudos categorizaram o IMC elevado como $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (Lashen et al., 1999; Dechaud et al., 2006) e outro estudo assumiu o IMC elevado como $\geq 27.9 \text{ kg/m}^2$ (Marci et al., 2012).

Apesar desta incoerência, a maioria da comunidade científica parece concordar que mulheres com excesso de peso precisam de doses mais elevadas de FSH para terem uma EOC eficaz (Dornelles et al., 2022).

Várias teorias apontam para uma resistência à FSH em mulheres com excesso de peso. Esta resistência pode ser causada pelos níveis elevados de leptina, comumente registados em mulheres obesas. A leptina tem um efeito inibitório nas células da granulosa humana e níveis

elevados podem suprimir a habilidade dos folículos produzirem estradiol (Agarwal, Vogel, Weitsman & Magoffin 1999; Butzow et al., 1999; Zachow & Magoffin, 1997).

Também se especula que a baixa resposta do FSH em mulheres com excesso de peso pode estar dependente da sua massa corporal elevada, o que aumenta o volume de distribuição do FSH e também cria diferenças na absorção e funções metabólicas devido ao excesso de massa gorda (Steinkampf, Hammond, Nichols & Slayden, 2003).

Além disso, Souter et al. (2011) concorda que mulheres com obesidade precisam de doses mais elevadas de FSH e que, uma vez que estas doses sejam suficientemente elevadas para ultrapassar o efeito negativo do IMC elevado, a quantidade de folículos recrutados assemelha-se à de mulheres com peso normal. Neste sentido, os nossos resultados apresentaram-se inconclusivos uma vez que as correlações não demonstraram qualquer significância estatística.

Neste estudo, há algumas limitações que devem ser tidas em consideração. Apesar da população em estudo ter um tamanho razoável, os grupos não estavam igualmente distribuídos. Mais ainda, dadoras com valores de IMC muito mais elevadas, eram excluídas do programa da doação da clínica onde foi realizado o estudo. As dadoras com valores de $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ eram cerca de 1/6 da amostra, enquanto as dadoras com valores de IMC normais (18,6 a 24,99 kg/m^2) representavam 2/3 da população. Devido a essa discrepância, não foi possível aplicar cálculos estatísticos mais elaborados que poderiam originar resultados mais concretos. Ainda assim, esta correlação positiva entre a Dose de Gonadotrofinas e o IMC é um importante indicador de que esta pesquisa deve continuar a ser aprofundada de modo a obter resultados que sejam relevantes a nível clínico.

II. IMC como indicador do resultado da EOC

De acordo com os Coeficientes de Correlação de Pearson calculados não foram encontrados valores com significância estatística entre o IMC das dadoras e o desfecho do EOS, tanto em quantidade como em maturidade. À semelhança dos resultados anteriores, ainda existem muitos estudos inconclusivos (Imterat et al., 2019) ou com resultados controversos para este tema. Alguns investigadores admitem o IMC como indicador negativo da quantidade e maturidade dos ovócitos recolhidos (Dornelles et al., 2022; Ghumman & Saxena, 2015).

Os resultados obtidos por Mateu et al. (2021) indicaram que dadoras com défice ou excesso de peso tendem a apresentar piores resultados em comparação com o grupo de dadoras com IMC normal, tanto em quantidade como na maturidade dos ovócitos.

Ainda assim, a maioria dos estudos publicados sobre este tema não apresentam resultados significativos, admitindo que o IMC poderá não ser a melhor escolha para prever o desfecho de procedimentos de estimulação assistida (Peterson et al., 2022; Marci et al., 2012; Souter et al., 2011; Vilarino et al., 2010)

Estes resultados vão contra o senso comum da literatura pois, estando o IMC quase sempre associado a diversos problemas de saúde, incluindo dificuldades na fertilidade (Wilkes & Murdoch, 2019), seria expectável que também assim fosse com os processos de estimulação ovárica.

Neste estudo o IMC foi escolhido como indicador de peso e massa gorda. Contudo, pode não ser o indicador mais adequado, dado que a constituição corporal é bastante variável de individuo para individuo e o IMC não permite diferenciar entre gordura e massa muscular. Christofolini et al. (2019) demonstrou que a circunferência abdominal pode ser utilizada como um indicador mais preciso do que o IMC para prever o resultado da EOC, indo de acordo ao descrito por Ryan e Kahan (2018) sobre a sua importância para uma melhor avaliação do peso e massa gorda. Neste sentido, estudos comparativos entre o uso do IMC e da circunferência abdominal como indicadores da massa gorda e resultados da estimulação ovárica deveriam ser desenvolvidos, de modo a melhorar as práticas em centros reprodução assistida.

