



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

MEDICINA

DANIELA VENEZA SANTIAGO

**DESFECHOS DE GRAVIDEZ EM MULHERES ACIMA DE 40 ANOS ATRAVÉS DE
FERTILIZAÇÃO IN VITRO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador
2021**

Daniela Veneza Santiago

**DESFECHOS DE GRAVIDEZ EM MULHERES ACIMA DE 40 ANOS ATRAVÉS DE
FERTILIZAÇÃO IN VITRO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Ma. Ana Cláudia Moura Trigo

**Salvador
2021**

Daniela Veneza Santiago

**Desfechos de gravidez em mulheres acima de 40 anos através de fertilização in vitro:
revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Banca Examinadora

Ana Cláudia Moura Trigo – Orientadora
Mestra em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Componente da banca
Titulação/Instituição

Componente da banca
Titulação/Instituição

RESUMO

INTRODUÇÃO: A fertilização *in vitro* (FIV) é um tratamento de infertilidade de alta complexidade que tem contribuído para o aumento das taxas de nascimento em mulheres acima de 35 anos. Contudo, com o aumento da idade materna, a eficácia de técnicas de reprodução assistida diminui, parecendo haver uma idade limite a partir da qual o método FIV não mostra altas taxas de sucesso. **OBJETIVO:** Avaliar evidências de desfechos da gravidez em mulheres com idade ≥ 40 anos que realizaram FIV, através das taxas de gestação clínica confirmada, de nascidos vivos e de perdas gestacionais. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão sistemática guiada pelas orientações da Cochrane e da recomendação PRISMA, utilizando os descritores *female, middle aged, fertilization in vitro/methods, live birth, pregnancy rate e spontaneous abortion* na base de dados MEDLINE/PubMed e pesquisa manual. Foram incluídos estudos que avaliaram os desfechos de gravidez em mulheres com 40 anos ou mais que realizaram ciclos de FIV a fresco utilizando oócitos próprios publicados a partir de 2005, em inglês. Foi utilizado o STROBE como método de avaliação da qualidade dos artigos, sendo incluídos artigos com pontuação superior a 75%. **RESULTADOS:** Dos 14 artigos identificados, 4 foram incluídos na revisão, totalizando uma amostra de 5.843 ciclos de FIV. A taxa geral de gravidez clínica confirmada apresentou tendência decrescente com o aumento da idade materna, variando entre 13,9-18,6% aos 40 anos e 0-7,4% aos 45 anos. Do mesmo modo, a taxa de nascidos vivos por ciclo decaiu de 9,1-13,9% aos 40 anos para 0-2,9% aos 45 anos. Em contraste, a taxa de perda gestacional aumentou progressivamente com o avanço da idade, alcançando resultados superiores a 60% dos ciclos realizados aos 45 anos. **CONCLUSÃO:** Concluiu-se que há um declínio progressivo nas taxas de sucesso por FIV, a cada ano, a partir dos 40 anos de idade, evidenciado através da redução das taxas de gravidez clínica confirmada e de nascidos vivos e do aumento gradual na taxa de perda gestacional com o avanço da idade materna.

Palavras-Chave: Fertilização *in vitro*. Fertilidade. Idade materna. Resultado da gravidez.

ABSTRACT

BACKGROUND: *In vitro* fertilization (IVF) is a high complexity infertility treatment that has contributed to the increase in birth rates in women over 35 years old. However, with increasing maternal age, the effectiveness of assisted reproduction techniques decreases, and there appears to be a limit age beyond which the IVF method does not show high success rates.

OBJECTIVE: To evaluate evidence of pregnancy outcomes in women aged ≥ 40 years who underwent IVF, through rates of confirmed clinical pregnancy, live births and pregnancy losses.

