

Is there an ideal moment for a woman to cryopreserve her eggs?

Há um momento ideal para uma mulher criopreservar seus oócitos?

Bruno Ramalho de Carvalho¹
Carolina Oliveira Nastro²
Wellington de Paula Martins²

RESUMO

A criopreservação de oócitos é hoje um procedimento cotidiano em clínicas de reprodução humana para preservação da fertilidade por motivos médicos ou pela simples decisão de adiar a maternidade. Felizmente, já se pode dizer com segurança que a chance de gravidez por fertilização *in vitro* de oócitos congelados é praticamente a mesma em relação aos gametas frescos. Da mesma forma, a técnica é igualmente segura para a saúde da prole. Entretanto, mesmo sabendo que a idade é um fator importante para o sucesso da preservação da fertilidade, não se pode apostar em um momento ideal para a criopreservação dos oócitos. Já há estudos conduzidos com a intenção de se definir tal momento, mas ainda restam dúvidas e cabe questionamentos acerca de que se os dados existentes hoje são suficientes para tal definição.

Descritores:

Criopreservação de oócitos;
Preservação da fertilidade;
Oócitos

ABSTRACT

Egg freezing for preservation of fertility is already a routine procedure in centers for assistance in human reproduction, even for medical reasons or for the simple decision to postpone motherhood. Fortunately, one can already safely say that the chance of pregnancy by IVF of frozen eggs is practically the same in relation to fresh eggs. Likewise, the technique is also safe for the health of the offspring. However, even though age is an important success factor for fertility preservation, no one can bet on an ideal time for freezing eggs. Some studies conducted with the intent to define that time are already found in literature, but questions remain and it is up to ask whether data today are sufficient for such a definition.

Keywords:

Oocytes Cryopreservation;
Fertility Preservation; Eggs

1. Clínica Saúde da Mulher, Brasília, DF e Latin America Global Oncofertility Network, Oncofertility Consortium - GENESIS, Brasília, DF, Brasil. **2.** Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Autor correspondente:** Bruno Ramalho de Carvalho. CHSW, Blocos 3/4/5, Sala 210, Centro Clínico Sudoeste, Sudoeste, 70673-416, Brasília, DF, Brasil. ramalho.b@gmail.com. **Data de Submissão:** 24/05/2016. **Data de Aprovação:** 26/07/2016.



Há alguns anos, a criopreservação de oócitos passou a ser um procedimento cotidiano em clínicas de reprodução humana. Hoje, a simples decisão de adiar a maternidade – chamada de motivação social – basta-se como razão para que mulheres, no auge de suas carreiras profissionais ou sem parceiros estáveis, recorram à criopreservação dos seus oócitos com a intenção de preservar a fertilidade.

Nos Estados Unidos da América nota-se queda anual entre 1% e 2% no número de partos entre mulheres com até 29 anos de idade e aumento de até 3% a partir dos 30 anos; em 2013, registraram-se aproximadamente 50 nascimentos/1000 mulheres com idade entre 35 e 39 anos, taxa que não se observava naquele país desde 1963.⁽¹⁾ Da mesma forma, o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC demonstra que, no Brasil, já aumentam as taxas de nascidos vivos entre mulheres com idade entre 30 e 39 anos, em detrimento dos partos entre as mulheres mais jovens.⁽²⁾

A técnica de criopreservação dos oócitos oferece à mulher chances maiores para a maternidade biológica no futuro ao driblar o envelhecimento natural dos ovários, numa tentativa de preservar a capacidade reprodutiva dessas mulheres no momento em que ela é realizada. Felizmente, já se pode dizer com segurança que a chance de gravidez por fertilização *in vitro* de oócitos congelados é praticamente a mesma em relação aos oócitos frescos, com taxas de fertilização e gravidez de 67% e 33%, respectivamente.⁽³⁾

Como elemento tranquilizador, também podemos dizer hoje que a criopreservação dos oócitos não leva a prejuízos aparentes à saúde das crianças concebidas. Embora a literatura aparente carecer de estudos em longo prazo sobre a saúde da prole para qualquer das técnicas de criopreservação existentes, de gametas ou embriões⁽⁴⁾, um levantamento de 936 crianças concebidas pela fertilização *in vitro* de oócitos aquecidos entre 1998 e 2008 não identificou aumento da incidência de doenças congênitas.⁽⁵⁾