Acreditamos que uma das limitações a ter em consideração neste estudo, foi o facto da população em estudo incidir em mulheres dadoras que, por já terem passado por um processo de seleção, quase nunca vão apresentar valores de IMC indicadores de obesidade ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), sendo este um fator de exclusão. Este facto interfere na distribuição da amostra de acordo com

o IMC, como pode ser observado na Tabela 1. Esta baixa variabilidade também foi impeditiva de aplicar testes estatísticos mais aprofundados, uma vez que não seria possível respeitar a normalidade dos dados neste caso. Além disso, a maioria dos estudos já publicados são aplicados a populações de pacientes que recorrem a tratamentos FIV, e não a dadoras, portanto a nossa variabilidade será sempre muito inferior ao descrito na literatura.

Mesmo que tivéssemos obtido resultados significativos, que demonstrassem que mulheres com excesso de peso produzem menos ovócitos, a questão mais importante a refletir é se estes resultados seriam relevantes a nível clínico para os pacientes. Dado que estamos a falar de ciclos de doação, para as dadoras, estes resultados não serão significativos. No entanto, sê-lo-ão para as pacientes que recebem estes ovócitos, já que, um ciclo com mais ovócitos aumenta a probabilidade de obter mais embriões de boa qualidade, aumentando assim as taxas de sucesso do tratamento.

III. Efeitos da Idade na Estimulação Ovária Controlada

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 3, a idade apresentou correlações fracas negativas significativas com a quantidade ($r=-0,114$; $p<0,01$) e maturidade ($r=-0,105$; $p<0,01$) dos ovócitos. Estas correlações apenas serviram como indicativo de uma tendência para a diminuição da quantidade e maturidade dos ovócitos com o aumento da idade, no entanto, não são suficientemente fortes para tirar conclusões.

Quando aplicados testes paramétricos, descritos na Tabela 4, os resultados já apresentam uma significância mais relevante, verificando-se diferenças estatísticas entre pelo menos 2 grupos para cada uma das variáveis dependentes. Para efeito de estudo, a amostra foi dividida em 4 faixas etárias específicas, escolhidas de modo a facilitar a comparação com outros estudos já realizados.

Um estudo recente, apresentado na reunião anual da ESHRE em 2023, aferiu que dadoras com menos de 20 anos têm uma melhor resposta quantitativa á estimulação ovária, mas a qualidade dos ovócitos diminui, em comparação com dadoras com mais de 25 anos. Ainda, segundo este estudo, dadoras com menos de 20 anos apresentam uma taxa significativamente inferior de blastocistos proveitosos, mas qualidade média de embriões semelhante aos de dadoras com mais de 25 anos (Obradó et al., 2023).

Em contraste, no nosso estudo o grupo com menos de 20 anos foi o que apresentou melhores valores médios, em quantidade e maturidade, quando comparado aos outros grupos. Esta discordância entre os 2 estudos pode ser devida ao baixo número de participantes com menos de 20 anos que, apesar de suficiente para a realização da análise estatística, é muito inferior ao dos outros grupos.

Além disso, seria esperado observar disparidades significativas entre o grupo com < 20 anos e a faixa etária dos 30 aos 34 anos, no entanto, apesar de se verificar um resultado positivo, a sua significância é muito reduzida ($p=0,044$), levando-nos a questionar o impacto real dos resultados obtidos.

Por fim, verificou-se que a quantidade e maturidade dos ovócitos recolhidos tende a diminuir com o aumento da faixa etária. Esta tendência vai de acordo ao já descrito na literatura confirmando, mais uma vez, a relação negativa entre a idade e o resultado da estimulação ovária controlada (Alsafi, 2021).