METHODS: This is a systematic review guided by the Cochrane guidelines and the PRISMA recommendation, using the descriptors *female, middle aged, fertilization in vitro/methods, live birth, pregnancy rate* and *spontaneous abortion* in the MEDLINE/PubMed database and manual search. It were included studies that evaluated pregnancy outcomes in women aged 40 years or older who underwent cycles of fresh IVF using their own oocytes, published since 2005, in English. STROBE was used as a method for assessing the quality of articles, and articles with scores greater than 75% were included. **RESULTS:** Of the 14 articles identified, 4 were included in the review, totaling a sample of 5.843 IVF cycles. The overall clinical pregnancy rate showed a decreasing trend with increasing maternal age, varying between 13,9-18,6% at 40 years and 0-7,4% at 45 years. Likewise, the live birth rate per cycle declined from 9,1-13,9% at 40 years of age to 0-2,9% at 45 years of age. In contrast, the pregnancy loss rate increased progressively with advancing age, reaching results in excess of 60% of cycles performed at 45 years of age. **CONCLUSION:** This review demonstrated that there is a progressive decline in IVF success rates, each year, from the age of 40, evidenced by the reduction in the clinical pregnancy rate and live birth rate and by the gradual increase in pregnancy loss rate with advancing of maternal age.

Key Words: *In vitro* fertilization. Fertility. Maternal age. Pregnancy outcome.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVO	8
3	RACIONAL TEÓRICO	9
4	METODOLOGIA DA PESQUISA	13
4.1	Desenho de estudo	13
4.2	Estratégia de busca	13
4.3	Critérios de inclusão e exclusão	13
4.4	Identificação e seleção dos estudos	13
4.5	Extração de dados	14
4.6	Avaliação da qualidade metodológica	14
5	RESULTADOS	15
6	DISCUSSÃO	23
7	CONCLUSÃO	26
	REFERÊNCIAS	27

1 INTRODUÇÃO

A ascensão do mundo moderno trouxe mudanças socioculturais que ressignificaram os padrões de maternidade antes vivenciados, em especial, a ampliação do acesso de mulheres à educação formal e a consolidação feminina no âmbito profissional. A maternidade, então, se tornou uma escolha flexibilizada pelos métodos modernos de contracepção e concepção, resultando no adiamento da gravidez planejada¹. Confirmando essa tendência, no ano de 2018, foram registrados 90.898 nascidos vivos de mães entre 40 e 49 anos em território nacional. No ano anterior, esse número foi de 83.400 nascidos vivos, enquanto em 2016 foi de 76.758 nascidos vivos².

Apesar dos números significativos, a perda progressiva da fertilidade feminina com o avanço da idade materna constitui uma barreira para muitas mulheres que optam por engravidar a partir dos 40 anos. O declínio na fertilidade acontece devido à diminuição da reserva folicular ovariana e à redução da qualidade do oócito, associada ao aumento do número de aneuploidias³⁻⁵. Na tentativa de driblar a deficiência no desempenho reprodutivo, a procura por métodos modernos de contracepção no Brasil está cada vez mais acentuada. Ilustrando essa mudança, o 12º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões (SisEmbrio) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) informa que foram realizados 43.098 ciclos de fertilização *in vitro* (FIV) no ano de 2018⁶. De acordo com o relatório do ano anterior, foram 36.307 ciclos de fertilização de gametas⁷, comprovando um aumento na procura do método. Contudo, com o aumento da idade, a eficácia de técnicas de reprodução assistida diminui, assim como a fecundidade natural^{8,9}.

Além de constituir um importante fator prognóstico na fertilidade, a idade materna ainda influi diretamente nos desfechos das gestações. Considera-se idade materna avançada a partir de 35 anos, dado o risco obstétrico e genético. Alguns estudos concluem que a partir dos 40 anos, os riscos são mais acentuados. A idade materna avançada está associada a um maior risco de diversos desfechos adversos da gestação, entre eles nascimento prematuro, baixo peso ao nascer, aneuploidias, diabetes gestacional, distúrbios hipertensivos, óbito fetal e a uma maior incidência de cesarianas⁹⁻¹¹.

Klipstein *et al.*¹² concluíram que mulheres com 40 anos ou mais constituem o subgrupo que provavelmente precisa de mais aconselhamento informativo e baseado em dados, uma vez que estão no final da vida reprodutiva. A partir dessa idade, a maioria das mulheres possui cada vez menos chances de obter gestações através de oócitos próprios. Atualmente, ainda se debate

em quais idades as tentativas de FIV são razoáveis e viáveis, uma vez que limites superiores para tentativas de FIV foram arbitrariamente escolhidos, geralmente entre 41 e 42 anos, e rigorosamente aplicados por anos¹². Contudo, estudos mais recentes já constataram que, apesar do baixo prognóstico, a FIV não é fútil em mulheres com 45 anos de idade com bons preditores⁴. Nesse sentido, essa revisão de artigos propõe analisar as evidências de desfechos da gravidez em mulheres com idade ≥ 40 anos que realizaram ciclos de FIV a fresco utilizando oócitos próprios, a fim de levantar dados que auxiliem na escolha consciente e eficaz de métodos reprodutivos nessa população. Serão analisados os desfechos primários do ciclo de FIV, sendo eles: gestações clínicas confirmadas, nascidos vivos e perdas gestacionais.

