

Influência da idade na efetivação da reprodução assistida por fertilização in vitro em mulheres acima de 35 anos

Influence of age on the effectiveness of assisted reproduction by in vitro fertilization in women over 35 years old

Recebido: 19/03/2023 | Revisado: 23/03/2023 | Aceitado: 24/03/2023 | Publicado: 31/03/2023

Júlia Luna Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0779-9164>
Centro Universitário Cesmac, Brasil
E-mail: julialuna@live.com

Rodrigo Félix de Oliveira Lúcio

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8740-633X>
Centro Universitário Cesmac, Brasil
E-mail: rodrigofelixmed@gmail.com

Alexya Giovanna Feitosa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7463-1653>
Centro Universitário Cesmac, Brasil
E-mail: agiovannafeitosas@outlook.com

Bruna Queiroz Ferino Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9270-1301>
Centro Universitário Cesmac, Brasil
E-mail: brunafmenezes15@gamil.com

Giovanna Victória da Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5643-888X>
Centro Universitário Cesmac, Brasil
E-mail: giovannavictoria08@hotmail.com

Lycia Beatriz Medeiros Lima Lira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0500-7287>
Centro Universitário Cesmac, Brasil
E-mail: lyciabmedeiros@gmail.com

Marlla Héllen do Nascimento Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4662-1924>
Hospital Agamenon Magalhães, Brasil
E-mail: marllahellen@gmail.com

Resumo

Objetivos: Investigar o sucesso da fertilização in vitro em mulheres acima dos 35 anos, bem como compreender as taxas de falha e seus motivos. **Métodos:** Revisão de literatura, realizado de forma descritiva. Para análise dos dados dos artigos selecionados quanto a efetivação da fertilização in vitro em mulheres acima dos 35 anos, bem como a influência da idade do óvulo. Sendo utilizados os dados colhidos de três estudos de modo qualitativo. **Resultados:** Observou-se que aos 35 anos, aneuploidias acometem 1 bebê a cada 190 nascimentos, sendo essa uma taxa significativa quando comparada com gestações antes dos 35 anos. Além disso, ao longo do estudo foi visto que no determinado grupo de mulheres acima dos 35 anos tem-se 77,7% de chances de complicações ao longo da gravidez, bem como, a taxa de sucesso com óvulo próprio tende a diminuir ao longo dos anos, sendo até os 35 anos o sucesso de 32,2% e acima dos 43 de 5%. Avaliando que a efetivação da FIV nas pacientes acima de 40 anos foi de 9,6%. **Conclusão:** Conclui-se que, através do número de oócitos recuperados, o número de embriões transferidos e as taxas de gravidez, a idade da mulher é um indicador importante da taxa de sucesso da tecnologia de reprodução assistida. Com base nas amostras analisadas, conclui-se que do ponto de vista morfológico não houve diferenças na qualidade embrionária entre mulheres de diferentes idades.

Palavras-chave: Fertilização in vitro; Preservação da fertilidade; Gravidez; Reprodução; Idade materna.

Abstract

Objective: To investigate the success of IVF in women over 35 years of age, as well as to understand failure rates and their reasons. **Methods:** Literature review, carried out in a descriptive way. For data analysis of the selected articles regarding the effectiveness of in vitro fertilization in women over 35 years old, as well as the influence of the age of the ovum. Using the data collected from three studies in a qualitative way. **Results:** It was observed that at 35 years of age, aneuploidies affect 1 baby in every 190 births, which is a significant rate when compared to pregnancies before 35 years of age. In addition, throughout the study, it was seen that in a certain group of women over 35 years of age, there is a 77.7% chance of

complications during pregnancy, as well as the success rate with an ovum of its own tending to decrease over time. of years, being up to 35 years the success of 32.2% and above 43 of 5%. Evaluating that the effectiveness of IVF in patients over 40 years old was 9.6%. Conclusion: It is concluded that, through the number of oocytes retrieved, the number of embryos transferred and the pregnancy rates, the woman's age is an important indicator of the success rate of assisted reproductive technology. Based on the analyzed samples, it is concluded that, from the morphological point of view, there were no differences in embryonic quality between women of different ages.