No entanto, os nossos dados também apresentaram uma contradição nesta tendência, pelo grupo com 30 a 34 anos, que expõe um aumento não significativo em relação ao grupo

anterior. Não se conseguiu chegar a uma conclusão concreta sobre a possível razão para este resultado, no entanto, é interessante verificar que os valores médios bem como a variabilidade (Figuras 2 e 3) entre os grupos FE 26-29 e FE 30-34 são muito semelhantes, quando seria esperado uma diminuição mais acentuada como nos grupos anteriores. Assim, é possível teorizar um possível “plateau” nos resultados entre os 26 e 34 anos, sabendo que, após os 35 anos a quantidade e maturidade dos ovócitos recolhidos diminui consideravelmente, sendo esse um dos fatores de exclusão no processo de escolha das dadoras (Wang, Farquhar & Sullivan, 2012), apesar de não ser o principal.

Esta hipótese parece ser suportada pelo facto de, para a quantidade de ovócitos, os 2 grupos mais jovens apresentarem um valor significativamente superior em relação ao grupo dos 26 aos 29 anos ($p=0,018$ e $p=0,015$, respetivamente).

A idade é um fator amplamente estudado e reconhecido na literatura como determinante de risco na fertilidade feminina, dado que a reserva ovárica é limitada e sofre desgaste com o envelhecimento da mulher (Cohen et al., 1999).

Por isso, a diminuição da qualidade ovocitária parece ser uma das principais consequências na fertilidade em mulheres mais velhas (Navot et al., 1994; Navot et al., 1991).

Os nossos resultados, apesar de irem ao encontro do descrito por estes autores, têm uma significância reduzida, provavelmente porque, para prevenir hiperestimulações, as dadoras nunca são estimuladas ao máximo, sendo sempre administrada uma quantidade hormonal adequada e que garanta um bom equilíbrio entre segurança para a dadora e resultado do procedimento. Este é a orientação principal do centro clínico onde foi realizado o estudo, relativamente aos tratamentos de estimulação ovárica. Provavelmente o impacto seria mais notório nas dadoras mais novas, que são quase sempre mais recetivas à estimulação, mas estão também sujeitas a mais risco.

Mesmo com todas as limitações já descritas, o nosso estudo parece confirmar, de modo geral, o descrito por outros autores. Dadoras mais jovens apresentam uma melhor resposta à estimulação ovárica controlada e maior número de ovócitos maduros, o que nos leva a acreditar que entre os 18 e 25 anos são as idades ideais para ciclos de doação. Ainda assim, futuramente seria interessante avaliar uma população com maior percentagem de dadoras com menos de 20 anos, de modo a averiguar com maior precisão se existe uma diminuição significativa da maturidade dos ovócitos nesta faixa etária.

CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através deste trabalho, procurou-se investigar possíveis correlações entre a idade, o IMC e a quantidade de gonadotrofinas administradas no *outcome* de estimulações ováricas controladas, mais concretamente no número e maturidade dos ovócitos, em ciclos de doação, com o objetivo de aprimorar o-protocolo de seleção e estimulação das dadoras. Deste modo, seria expectável identificar as dadoras que apresentem melhor relação entre o número de ovócitos recolhidos e a sua qualidade/maturidade e que, conseqüentemente, darão origem a mais embriões com maior potencial de implantação, aumentando assim as chances dos casais que recorrem a este tipo de tratamento alcançarem uma gravidez saudável. Ao longo dos capítulos, foram apresentadas e discutidas as principais teorias, metodologias e resultados que sustentam essa investigação. Esta conclusão visa retomar os principais pontos abordados, avaliar a consistência das metodologias utilizadas e refletir sobre as contribuições e implicações dos resultados obtidos, bem como identificar possíveis caminhos para pesquisas futuras.

A investigação realizada levanta questões sobre os processos de seleção de dadoras. Primeiramente, a utilização do Coeficiente de Correlação r de Pearson mostrou-se eficaz na obtenção de dados referentes à dose total de gonadotrofinas utilizadas nas estimulações, comprovando que este fator nunca estaria diretamente relacionado com a quantidade e maturidade dos ovócitos recuperados, uma vez que é sempre influenciado por outros fatores, como a idade e a composição corporal.

Em segundo lugar, os nossos resultados mostraram-se inconclusivos em relação aos efeitos do IMC, levantando questões sobre a sua relevância como indicador de constituição corporal, dado que não permite diferenciar entre gordura e massa muscular do indivíduo.

Além disso, a análise do *outcome* das estimulações ováricas em função das faixas etárias permitiu aferir que as idades ideais para ciclos de doação são entre os 18 e os 25 anos, o que corrobora com as hipóteses inicialmente levantadas na introdução, sendo a idade um fator amplamente estudado e determinante de risco na fertilidade feminina.