2 OBJETIVO

Avaliar as evidências quanto às taxas de gestação clínica confirmada, de nascidos vivos e de perdas gestacionais em mulheres com 40 anos ou mais de idade que realizaram fertilização *in vitro* com oócitos autólogos.

3 RACIONAL TEÓRICO

O desempenho reprodutivo das mulheres está diminuindo com a idade em decorrência de fatores intrínsecos e extrínsecos, como estilo de vida, estresse oxidativo e/ou desreguladores endócrinos, afetando a capacidade de mulheres em idade avançada em conceber naturalmente⁹. Nesse sentido, o uso de técnicas de reprodução assistida (TRAs) tem contribuído para o aumento das taxas de nascimento em mulheres acima de 35 anos, entres elas, a fertilização *in vitro* (FIV)¹¹. A FIV é um tratamento de infertilidade de alta complexidade, no qual os gametas (óvulos e espermatozoides) são manipulados e unidos a fim de formar embriões, ou seja, trata-se de uma fertilização em laboratório¹³.

Pacientes em reprodução assistida com idade avançada demonstram graus mais altos de resistência ovariana à administração de hormônios tróficos, taxas de gravidez diminuídas, altas taxas de perda gestacional, taxas de parto prematuro aumentadas, maior risco de baixo peso do feto ao nascer e taxas de anomalias genéticas perinatais mais altas em comparação com populações de pacientes mais jovens^{3,11}. Serour *et al.*¹⁴ concluíram que a idade materna é o fator mais importante na determinação das taxas de sucesso na gravidez, tanto na concepção natural, como após TRAs. O impacto negativo do aumento da idade materna na taxa de sucesso da FIV deve-se principalmente a uma redução na quantidade e na qualidade dos oócitos coletados^{8,9}. O declínio da qualidade é representado por um aumento da aneuploidia dos oócitos restantes, sendo essa a principal contribuinte para a diminuição da implantação e para o aumento das perdas gestacionais em mulheres com 40 anos ou mais. O impacto das aneuploidias ainda é intensificado em gestações acima dos 44 anos^{4,12}.

Embora as TRAs possam superar o declínio na fertilidade feminina até certo ponto, parece haver uma idade limite, a partir da qual nenhuma gravidez ocorrerá através de oócitos próprios¹². Nesse sentido, as taxas de gravidez clínica confirmada sofrem declínio com o avanço da idade materna. Klipstein *et al.*¹² relataram uma taxa geral de gravidez clínica confirmada por ultrassonografia de 14,8%, sendo a taxa de gravidez confirmada por ultrassonografia de 18,6% no grupo de mulheres com 40 anos e de 5,8% no grupo de 45 anos. Não foram confirmadas gestações em mulheres com 46 anos ou mais. Um estudo posterior encontrou uma taxa de gravidez geral de 7,3% por ciclo de FIV iniciado, sendo 13,9% no grupo de mulheres de 40 anos e 2,8% no grupo de 45 anos¹⁵. Lass *et al.*¹⁶ encontraram uma taxa de gravidez de 11,3% em mulheres com 40 anos ou mais, significativamente menor do que a taxa de 28,2% encontrada no grupo controle composto por mulheres com menos de 40 anos.

A taxa de nascidos vivos também sofre redução importante com o avanço da idade materna. No estudo de Klipstein *et al.*¹² foi encontrada uma taxa geral de nascidos vivos por ciclo de FIV iniciado de 10,6% para mulheres entre 40 e 43 anos de idade. Já no grupo de mulheres que iniciaram as TRAs a partir dos 44 anos, essa taxa foi de 2,3%. Apenas um nascimento ocorreu entre as mulheres que realizaram FIV aos 45 anos, e nenhuma ocorreu após essa idade. Gunnala *et al.*⁴ avaliaram 1078 ciclos autólogos de FIV em mulheres com 45 anos ou mais, e a taxa de nascidos vivos por transferência de embrião encontrada foi de 3,4%. Dos 21 nascidos vivos relatados no estudo, 20 foram em mulheres com 45 anos e apenas um nasceu de uma mulher de 46 anos.