Aspectos éticos em relação à criopreservação de oócitos de mulheres saudáveis ou sem qualquer indicação médica têm sido discutidos, principalmente em termos da utilização segura e eficiente da reserva criopreservada.⁽⁶⁾ Entretanto, é de notória significância o fato de que a criopreservação de oócitos realmente contempla a autonomia das

mulheres jovens que priorizam dar prosseguimento à carreira profissional ou outros projetos de vida, aumentando a probabilidade de terem sua descendência biológica no futuro e reduzindo a perspectiva da necessidade de recorrerem aos oócitos de uma doadora quando for chegado o momento da concepção.⁽⁷⁾

É preciso chamar atenção para a linha tênue que separa a oferta séria do serviço da venda de uma ilusão. A atuação ética da medicina reprodutiva implica, invariavelmente, a oferta de realidade aos casais que buscam auxílio, ou seja, a transmissão da noção de que nós não desafiamos a natureza e que, portanto, a criopreservação de oócitos é uma tentativa de preservar a fertilidade, mas jamais será a garantia dos filhos biológicos. À mulher que congela seus oócitos eletivamente ainda resta a etapa da fertilização *in vitro*, que lhe dá, hoje, chances de sucesso em torno de 40% nos melhores cenários.⁽⁸⁾

Cabe dizer que a literatura deixa claro que a chance de gravidez a partir de oócitos criopreservados depende da quantidade e da qualidade dos gametas congelados e que essas relacionam-se diretamente com a idade da mulher. Estima-se que mais do que oito oócitos maduros vitrificados são necessários para que se atinjam os melhores resultados reprodutivos, assim como a idade até 38 anos sinaliza melhor prognóstico.⁽⁹⁾

O estudo de Ubaldi e colaboradores (2010), por sua vez, demonstrou que as taxas cumulativas de gestações em curso depois de um ciclo utilizando oócitos frescos e dois ciclos utilizando oócitos aquecidos foram de 62,5% e 33,3% para mulheres com idade ≤ 34 anos e > 40 anos, respectivamente.⁽¹⁰⁾

Embora a idade seja um fator importante para o sucesso da criopreservação de oócitos, não havia, há até pouco tempo, dados que sugerissem um momento ideal para a criopreservação dos oócitos. Limitava-se a orientação na crença de que a qualidade dos oócitos preservados era tão maior quanto mais cedo se procedesse à criopreservação. E isso continua a ser verdade: as chances de ter um bebê em casa tornam-se menores à medida que avança a idade da mulher antes da criopreservação. Entretanto, assume-se que a criopreservação dos oócitos possa ser um desperdício para mulheres muito jovens, para as quais o tempo de fertilidade ainda é longo.⁽¹¹⁾



Diante do impasse, havia necessidade de buscar informações que norteassem a compreensão da relação custo-benefício de se congelar oócitos em determinada idade.

Recentemente, a partir do cruzamento de fatores biológicos e econômicos, pesquisadores da Universidade da Carolina do Norte, nos Estados Unidos da América, afirmaram ter definido esse momento.⁽¹²⁾ De acordo com o estudo de Mesen e colaboradores (2015), a criopreservação dos oócitos antes dos 34 anos de idade manteria a probabilidade da maternidade biológica maior que 74%.⁽¹²⁾ Contudo, considerando-se aleatoriamente o adiamento da maternidade em 7 anos, a melhor relação custo-benefício foi observada quando os oócitos foram congelados aos 37 anos, com aumento da probabilidade da maternidade aos 44 anos de 22% para 51%.

Muitas críticas cabem ao trabalho mencionado, que aparenta defender um paralogismo. Tome-se como premissa que, ao criopreservar oócitos aos 25 anos, uma determinada mulher teria o desejo de conceber naturalmente aos 32. Como outra premissa, assume-se os mesmos eventos aos 34 e 41 anos de idade. A análise imparcial permite a constatação do raciocínio falho do trabalho ao comparar as intenções de mulheres de criopreservar gametas e conceber espontaneamente em tempos de vida distintos, passíveis da interferência de inúmeros fatores biopsicossociais. Parece óbvio, ainda, o viés existente na definição arbitrária de que a idade de realização do procedimento guarda relação com a idade da escolha do momento de ter um filho.