A consistência metodológica foi um ponto crucial para assegurar a validade e a confiabilidade dos resultados obtidos. A escolha de testes ANOVA *One-Way* mostrou-se adequada, pois permitiu aferir a significância das diferenças entre os valores médios em estudo.

Os resultados alcançados confirmam, em grande parte, os objetivos inicialmente propostos. Os fatores em estudo não podem ser considerados como indicadores absolutos para ajudar a prever os resultados das EOC. No entanto, em conjunto e quando combinados com

outros fatores, trazem informações importantes sobre o estado de saúde reprodutiva e fertilidade das dadoras.

Ainda assim, a falta de estudos recentes que incidam especificamente sobre populações de dadoras torna mais difícil providenciar evidências apropriadas sobre a potencial interação destes fatores com os ciclos de doação apontado para a necessidade de aprofundar este tema.

Uma das principais limitações deste estudo foi o carácter retrospectivo do mesmo, que impossibilitou a recolha de dados, como características específicas dos ovócitos, que possibilitariam a caracterização da qualidade ovocitária.

Futuras pesquisas poderiam focar-se no cruzamento destes dados com a qualidade dos embriões gerados e *outcome* final dos tratamentos de fertilidade, o que poderia contribuir significativamente para a ampliação do conhecimento sobre este tema.

Em síntese, esta dissertação conseguiu atingir os objetivos propostos, oferecendo uma contribuição relevante para o estudo das dadoras de ovócitos e estabelecendo bases sólidas para investigações futuras. Os achados desta pesquisa não só ampliam o entendimento sobre este tema, mas também pavimentam o caminho para novas descobertas, reafirmando a importância contínua de explorar e aprofundar o conhecimento nesta área.

BIBLIOGRAFIA

- Agarwal, S. K., Vogel, K., Weitsman, S. R., & Magoffin, D. A. (1999). Leptin Antagonizes the Insulin-Like Growth Factor-I Augmentation of Steroidogenesis in Granulosa and Theca Cells of the Human Ovary¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(3), 1072–1076.
- Alsafi, W. G. (2021). The Correlation Between Female Age and Ovarian Reserve Biomarkers (FSH-AMH) and Its' Effect on The Response to Controlled Ovarian Hyper-stimulation (COS) and Pregnancy Rate Following Intracytoplasm sperm injection (ICSI). *Eastern Journal of Medicine*, 26(4), 555–560.
- American Society for Reproductive Medicine, & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. (2021). Guidance regarding gamete and embryo donation. *Fertility and Sterility*, 115(6).
- Amiri, M., & Tehrani, F. R. (2020). Potential Adverse Effects of Female and Male Obesity on Fertility: A Narrative Review. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(3).
- AVA Clinic (2024). *Eu Quero Doar Óvulos*. <https://avaclinic.pt/doar-ovulos/>
- Balasch, J., & Fábregues, F. (2003). Pregnancy after administration of high dose recombinant human LH alone to support final stages of follicular maturation in a woman with long-standing hypogonadotrophic hypogonadism. *Reproductive BioMedicine Online*, 6(4), 427–431.
- Bassett, M. T., & Perl, S. (2004). Obesity: the public health challenge of our time. *American Journal of Public Health*, 94(9), 1477.
- Buster, J. E. (1998). Historical Evolution of Oocyte and Embryo Donation as a Treatment for Intractable Infertility. *Springer EBooks*, 1–9.