Keywords: In vitro fertilization; Fertility preservation; Pregnancy; Reproduction; Maternal age.

1. Introdução

No Brasil, a natalidade vem reduzindo com o passar dos anos e, simultaneamente, observamos um aumento considerável no número de nascidos vivos provenientes de mulheres com 35 anos ou mais (Brasil, 2017). Dados do Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) revelam que no ano de 2000, do total de nascidos vivos, 8,6% eram provenientes de gestações tardias, já no ano de 2014, esse número se eleva para 12,2%. Com a prática FIV isso foi facilitado, porém ainda são encontrados desafios, uma vez que o principal fator para a efetivação da reprodução assistida em mulheres prósperas não é a idade materna, mas, principalmente, a idade do óvulo, pois sabe-se da grande influência da idade ovular, mas, principalmente, do risco de desenvolvimento de aneuploidias à medida que a idade do óvulo aumenta, por isso a mulher que deseja engravidar deve ser instruída a fazer o congelamento de óvulos (Ramalho, 2020).

De acordo com um levantamento do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), nos últimos 10 anos, o aumento de gravidez na faixa etária que vai dos 35 aos 39 anos foi de 63%, enquanto a taxa de nascimentos entre mães com até 19 anos caiu 23% no mesmo período. Desse modo, é visto através de estudos que o aumento no número de gestações em idade avançada nos últimos tempos é devido ao desejo da mulher em investir na carreira profissional (De Luca, 2021).

Portanto, é notório o aumento da incidência de gestações em mulheres com idade mais avançada - sendo considerada uma gestação tardia após os 34 anos de idade - devido às mudanças sociais e ao planejamento familiar cada vez mais aparente na sociedade. Nesse contexto, busca-se a incidência dos procedimentos bem sucedidos, sobretudo em mulheres de faixa etária acima dos 34 anos de idade. É nesse intervalo etário que iniciam, geralmente, as dificuldades de engravidar devido à redução da reserva ovariana e da qualidade ovular, mas graças ao avanço da medicina e da assistência médica especializada, isso pode ser contornado, lembrando sempre da presença de desafios ao longo do procedimento.

Nesse ínterim, é importante aprofundar os mecanismos, os aspectos clínicos e as interferências que cercam o processo da fertilização in vitro, bem como o porquê da idade do óvulo impactar na sua efetivação, englobando, principalmente, a faixa etária de mulheres acima dos 35 anos de idade. Logo, urge a importância de uma revisão na literatura nacional e internacional, que reúna artigos, relatos de caso, revisões e ensaios clínicos acerca dos possíveis riscos e benefícios da FIV em mulheres com idade acima dos 35 anos.

A fertilização in vitro (FIV) é o procedimento de união do espermatozóide com o óvulo no laboratório de forma artificial, em que se forma o embrião, o qual posteriormente será transferido e implantado na cavidade uterina, usando, assim, a técnica de reprodução assistida. Sendo esse, um procedimento tecnológico e atual onde todos os processos fisiológicos: maturação folicular, fertilização e desenvolvimento embrionário são obtidos em laboratório, fora do útero, possibilitando, assim, a efetivação de gestações que antes eram vistas como um desafio (Azzolini, C. et al., 2009).

No processo da FIV, inicialmente temos a **estimulação ovariana** com o propósito de induzir o desenvolvimento de um maior número de folículos (que contêm os óvulos) e assim ter um maior número de óvulos disponíveis para a fecundação. Em seguida é realizada a **punção** em laboratório, para a **coleta de óvulos maduros**, simultaneamente, é feita a **coleta do sêmen** para ser feita a **fecundação dos óvulos** por FIV, após isso, é feito o **cultivo dos embriões** e por fim a **transferência**, onde os embriões são inseridos em um cateter e depositados gentilmente no fundo do útero.