Em outras palavras, o momento da decisão de ter um filho não deve sofrer interferência da idade em que se procede a criopreservação, sob pena de sustentar um sofisma.

Ainda que o valor da pesquisa aparente notoriedade no meio científico, suas conclusões devem ser consideradas com cautela como diretrizes para a orientação adequada das mulheres que buscam informações sobre a preservação da fertilidade.

Outros estudos fizeram análises semelhantes ao estudo de Mesen e colaboradores, mas com olhar sob a relação financeira entre custo e benefício, e encontraram cenários de importante consideração para a tomada de decisão.

Há alguns anos, dois estudos pretenderam estimar o custo-benefício da criopreservação de oócitos por motivação social.^(13,14) O estudo do norte-americano de Hirschfeld-Cytron e colaboradores (2012) utilizou o cenário hipotético em que uma mulher, tendo criopreservado seus oócitos aos 25 anos de idade, decidiu engravidar aos 40 anos e utilizou os gametas depois de seis meses de tentativas de gravidez espontânea.⁽¹³⁾ Por sua vez, o estudo de van Loendersloot e colaboradores (2011), realizado na Europa, adotou como hipótese a de uma mulher que, tendo preservado os gametas aos 35 anos, optou por utilizá-los aos 40 anos sem tentativas prévias de concepção espontânea.⁽¹⁴⁾

Embora as diferenças de cenários justifiquem diferenças dos achados, os custos adicionais da criopreservação de oócitos por nascido vivo variaram de \$24.600⁽¹⁴⁾ a \$135.520⁽¹⁵⁾, e ambos os autores concordaram que novas incursões seriam necessárias para que uma conclusão mais realista pudesse ser atingida.

Contrariamente, Devine e colaboradores calcularam que a criopreservação de oócitos aos 35 anos de idade para aquelas que pretendem postergar a gravidez até 40 anos, além de aumentar em aproximadamente 20% as chances da maternidade biológica, poderia diminuir os custos por nascido vivo em até cerca de 20 mil dólares se comparada à fertilização *in vitro* de oócitos obtidos naquela idade. Ainda de acordo com o estudo, a criopreservação de oócitos permaneceria financeiramente interessante até a idade de 38 anos.⁽¹⁶⁾

Neste ponto, deve-se ponderar o seguinte: quanto mais jovem uma mulher submete-se ao tratamento para criopreservação de seus oócitos, menor é o custo por óvulo captado, maior é a chance de um óvulo captado resultar em uma gravidez e menor é o risco de doenças na prole – como a trissomia do cromossomo 21, sabidamente associada à idade materna.^(17,18) Entretanto, quanto mais jovem for a mulher, maior é o risco de se realizar o procedimento desnecessariamente, pois longo seria o tempo disponível para engravidar naturalmente. Ainda, quanto mais tempo levar a mulher para decidir utilizar os oócitos criopreservados, maior será o custo financeiro de manutenção.

Sem dúvida nenhuma, temos hoje um novo horizonte para as mulheres de negócios que desejam manter seu potencial para o sucesso reprodutivo depois de atingirem o sucesso profissional. Contudo, ainda faltam na literatura estudos bem desenhados que avaliem o momento de melhor relação entre custo e benefício.

Devemos focar a orientação na segurança de informar sobre a interferência negativa do avanço da idade sobre a qualidade dos oócitos e, conseqüentemente, a chance de concepção biológica. Dessa forma, transmitir-se-á o conceito de que quanto antes se proceder ao tratamento, maiores serão as chances de se obterem oócitos em quantidade e qualidade que permitam estimar chances satisfatórias de concepção.

A prática clínica sugere que a idade ideal para o criopreservação dos oócitos deve estar entre 25 e 35 anos. Os benefícios de se proceder à criopreservação antes dos 25 anos seriam muito pequenos frente aos argumentos já mencionados.

Acima dos 35 anos de idade, é possível inferir que uma proporção considerável de mulheres produziria uma baixa quantidade de oócitos por ciclo terapêutico, o que aumentaria muito os custos para se congelar uma quantidade de oócitos que resultasse em uma boa chance de gravidez, além de maior o risco de problemas para a prole.