- Bützow T. L., Moilanen, J. M., Lehtovirta, M., Tuomi, T., Hovatta, O., Sieberg, R., Nilsson, C.-G., & Apter, D. (1999). Serum and Follicular Fluid Leptin during in Vitro Fertilization: Relationship among Leptin Increase, Body Fat Mass, and Reduced Ovarian Response. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(9), 3135–3139.
- Calhaz-Jorge, C., De Geyter, C. H., Kupka, M. S., Wyns, C., Mocanu, E., Motrenko, T., Scaravelli, G., Smeenk, J., Vidakovic, S., & Goossens, V. (2020). Survey on ART and IUI: legislation, regulation, funding and registries in European countries: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction Open*, 2020(1).
- Cardozo, E. R., Karmon, A. E., Gold, J., Petrozza, J. C., & Styer, A. K. (2015). Reproductive outcomes in oocyte donation cycles are associated with donor BMI. *Human Reproduction*, dev298.
- Cardozo, E. R., Pavone, M. E., & Hirshfeld-Cytron, J. (2011). *Metabolic syndrome and oocyte quality*. 22(3), 103–109.
- Christofolini, J., Christofolini, D. M., Zaia, V., Bianco, B., & Barbosa, C. P. (2019). Body fat distribution influences ART outcomes. *Gynecological Endocrinology*, 36(1), 40–43.
- Cohen, M. A., Lindheim, S. R., & Sauer, M. V. (1999). Donor age is paramount to success in oocyte donation *. *Human Reproduction*, 14(11), 2755–2758.
- Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida [CNPMA]. (2020). *Doação de Ovócitos: Consentimento Informado*. Lisboa, CNPMA. <https://www.cnpma.org.pt>
- Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida [CNPMA]. (2021). *Relatório das Atividades Desenvolvidas pelos Centros de PMA em 2018*. Lisboa, CNPMA.

Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida [CNPMA]. (2022). *Relatório das Atividades Desenvolvidas pelos Centros de PMA em 2019*. Lisboa, CNPMA.

Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida [CNPMA]. (2024). *Relatório das Atividades Desenvolvidas pelos Centros de PMA em 2021*. Lisboa, CNPMA.

Dechaud, H., Anahory, T., Reyftmann, L., Loup, V., Hamamah, S., & Hedon, B. (2006). Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 127(1), 88–93.

Decreto de Lei nº 32/2006 de 26 de julho, sexta alteração pela Lei nº48/2019. Procriação Medicamente Assistida (PMA), Diário da República

Despacho nº 3192/2017 de 17 de abril. Condições de que depende a atribuição da devida compensação dos dadores de gâmetas, Diário da República

Decreto de Lei nº1/2015 de 8 de janeiro. Regime jurídico da qualidade e segurança relativa à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento, distribuição e aplicação de tecidos e células de origem humana, transpondo a Diretiva n.º 2012/39/UE, da Comissão, de 26 de novembro de 2012, Diário da República

Diretiva nº 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, relativa ao estabelecimento de normas de qualidade e segurança em relação à dádiva, colheita, análise, processamento, preservação, armazenamento e distribuição de tecidos e células de origem humana, Jornal Oficial da União Europeia

Diretiva nº 2006/17/CE da Comissão, de 8 de fevereiro de 2006, que aplica a Diretiva 2004/23/CE do Parlamento Europeu e do Conselho no que respeita a determinados requisitos técnicos aplicáveis à dádova, colheita e análise de tecidos e células de origem humana, Jornal Oficial da União Europeia

Dornelles, V., Hentschke, M. R., Badalotti, M., Telöken, I. B., Trindade, V. D., Cunegatto, B., Vasconcelos, N., Pinheiro, E., Petracco, A., Padoin, A., & Costa, B. (2022). The impact of body mass index on laboratory, clinical outcomes and treatment costs in assisted reproduction: a retrospective cohort study. *BMC Women's Health*, 22(1).

Filatov, M., Khramova, Y., Parshina, E., Bagaeva, T., & Semenova, M. (2017). Influence of gonadotropins on ovarian follicle growth and development in vivo and in vitro. *Zygote*, 25(3), 235–243.

Gallos, I. D., Eapen, A., Price, M. J., Sunkara, S. K., Macklon, N. S., Bhattacharya, S., Khalaf, Y., Tobias, A., Deeks, J. J., Rajkhowa, M., & Coomarasamy, A. (2017). Controlled ovarian stimulation protocols for assisted reproduction: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Gardner, D. K., Weissman, A., Howles, C. M., & Shoham, Z. (2008). *Textbook of Assisted Reproductive Technologies*. CRC Press.

Ghumman, S., & Saxena, P. (2015). Obesity and Its Impact on Ovarian Stimulation. *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART*, 35–42.

Ginsburg, E. S., & Racowsky, C. (2014). Assisted Reproduction. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 734-773.e12.

Guimarães, R. M. G. C., Ribeiro, L. M., Sasaki, L. P., Nakagawa, H. M., & Cabral, I. O. (2021). Oocyte Morphology and Reproductive Outcomes - Case Report and Literature Review. *JBRA Assisted Reproduction*, 25(3).