A primeira inseminação artificial homóloga que obteve êxito foi no Século XVIII, feita por John Hunter. Em 1875 e 1890 se descobre que a fertilização ocorre com a junção do espermatozóide com o óvulo, dando origem ao feto (Rezende, 2019). A partir daí iniciaram-se os estudos sobre a realização de um possível bebê de proveta. Com o passar do tempo esse estudo foi se aperfeiçoando. No Brasil, o primeiro bebê de proveta foi “Anna Paula Caldeira”. Sua mãe, Ilza Maria, tinha quatro filhos e não podia mais engravidar. Então ela e seu marido procuraram o ginecologista Milton Nakamura, pioneiro da fertilização in vitro no Brasil para poder realizar o desejo. Dessa forma, é evidente que com o desenvolvimento da medicina e da técnica de reprodução assistida, muitas famílias tiveram o prazer de ter seus sonhos realizados (Brum et al., 2009).

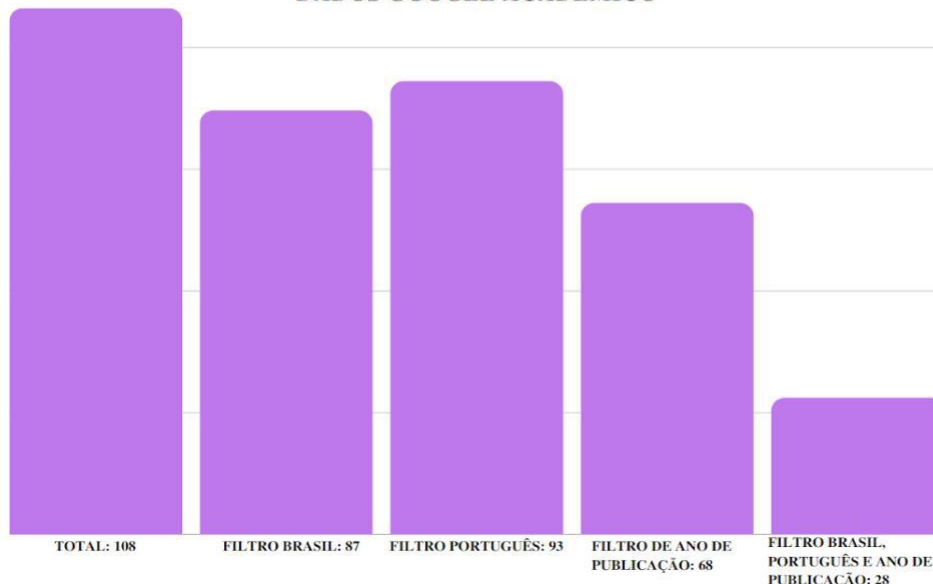
Dentre os objetivos do estudo temos os gerais que consistem em estabelecer os riscos da fertilização in vitro no grupo-alvo, reconhecer os benefícios da Reprodução Assistida, colaborar com a popularização da fertilização in vitro, bem como entender o poder da reprodução assistida sobre a manutenção da fertilidade humana. Já os objetivos específicos foram baseados na investigação do número de abortos pós fertilização in vitro nas mulheres acima de 35 anos, na compreensão dos insucessos da reprodução assistida em mulheres acima dos 35 anos e na especificação de possíveis fatores genéticos e ambientais que podem levar ao insucesso da concepção assistida.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma Revisão de Literatura, de forma descritiva e qualitativa, baseado na reanálise de dados previamente coletados por meio de entrevistas em três estudos já publicados, com o objetivo de trazer uma análise sob nova perspectiva de forma inédita (Bardin & Franco, 2008). Para a análise e seleção dos artigos, os títulos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos foram lidos na íntegra, a fim de excluir os estudos fora do tópico. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos de pesquisas veterinárias, estudos de caso-controle foram excluídos, estudos coorte prospectivo, artigos fora do período de publicação estabelecido, publicações na língua que não portuguesa, artigos repetidos, resumos, resenhas, artigos incompletos e editoriais também não foram selecionadas. Já os artigos incluídos poderiam ser ensaios clínicos, estudos observacionais, estudo de corte transversal retrospectivo. Para produção do presente artigo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dado Scielo e Google Acadêmico, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Fertilização in Vitro; Preservação da fertilidade; Gravidez; Reprodução; Idade materna. Por fim, foram selecionados e analisados 3 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 2009 a 2022, publicados na língua portuguesa e de origem Brasileira. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas: ano de publicação, autor, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. A análise quanto a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, contar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre as atualizações sobre a influência da idade materna na efetivação da reprodução in vitro. Sendo esses estudos aprovados respectivamente pelos Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP (CEP/MIP) sob o parecer nº 261.307/2012 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pérola Byington (Centro de Referência da Saúde da Mulher) e obteve parecer favorável.