A baixa taxa de nascidos vivos em mulheres a partir de 40 anos se deve, em grande parte, ao impacto das perdas gestacionais. Klipstein *et al.*¹² observaram uma taxa global de perda gestacional de 32,6% aos 40 anos ou mais considerando a gravidez confirmada por ultrassonografia como ponto de partida. As taxas gerais de perda aumentaram com o incremento de 1 ano na idade materna, atingindo mais de 70% aos 44 anos. Desse modo, concluiu-se que mulheres mais velhas são mais propensas a sofrerem perdas gestacionais após a documentação de atividade cardíaca fetal.

Serour *et al.*¹⁴ avaliaram ciclos de FIV ou ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides) em mulheres com 40 anos ou mais e constataram uma taxa geral de perda gestacional de 44,8% e ainda que a perda gestacional aumentou com o avanço da idade materna, atingindo 75% aos 44 anos de idade. A taxa de aborto espontâneo encontrada no estudo foi de 20% em gestações múltiplas e de 49% nas gestações únicas. Nesse sentido, concluiu-se que gestações após ciclos com muitos embriões disponíveis para transferência são mais propensos a entregar nascidos vivos quando comparados a gestações únicas. O embrião adicional atua como reserva, protegendo contra a perda gestacional total e aumentando a probabilidade de que ao menos um embrião sobreviva¹².

Quanto maior o número de embriões transferidos, mais alta é a chance de gravidez e subsequente parto. Desse modo, as tentativas de maximizar a chance de gravidez em mulheres mais velhas focam em gerar o maior número de embriões para transferência¹². No entanto, a transferência de um maior número de embriões não consiste em uma preocupação em relação a uma gravidez múltipla, uma vez que estudos relatam que gestações multifetais não são comuns em mulheres com 40 anos ou mais. A partir dos 42 anos, as gestações não-únicas parecem estar limitadas a gêmeos, independentemente do número de embriões transferidos^{12,15}.

Klipstein *et al.*¹² encontraram uma taxa geral de cancelamento de 19,9%, variando de um mínimo de 16,4% nas mulheres mais jovens a um máximo de 29,4% nas mulheres mais velhas do grupo. Serour *et al.*¹⁴ demonstraram que a taxa de cancelamento cresceu de 9,3% aos 40 anos para 55% a partir dos 45 anos em mulheres submetidas a FIV ou ICSI. Por fim, Lass *et al.*¹⁶ encontraram uma taxa de cancelamento devido a uma pobre resposta à superovulação de 22,5% em mulheres de 40 anos ou mais e uma taxa de 15,8% no grupo de em mulheres com menos de 40 anos.

Quanto ao FSH (hormônio folículo-estimulante), constatou-se que, à medida em que seus níveis séricos aumentavam, houve uma diminuição significativa na taxa de gravidez e de nascidos vivos e um aumento nas taxas de perdas gestacionais. Contudo, a idade materna parece ser um fator preditivo mais importante do que os níveis séricos de FSH¹². Nesse sentido, o estudo de Klipstein *et al.*¹² constatou que gestações ocorreram com valores de FSH de 18 mUI/mL e nascidos vivos com níveis de FSH de 15,4 mUI/mL, embora as taxas de gestação pareçam estar inversamente relacionadas aos níveis séricos de FSH no 3º dia do ciclo.

As chances de mulheres engravidarem via TRAs a partir dos 40 anos diminuem a cada ano, especialmente após os 43 anos de idade¹⁴. Estudos apontam que o incremento de 1 ano na idade materna é muito significativo em mulheres submetidas a TRAs, pois aumentam acentuadamente a taxa de cancelamento e a taxa de perda gestacional e diminuem a taxa de nascidos vivos^{14,15}. Nesse sentido, os estudos estabelecem diferentes limites superiores de idade para FIV com probabilidade de sucesso razoável.