- Gutin, I. (2017). In BMI We trust: Reframing the Body Mass Index as a Measure of Health. *Social Theory & Health*, 16(3), 256–271.
- Hagman, A., Loft, A., Wennerholm, U.-B. ., Pinborg, A., Bergh, C., Aittomaki, K., Nygren, K.-G. ., Bente Romundstad, L., Hazekamp, J., & Soderstrom-Anttila, V. (2013). Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study. *Human Reproduction*, 28(6), 1598–1609.
- Hamilton, M., & Maheshwari, A. (2020). Obesity and assisted reproduction. *Obesity and Gynecology*, 97–104.
- Hershberger, P. (2004). Recipients of Oocyte Donation: An Integrative Review. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 33(5), 610–621.
- Homer, H. A. (2020). The Role of Oocyte Quality in Explaining “Unexplained” Infertility. *Seminars in Reproductive Medicine*, 38(01), 021–028.
- IBM. (2023). *SPSS Software*. IBM. <https://www.ibm.com/spss>
- Igosheva, N., Abramov, A. Y., Poston, L., Eckert, J. J., Fleming, T. P., Duchen, M. R., & McConnell, J. (2010). Maternal Diet-Induced Obesity Alters Mitochondrial Activity and Redox Status in Mouse Oocytes and Zygotes. *PLoS ONE*, 5(4), e10074.
- Imterat, M., Agarwal, A., Esteves, S. C., Meyer, J., & Harlev, A. (2019). Impact of Body Mass Index on female fertility and ART outcomes. *Panminerva Medica*, 61(1).
- Jain, M., & Singh, M. (2021). *Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques*. PubMed; StatPearls Publishing.
- Jungheim, E., Meyer, M., & Broughton, D. (2015). Best Practices for Controlled Ovarian Stimulation in In Vitro Fertilization. *Seminars in Reproductive Medicine*, 33(02), 077–082.

- Kirkman-Brown, J., Calhaz-Jorge, C., Dancet, E. A. F., Lundin, K., Martins, M., Tilleman, K., Thorn, P., Vermeulen, N., & Frith, L. (2022). Good practice recommendations for information provision for those involved in reproductive donation by ESHRE Working Group on Reproductive Donation. *Human Reproduction Open*, 2022(1).
- Lashen, H., Ledger, W., Bernal, A. L., & Barlow, D. (1999). Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, 14(3), 712–715.
- Lasiene, K., Vitkus, A., Valanciūte, A., & Lasys, V. (2009). Morphological criteria of oocyte quality. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 45(7), 509–515.
- Lemseffer, Y., Terret, M.-E., Campillo, C., & Labrune, E. (2022). Methods for Assessing Oocyte Quality: A Review of Literature. *Biomedicines*, 10(9), 2184.
- Liu, M., Zhao, X., Peng, Y., Zheng, J., Guo, K., Fan, Y., Jiang, L., Yang, A., Cui, N., Hao, G., & Wang, W. (2022). Outcomes After a Single Ovarian Stimulation Cycle in Women of Advanced Reproductive Age: A Retrospective Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13.
- Loutradis, D., Drakakis, P., Kallianidis, K., Milingos, S., Dendrinis, S., & Michalas, S. (1999). Oocyte morphology correlates with embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*, 72(2), 240–244.
- Luzzo, K. M., Wang, Q., Purcell, S. H., Chi, M., Jimenez, P. T., Grindler, N., Schedl, T., & Moley, K. H. (2012). High Fat Diet Induced Developmental Defects in the Mouse: Oocyte Meiotic Aneuploidy and Fetal Growth Retardation/Brain Defects. *PLoS ONE*, 7(11), e49217.