Gráfico 1 - Relação de artigos achados com a filtragem durante a pesquisa na base de dados Scielo.

RELAÇÃO DE ARTIGOS COM A FILTRAGEM DURANTE A PESQUISA NA BASE DE DADOS GOOGLE ACADÊMICO



Fonte: Dados da pesquisa.

Conforme o gráfico acima, pode-se exemplificar a análise feita na pesquisa bibliográfica e os filtros utilizados, resultando em 28 artigos, os quais foram criteriosamente examinados. Após isso, baseado nos critérios de inclusão e exclusão anteriormente citados, chega-se ao resultado dos 3 artigos que foram utilizados para fazer a presente revisão de literatura.

Tabela 1 - Apresentação dos Artigos selecionados e incluídos na revisão de literatura.

Apresentação dos artigos incluídos na revisão de literatura

Ano	Título	Critério de inclusão	Autor(s)
2017	Complicações na gestação em mulheres com idade maior ou igual a 35 anos	Estudo transversal retrospectivo	Alves, N., Caminha M., Feitosa, K., Mendes, M.
2009	A idade como fator prognóstico nos ciclos de fertilização in vitro	Estudo transversal retrospectivo	Canha, A., Cavagna, M., Dzik, A., Gomes, L., Juliano, Y., Novo, F., Santos, S.
2014	Número de folículos antrais e o sucesso da fertilização in vitro: uma análise multivariada	Estudo observacional retrospectivo	Diniz, A. L. D., Marcolin, T., Neto, M. B., Perillo, L.C. A., Pessoa, S., Pires, W. P., Silva, G.

Fonte: Dados da pesquisa.

3. Resultados

A lógica desse estudo qualitativo baseia-se na continuidade do trabalho analítico de material coletado previamente e analisado com o intuito de aprofundar a compreensão de determinado tema a ser estudado. Para a presente análise foram

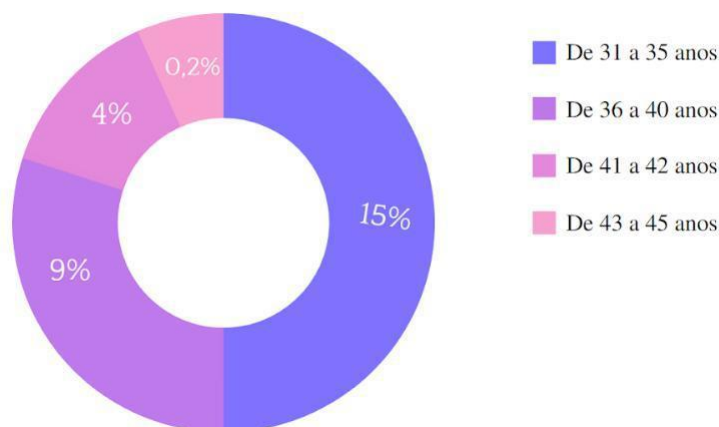
incluídos 193 pacientes submetidas a técnicas de reprodução assistida, entre setembro de 2010 e setembro de 2012, em uma Clínica de Reprodução Humana do Sudeste do Brasil, e no outro, 302 mulheres, com idade variando entre 24 e 46 anos, submetidas ao tratamento com fertilização in vitro (FIV), no período de Maio de 2005 a Julho de 2007 (Dzik et al., 2009). E no outro um Estudo transversal baseado em registro de prontuário das gestantes cujo internamento ocorreu entre janeiro e julho de 2012; totalizando 430 gestantes. Para identificar possíveis fatores associados às complicações na gestação, foi realizada análise univariada utilizando o modelo de regressão de Poisson (Diniz et al., 2004).