REFERÊNCIAS

- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep.* [periódicos na Internet] 2015 [Acesso em 03 abril 2017]; 64(1):1-65. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25603115>.
- DATASUS: Tecnologia da Informação a Serviço do SUS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC [homepage na internet] 2015 [Acesso em 15 abril 2017]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
- Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril.* [periódicos na Internet] 2008[Acesso em 05 abril 2017]; 89(6):1657-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17889865>
- Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren KG et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod.* [periódicos na Internet] 2009; [Acesso em 05 abril 2017]; 24(9):2158-72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458318>
- Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*[periódicos na Internet] 2009[Acesso em 05 abril 2017]; 18(6):769-76. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19490780>
- Dondorp WJ, De Wert GM. Fertility preservation for healthy women: ethical aspects. *Hum Reprod.*[periódicos na Internet] 2009; [Acesso em 06 abril 2017]; 24(8):1779-85. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19386632>
- Cobo A, García-Velasco JA. Why all women should freeze their eggs. *Curr Opin Obstet Gynecol.* [periódicos na Internet] 2016[Acesso em 06 abril 2017]; 28(3):206-10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27031375>
- Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT; Latin American Network of Assisted Reproduction (REDLARA). Assisted reproductive techniques in Latin America: the Latin American Registry, 2013. *JBRA Assist Reprod.* [periódicos na Internet] 2016 [Acesso em 06 abril 2017]; 1:20(2):49-58. doi: 10.5935/1518-0557.20160013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27244761>
- Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod.* [periódicos na Internet] 2012[Acesso em 06 abril 2017]; 27(6):1606-12. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22442248>
- Ubaldi F, Anniballo R, Romano S, Baroni E, Albricci L, Colamaria S et al. Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocyte vitrification and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program. *Hum Reprod.* [periódicos na Internet] 2010[Acesso em 06 abril 2017]; 25(5):1199-205. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185513>
- DeMarco E. How long should a woman wait to freeze her eggs? *Science.* [homepage na internet] 2015 [acesso em 9 março 2016]. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/news/2015/05/how-long-should-woman-wait-freeze-her-eggs>
- Mesen T, Mersereau JE, Kane JB, Steiner AZ. Optimal time for elective egg freezing. *Fertil Steril.* [periódicos na Internet] 2015[Acesso em 07 abril 2017]; 103(6):1551-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881876>
- Hirshfeld-Cytron J, Grobman WA, Milad MP. Fertility preservation for social indications: a cost-based decision analysis. *Fertil Steril.* [periódicos na Internet] 2012[Acesso em 07 abril 2017]; 97(3):665-70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25881876>
- van Loendersloot LL, Moolenaar LM, Mol BW, Repping S, van der Veen F, Goddijn M. Expanding reproductive lifespan: a cost-effectiveness study on oocyte freezing. *Hum Reprod.* [periódicos na Internet] 2011[Acesso em 07 abril 2017]; 26(11):3054-60. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896545>
- Hirshfeld-Cytron J, van Loendersloot LL, Mol BW, Goddijn M, Grobman WA, Moolenaar LM et al. Cost-effective analysis of oocyte cryopreservation: stunning similarities but differences remain. *Hum Reprod.* [periódicos na Internet] 2012[Acesso em 07 abril 2017]; 27(12):3639. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21896545>
- Devine K, Mumford SL, Goldman KN, Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Propst AM et al. Baby budgeting: oocyte cryopreservation in women delaying reproduction can reduce cost per live birth. *Fertil Steril.* [periódicos na Internet] 2015[Acesso em 07 abril 2017]; 103(6):1446-53. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25813281>
- Allen EG, Freeman SB, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary LA, Romitti PA et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet.*[periódicos na Internet] 2009[Acesso em 08 abril 2017]; 125(1):41-52. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19050929>
- Albizua I, Rambo-Martin BL, Allen EG, He W, Amin AS, Sherman SL. Association between telomere length and chromosome 21 nondisjunction in the oocyte. *Hum Genet.* [periódicos na Internet] 2015[Acesso em 08 abril 2017]; 134(11-12):1263-70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26407969>