- MacNaughton, J., Banah, M., McCloud, P., Hee, J., & Burger, H. (1992). Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical Endocrinology*, 36(4), 339–345.
- Magli, M., Jones, G., Lundin, K., Jones, G., Lundin, K., & Van Den Abbeel, E. (2012). Atlas of Human Embryology: from Oocytes to Preimplantation Embryos by ESHRE. *Human Reproduction*, 27.
- Marci, R., Lisi, F., Soave, I., Lo Monte, G., Patella, A., Caserta, D., & Moscarini, M. (2012). Ovarian stimulation in women with high and normal body mass index: GnRH agonist versus GnRH antagonist. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 28(10), 792–795.
- Marteil, G., Richard-Parpaillon, L., & Kubiak, J. Z. (2009). Role of oocyte quality in meiotic maturation and embryonic development. *Reproductive Biology*, 9(3), 203–224.
- Massarotti, C., La Pica, V., Sozzi, F., Scaruffi, P., Remorgida, V., & Anserini, P. (2020). Influence of age on response to controlled ovarian stimulation in women with low levels of serum anti-Müllerian hormone. *Gynecological Endocrinology*, 36(12), 1074–1078.
- Mateu, N. G., Aldekoa, I. M., Llanos, B. A., Cano, I. P., Rodríguez, G. L., Navarro, G. G., Morales, M., & Cantero, M. M. (2021). P-614 BMI effects on oocyte quality in an egg donation program and the relationship with its first stimulation cycle. *Human Reproduction*, 36.
- Moghadam, A. R. E., Moghadam, M. T., Hemadi, M., & Saki, G. (2021). Oocyte Quality and Aging. *JBRA Assisted Reproduction*, 26(1).
- Nardo, L. G., Bosch, E., Lambalk, C. B., & Gelbaya, T. A. (2013). Controlled ovarian hyperstimulation regimens: a review of the available evidence for clinical practice.

Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. *Human Fertility*, 16(3), 144–150.

Navot, D., Bergh, R. A., Williams, M. A., Garrisi, G. J., Guzman, I., Sandler, B., & Grunfeld, L. (1991). Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *The Lancet*, 337(8754), 1375–1377.

Navot, D., Drews, M. R., Bergh, P. A., Guzman, I., Karstaedt, A., Scott, R. T., Garrisi, G. J., & Hofmann, G. E. (1994). Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation*. *Fertility and Sterility*, 61(1), 97–101.

Nikolaou, D. S. (2004). Poor response—oocyte quantity or quality? *Fertility and Sterility*, 81(4), 1161–1162.

O'Neill, C. L., Chow, S., Rosenwaks, Z., & Palermo, G. D. (2018). Development of ICSI. *Reproduction*, 156(1), F51–F58.

Obradó, E. C., Roca-Feliu, M., Pons, M. C., García, S., Polyzos, N. P., & Freour, T. (2023). P-220 “Blame it on my youth”: when very young age appears to be associated with poorer embryo development in oocyte donors. *Human Reproduction*, 38

Palay, P., Fathi, D., & Fathi, R. (2023). Oocyte quality evaluation: a review of engineering approaches toward clinical challenges. *Biology of Reproduction*.

Petersen, C. G., Massaro, F. C., Petersen, B., Vagnini, L., Nicoletti, A., Ricci, J., Zamara, C., Oliani, A. H., Oliveira, J. B. A., Dieamant, F., & Franco, J. G. (2022). O-180 Body mass index (BMI) is not associated with ovarian response to gonadotropin during IVF/ICSI treatment: An evaluation of 4499 IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*, 37.

- Prodromidou, A., Anagnostou, E., Mavrogianni, D., Liokari, E., Dimitroulia, E., Drakakis, P., & Loutradis, D. (2021). Past, Present, and Future of Gonadotropin Use in Controlled Ovarian Stimulation During Assisted Reproductive Techniques. *Cureus*.
- Purcell, S. H., & Moley, K. H. (2011). The impact of obesity on egg quality. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 28(6), 517–524.
- Regulamento (UE) nº 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de abril de 2016, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE (Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados), Jornal Oficial da União Europeia
- Robker, R. L. (2008). Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology*, 15(2), 115–121.
- Ryan, D. H., & Kahan, S. (2018). Guideline Recommendations for Obesity Management. *Medical Clinics of North America*, 102(1), 49–63.
- Sauer, M. V. (2018). Revisiting the early days of oocyte and embryo donation: relevance to contemporary clinical practice. *Fertility and Sterility*, 110(6), 981–987.
- Sauer, M. V., Paulson, R. J., & Lobo, R. A. (1990). A preliminary report on oocyte donation extending reproductive potential to women over 40. *The New England Journal of Medicine*, 323(17), 1157–1160.
- Scheffer, J. Brum., Scheffer, B. Brum., Carvalho, R. F. de, Rodrigues, J., Grynberg, M., & Lozano, D. H. M. (2017). Age as A Predictor of Embryo Quality Regardless of The Quantitative Ovarian Response. *International Journal of Fertility & Sterility*, 11(1).