Com a diminuição da reserva ovariana conforme o avanço da idade materna, a qualidade dos óvulos gerados pela paciente também apresenta alterações. Por conseguinte, além das chances aumentadas de infertilidade feminina, caso a paciente consiga engravidar, há maiores chances do desenvolvimento de embriões aneuploides.

Estima-se que a formação de embriões aneuploides ocorra em 1 a cada 385 nascimentos das gestações de mulheres de 30 anos; enquanto aos 35 anos, a aneuploidia acomete um bebê a cada 190 nascimentos (Rosa, 2022).

Gráfico 2 - Chances de se obter uma gravidez de forma natural após os 35 anos de idade.

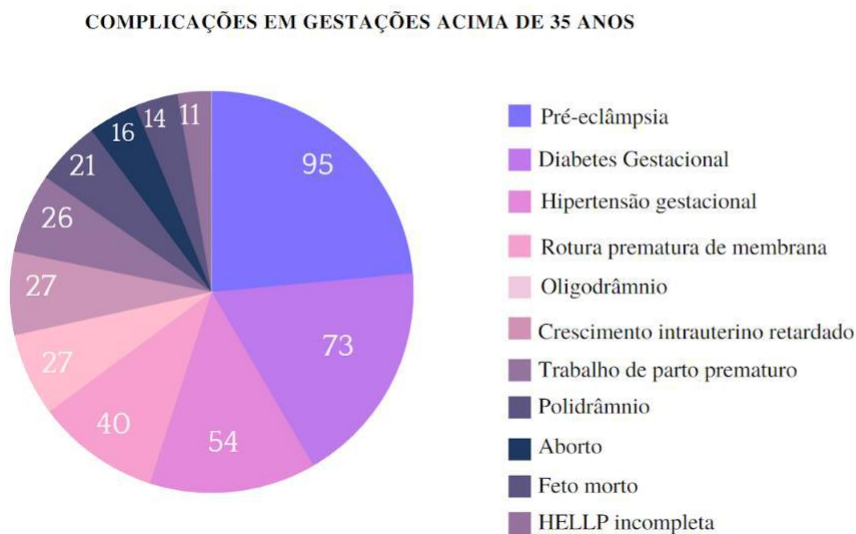
CHANCE DE ENGRAVIDAR APÓS OS 35 ANOS



Fonte: Dados da pesquisa, Disponível em: <https://materprime.com.br/chances-de-engravidar-apos-os-35-anos/>

Ao analisar um terceiro estudo sobre complicações em gestações acima dos 35 anos foi evidenciado que em um grupo de 430 gestantes, cerca de 334 mulheres das 430 apresentaram complicações, resultando em 77,7% (Alves et al., 2017).

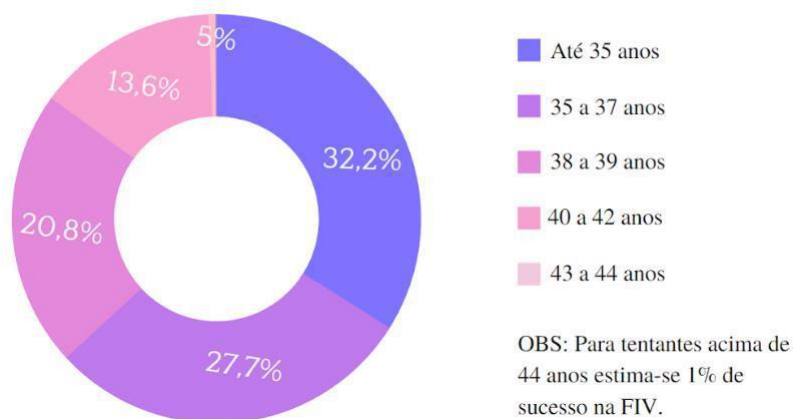
Gráfico 3 - Complicações na gestação de mulheres em idade superior a 35 anos.



Fonte: Dados da pesquisa, em um hospital de referência. Pernambuco, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rngen/a/sv9h8bd75zqgKhgXwfSBmB/?lang=pt>.