Cabry *et al.*⁹ concluem que a FIV e a ICSI são opções ideais para mulheres com 40 ou mais, fornecendo uma taxa de nascidos vivos de 10 a 15% e que, na presença de fatores preditivos, a FIV/ICSI parece ser uma boa alternativa até os 43 anos de idade. Em consonância, Hourvitz *et al.*³ encontraram um declínio acentuado nas taxas de gravidez e parto, acompanhado por um aumento nas taxas de aborto espontâneo em pacientes com 42 anos de idade. Desse modo, concluíram que a FIV deve ser limitada a pacientes com menos de 43 anos de idade com resposta ovariana adequada.

Klipstein *et al.*¹² encontraram que o ponto de corte para uma chance razoável de gravidez ocorre no quadragésimo quarto aniversário, nesse sentido, resultados razoáveis com TRAs são obtidos até o final do quadragésimo terceiro ano. O estudo ainda traz que à medida em que as TRAs avançam, as taxas de sucesso em mulheres com menos de 44 anos de idade podem continuar a melhorar. O grupo de mulheres com 44 anos ou mais deve ser aconselhado

a considerar outras opções, pois, apesar das raras gestações nessa faixa etária, as taxas de sucesso caem rapidamente de menos de 3% por ciclo aos 44 anos para bem abaixo de 1% dentro de 1 a 2 anos.

De acordo com o estudo de Serour *et al.*¹⁴ a idade de corte foi de 43 anos, quando a taxa de gravidez se tornou significativamente menor. Concluiu-se que não é clinicamente apropriado iniciar um ciclo de FIV/ICSI quando a paciente tiver 43 anos e que mulheres com 43 anos ou mais devem ser desencorajadas a realizar FIV utilizando oócitos próprios, dando preferência à doação de óvulos, se for ética e culturalmente aceitável. Lass *et al.*¹⁶ concluíram que a fertilização *in vitro* pode ser bem sucedida em mulheres a partir 40 anos de idade e que o tratamento com fertilização *in vitro* é uma opção para mulheres com idade inferior a 45 anos, mas que a incidência de má resposta ao tratamento aumenta dramaticamente com o avanço da idade. Seguindo a mesma linha, Tsafirir *et al.*¹⁵ recomendam que as mulheres não considerem iniciar a fertilização *in vitro* após os 44 anos de idade e ainda concluem que a FIV em mulheres com idade superior a 45 anos usando seus próprios oócitos é injustificada.

Por fim, Gunnala *et al.*⁴ encontraram que fertilização *in vitro* deve ser limitada a mulheres com idade ≤ 44 anos, uma vez que as taxas de nascidos vivos variaram de 0 a 1,4% para mulheres a partir de 45 anos. Seus dados ainda mostraram que, embora a fertilização *in vitro* autóloga e fresca tenha um prognóstico muito baixo, não é fútil em mulheres com 45 anos de idade com reserva ovariana aceitável e pelo menos quatro oócitos maduros recuperados. Contudo, concluíram que mulheres com 46 anos ou mais devem ser informadas de que um nascimento vivo parece altamente improvável.

4 METODOLOGIA DA PESQUISA

4.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática.

4.2 Estratégia de busca

A busca de literatura foi realizada na base de dados eletrônica MEDLINE/PubMed, por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH). Os termos usados para a busca estão relacionados à população de interesse (*female* e *middle aged*), à intervenção (*fertilization in vitro/methods*) e aos desfechos que se deseja estudar (*live birth*, *pregnancy rate* e *spontaneous abortion*). Foi utilizada a seguinte combinação: “female” AND “middle aged” AND “fertilization in vitro/methods” AND “live birth” AND “pregnancy rate” AND “spontaneous abortion”. Foram incluídas publicações em inglês. A recomendação PRISMA¹⁷ foi utilizada como guia para a revisão sistemática. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de somarem ao trabalho e à revisão da literatura.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos estudos publicados a partir de janeiro de 2005, incluindo, ao menos, 380 pacientes, com idade maior ou igual a 40 anos, que realizaram ciclos de FIV a fresco utilizando oócitos próprios. Os desfechos clínicos de interesse são: taxas de gestações clínicas confirmadas, de nascido vivo por ciclo iniciado e de perdas gestacionais. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados artigos que não foram escritos em inglês, além de relatos de casos, séries de casos, comentários e correspondências.