- Schneider, J., Lahl, J., & Kramer, W. (2017). Long-term breast cancer risk following ovarian stimulation in young egg donors: a call for follow-up, research and informed consent. *Reproductive BioMedicine Online*, 34(5), 480–485.
- Sharma, R. S., Saxena, R., & Singh, R. (2018). Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *The Indian Journal of Medical Research*, 148, S10–S14.
- Shmerling, R. (2020). *How useful is the body mass index (BMI)? - Harvard Health Blog*. Harvard Health Blog. <https://www.health.harvard.edu/blog/how-useful-is-the-body-mass-index-bmi-201603309339>
- Smeenk, J., Wyns, C., Geyter, C., Kupka, M., Bergh, C., Saiz, I. C., Neubourg, D., Řežábek, K., Tandler-Schneider, A., Rugescu, I., Goossens, V., & The European IVF Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). (2023). ART in Europe, 2019: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction*.
- Souter, I., Baltagi, L. M., Kuleta, D., Meeker, J. D., & Petrozza, J. C. (2011). Women, weight, and fertility: The effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1042–1047.
- Steinkampf, M. P., Hammond, K. R., Nichols, J. E., & Slayden, S. H. (2003). Effect of obesity on recombinant follicle-stimulating hormone absorption: subcutaneous versus intramuscular administration. *Fertility and Sterility*, 80(1), 99–102.
- Stephoe, P. C., & Edwards, R. G. (1978). BIRTH AFTER THE REIMPLANTATION OF A HUMAN EMBRYO. *The Lancet*, 312(8085), 366.

- Trounson, A., Leeton, J., Besanko, M., Wood, C., & Conti, A. (1983). Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 286(6368), 835–838.
- Tulay, P., & Atilan, O. (2019). Oocyte donors' awareness on donation procedure and risks: A call for developing guidelines for health tourism in oocyte donation programmes. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 20(4), 236–242.
- Vilarino, F. L., Christofolini, D. M., Rodrigues, D., de Souza, A. M. B., Christofolini, J., Bianco, B., & Barbosa, C. P. (2010). Body mass index and fertility: is there a correlation with human reproduction outcomes? *Gynecological Endocrinology*, 27(4), 232–236.
- Wang, Q., & Sun, Q.-Y. (2007). Evaluation of oocyte quality: morphological, cellular and molecular predictors. *Reproduction, Fertility, and Development*, 19(1), 1–12.
- Wang, Y. A., Farquhar, C., & Sullivan, E. A. (2012). Donor age is a major determinant of success of oocyte donation/recipient program. *Human Reproduction*, 27(1), 118–125.
- Wilkes, S., & Murdoch, A. (2009). Obesity and female fertility: a primary care perspective. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 35(3), 181–185.
- Woo, I., & Paulson, R. J. (2018). Egg and Embryo Donation. *Encyclopedia of Reproduction*, 5, 40–49.
- Wyns, C., Geyter, C., Calhaz-Jorge, C., Kupka, M. S., Motrenko, T., Smeenk, J., Bergh, C., Tandler-Schneider, A., Rugescu, I. A., Vidakovic, S., & Goossens, V. (2021). ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. The European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Human Reproduction Open*, 2021(3).

- Wyns, C., Geyter, C., Calhaz-Jorge, C., Kupka, M. S., Motrenko, T., Smeenk, J., Bergh, C., Tandler-Schneider, A., Rugescu, I. A., Vidakovic, S., & Goossens, V. (2022). ART in Europe, 2018: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction Open*, 2022(3).
- Yang, L., Zhao, M., & Xi, B. (2016). Is BMI accurate to reflect true adiposity? *International Journal of Cardiology*, 220, 883.
- Zachow, R. J., & Magoffin, D. A. (1997). Direct Intraovarian Effects of Leptin: Impairment of the Synergistic Action of Insulin-Like Growth Factor-I on Follicle-Stimulating Hormone-Dependent Estradiol-17 β Production by Rat Ovarian Granulosa Cells*. *Endocrinology*, 138(2), 847–850.
- Zhou, H., Zhang, D., Luo, Z., Yang, A., Cui, N., Hao, G., & Wang, W. (2020). Association between Body Mass Index and Reproductive Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome Receiving IVF/ICSI-ET. *BioMed Research International*, 2020, 1–7.