Gráfico 4 - Taxa de sucesso da FIV por idade usando o próprio óvulo.

TAXAS DE SUCESSO DA FERTILIZAÇÃO IN VITRO POR IDADE USANDO O PRÓPRIO ÓVULO



Fonte: Dados do levantamento do Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido, Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/262798#due-date-calculator>

Tendo em vista o Gráfico 3, é observável que a taxa de sucesso da reprodução assistida tem uma redução significativa de 14,1%, quando se trata da FIV efetiva em mulheres entre 35 e 37 anos quando comparadas com mulheres acima dos 40 anos (Nordqvist et al., 2022).

Com base nos estudos pesquisados envolvendo 193 mulheres submetidas à técnica de reprodução assistida com a dosagem de FSH inferior a 10 mUI/mL no terceiro dia do ciclo, foi evidenciado que das 163 pacientes que fizeram o teste de gravidez, 58 apresentaram resultado positivo, determinando uma taxa de gestação de 35,6% por ciclo iniciado (Diniz et al., 2004).

Já no segundo estudo apresentado, no grupo de 302 mulheres, acima de 35 anos a média de oócitos formados foi de 7,4 por paciente, reduzindo drasticamente no grupo de pacientes acima dos 40 anos para 1,6 oócitos por paciente. Observando a taxa de fertilização, o grupo de mulheres entre 35 a 39 anos foi de 65,8% e nas pacientes acima de 40 anos foi de 64,6%, sendo, assim, muito semelhante. Com relação às taxas de gravidez por efetivação da reprodução assistida, as pacientes acima de 40 anos foram de 9,6%, resultado significativamente inferior ao grupo de mulheres entre 35 a 39 anos que foi de 27% (Dzik et al., 2004).

4. Discussão

Com o avançar da idade, a fecundidade natural e as taxas de gestação bem sucedida declinam, fator que também é observado em tentativas de reprodução assistida que, em mulheres acima dos 35 anos, não têm sua realização bem sucedida em grande parte dos casos (Dzik et al., 2009). No entanto, enfatiza-se o entendimento de que apenas a idade não indica, necessariamente, a capacidade reprodutiva da mulher. A diminuição da capacidade reprodutiva tem como fator preponderante a qualidade oocitária, que quanto maior a idade do óvulo, mais alta a chance de gerar um embrião aneuploide ou, em muitos casos, uma gravidez inviável. O presente estudo aprova essas informações ao revelar que, apesar de o grupo de pacientes com 40 anos ou mais possuir número significativamente menor de oócitos formados, em relação ao grupo de mulheres de 35-29 anos, a qualidade dos embriões se manteve semelhante à do grupo de menor idade, com taxa de fertilização equiparadas. Apesar disso, em relação às taxas de gravidez, ratificam-se os fatores de maior influência do estudo, que são os resultados expressivamente piores no grupo de mulheres acima de 40 anos de idade, ao confirmar que o envelhecimento reduz a função uterina e o endométrio perde parte de sua capacidade de garantir a efetiva implantação e crescimento embrionário (Dzik et al., 2009).

5. Conclusão

Logo, o presente estudo possibilita afirmar com base na amostra analisada, que, embora a qualidade embrionária do ponto de vista morfológico não seja diferente entre mulheres de diferentes faixas etárias, o número de oócitos coletados, o número de embriões transferidos e as taxas de gravidez confirmam que a idade da mulher é um importante fator preditivo das taxas de sucesso das técnicas de reprodução assistida.

Por essa razão, a FIV deve ser levada em consideração no momento da proposta desse tipo de tratamento para mulheres com mais de 35 anos. Infere-se também que o congelamento do óvulo numa idade inferior ao grupo estudado pode representar em uma maior efetivação da fertilização.

Não obstante, uma série de fatores interferem no sucesso da FIV, na medida em que é necessário uma maior investigação, com amostras mais amplas e estudos mais diversificados para que se possa afirmar de forma contundente a correlação exata, os fatores que mais interferem e possíveis técnicas que poderiam tornar o processo mais eficiente.