4.4 Identificação e seleção dos estudos

O autor e o orientador fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado a partir da pesquisa dos bancos de dados eletrônicos, a fim de selecionar somente os estudos que preenchem corretamente os critérios de inclusão. Foi feita então a leitura dos textos completos, assegurando os critérios da revisão sistemática. A busca manual seguiu o mesmo princípio de seleção.

4.5 Extração de dados

Os dados foram extraídos e sintetizados em formulário de coleta pré-definido. As características dos estudos extraídos incluíram: autor, data de publicação, origem geográfica, tipo do estudo, duração do estudo, número de participantes e periódico no qual foi publicado com seu fator de impacto. Por fim, foram coletados dados das taxas de gestações clínicas confirmadas, taxas de nascido vivo por ciclo iniciado e taxas de perdas gestacionais, estratificados por idade.

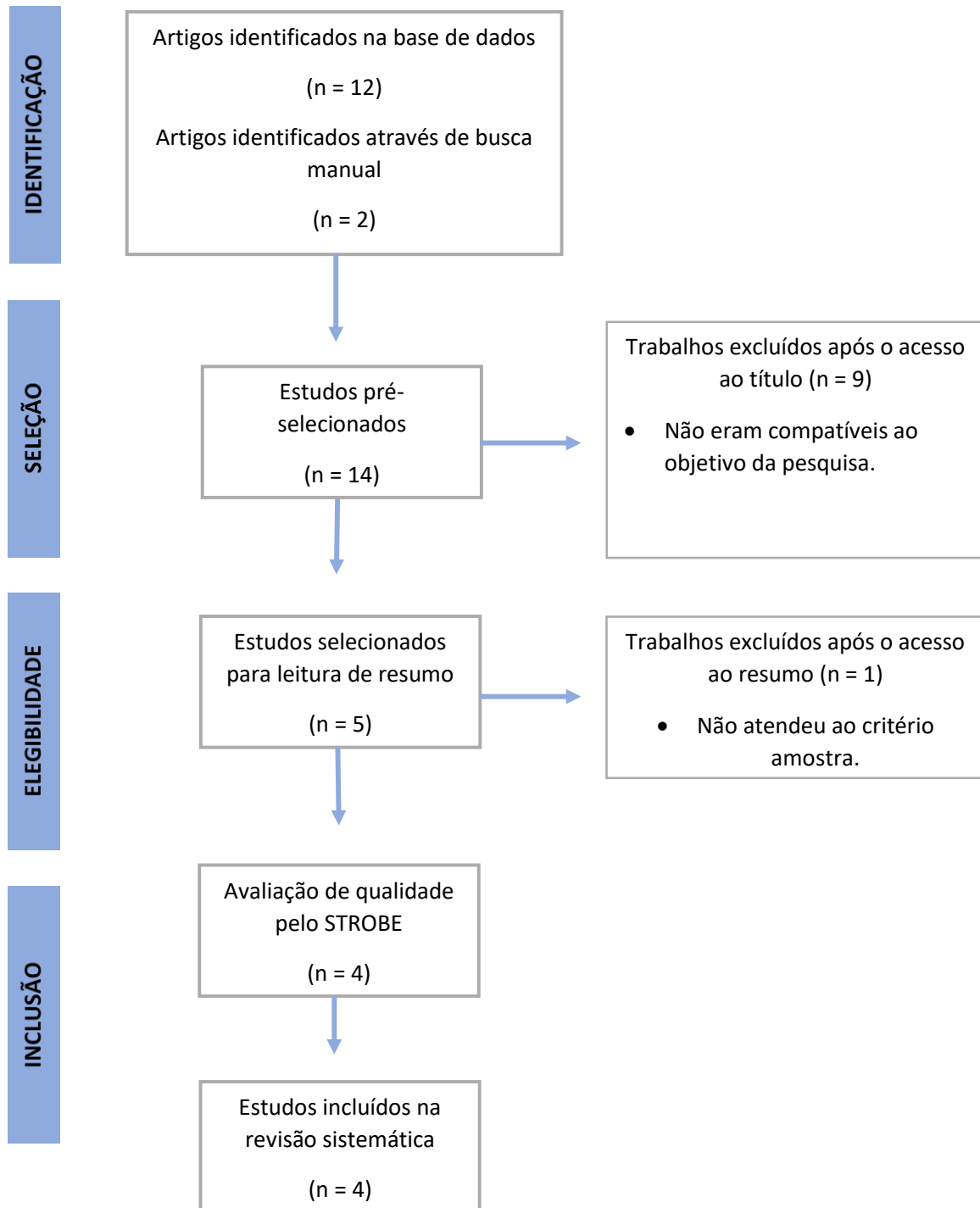
4.6 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade de cada estudo foi analisada através do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*¹⁸. Os itens que compõem o STROBE são relacionados a informações essenciais que devem ser descritas no título, resumo, introdução, metodologia, resultados e discussão de artigos científicos que descrevem estudos observacionais. Os artigos incluídos na revisão sistemática foram analisados, atribuindo-se uma classificação em relação a cada item do STROBE: item integralmente atendido; parcialmente atendido; ou não ficou claro o cumprimento do item. Aqueles que atenderam aos critérios de qualidade na presente revisão sistemática obtiveram pelo menos 19 itens integral ou parcialmente atendidos, atingindo a pontuação mínima de 80% dos critérios atendidos.