É evidente que a idade dos óvulos influenciam na efetivação de uma reprodução assistida, uma vez que o objetivo não é engravidar, mas sim ter o bebê. Por isso, é de extrema importância que os tentantes tenham consciência da necessidade, em muitos casos, do congelamento de óvulos.

Pode-se perceber que no estudo apresentado, a taxa de sucesso não varia apenas com a idade materna, sendo ela, o principal fator, mas existem outros desafios marcados pelos tentantes, já que é um procedimento delicado.

Diante de tudo que foi apresentado, faz-se necessário pesquisar de fato o impacto da reserva ovariana, as consequências da fertilização in vitro, bem como a necessidade de doação de gametas, uma vez que ao longo do estudo apresentado foi perceptível a existência de significativo impacto da reserva ovariana para a possibilitação da gestação, vale a pena também ampliar pesquisas sobre as consequências da reprodução assistida. Por fim, elaborar um campo de análise com

enfoque na repercussão do processo de doação de gametas, o qual muitas vezes se faz essencial devido a diminuição da reserva ovariana.

Referências

- Alves N., Caminha M., Feitosa K., & Mendes M. (2017). Complicações na gestação em mulheres com idade maior ou igual a 35 anos. *Rev Gaúcha Enferm*, 38(4), 2017-0042.
- Azzolini, C., Bortot, D., Lopes, B., Rodrigues, C., Santos, V., & Sacco, S. (2009). Fertilização In Vitro (FIV) - Revisão de literatura. *Revista Eletrônica de Medicina Veterinária*, 7(12), 1-4.
- Bardin, L. (1997). Análise de conteúdo. Lisboa: *Edições 70*.
- Brasil. (2017). Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Nascidos vivos - Brasil Ministério da Saúde. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.d>
- Brum, B., Carmo, M., & Decat, M. (2009). Assisted Reproduction, A little history. *Rev SBPH*, 12(2), 1516-0858.
- Carvalho, B. (2020). A idade da mulher e o risco de doenças genéticas para o bebê. *Vitrum*. <https://brunoramalho.med.br/a-idade-da-mulher-tem-a-ver-com-a-genetica-do-bebe-risco-de-doencas-geneticas/>
- Canha, A., Cavagna, M., Dzik, A., Gomes, L., Juliano, Y., Novo, F., & Santos, S (2009). A idade como fator prognóstico nos ciclos de fertilização in vitro. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 31(5), 230-4.
- Diniz, A. L. D., Marcolin, T., Neto, M. B., Perillo, L.C. A., Pessoa, S., Pires, W. P., & Silva, G. (2014). Número de folículos antrais e o sucesso da fertilização in vitro: uma análise multivariada. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 36(10), 473-479.
- Franco, M. (2008). A análise de conteúdo. Brasília: *Líber Livro*.
- Gonçalves, Z. R. & Monteiro, D. L. M. (2012). Complicações maternas em gestantes com idade avançada. *Rev Fed Bras Soc Ginecol Obstetr*, 40(5), 275-9.
- De Luca, A. (2021). Mulheres engravidam cada vez mais tarde no Brasil, diz IBGE. <https://www.cnnbrasil.com.br/nacional/mulheres-engravidam-cada-vez-mais-tard-e-no-brasil-diz-ibge/>.
- Nascimento, R. (2021). Quais são as taxas de sucesso da Fertilização in Vitro?. *Fercundare*. <https://fecondare.com.br/artigos/taxas-sucesso-fertilizacao-in-vitro/#:~:text=20%2C8%25%2C%20para%20as,com%20mais%20de%2044%20anos>
- Nordqvist, J. (2022). All you need to know about IVF. *Medical News Today*. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/262798#due-date-calculator>.
- Rezende, J. (2019). Fundamentos da Obstetrícia. (14° Ed.). *Guanabara Koogan*.
- Rosa, R. (2022). Chances de engravidar após os 35 anos. *Mater Prime, Clínica de Reprodução Humana*. <https://materprime.com.br/chances-de-engravidar-apos-os-35-anos/>.