5 RESULTADOS

A partir da pesquisa inicial na base de dados MEDLINE/PubMed e da busca manual foram encontrados 14 artigos, dos quais: 9 não eram compatíveis com o objetivo da pesquisa e 1 não atendia à amostra mínima requisitada (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: produção da autora.

Assim, restaram quatro estudos ao fim do processo de seleção, que foram incluídos nessa revisão sistemática. Todos os artigos foram publicados entre 2005 e 2017, em inglês, em periódicos de ampla circulação. Quanto ao desenho de estudo, em todos foi realizada uma análise retrospectiva de dados, sendo os quatro estudos de coorte retrospectiva. A amostra variou de 843 ciclos realizados em 459 pacientes, de acordo com o estudo de Hourvitz *et al.*³, a 2.705 ciclos realizados em 1.263 pacientes no estudo de Klipstein *et al.*¹², (Tabela 1).

Tabela 1 – Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação.

	Autor/Ano	Idioma	Local	Desenho do estudo	Amostra	Período de coleta	Periódico	Fator de impacto em 2019
1	Klipstein <i>et al.</i> ¹² , 2005	Inglês	EUA	Coorte retrospectiva	2705 ciclos	01/1999-06/2002	<i>Fertility and Sterility</i>	6,312
2	Tsafrir <i>et al.</i> ¹⁵ , 2007	Inglês	Israel	Coorte retrospectiva	1217 ciclos	1995 - 2004	<i>Reproductive BioMedicine Online</i>	3,218
3	Hourvitz <i>et al.</i> ³ , 2009	Inglês	Israel	Coorte retrospectiva	843 ciclos	01/1998-07/2006	<i>Reproductive BioMedicine Online</i>	3,218
4	Gunnala <i>et al.</i> ⁴ , 2017	Inglês	EUA	Coorte retrospectiva	1078 ciclos	01/1995-06/2015	<i>Journal of Assisted Reproduction and Genetics</i>	2,829

Fontes: Klipstein *et al.*¹², Tsafrir *et al.*¹⁵, Hourvitz *et al.*³ e Gunnala *et al.*⁴.

O estudo de Klipstein *et al.*¹², realizou uma análise retrospectiva de dados de um banco público com o objetivo de delinear a chance, baseada na idade materna, de conseguir um nascimento vivo com técnica de reprodução assistida utilizando oócitos próprios. Foi feita uma revisão de todos os 2.705 ciclos de FIV e ICSI realizados em mulheres com 40 anos ou mais incluídos no banco de dados entre janeiro de 1999 e junho de 2002. Apenas ciclos a fresco com oócitos próprios foram incluídos nessa análise. A idade materna no início do ciclo foi categorizada em incrementos de 1 ano, e os dados foram comparados entre esses grupos. No estudo, a associação entre a idade materna no início do ciclo e o desfecho foi analisada com modelos de regressão logística de medidas repetidas para contabilizar vários ciclos por paciente usando equações de estimativa generalizadas e todos os valores de *P* resultam de testes bilaterais.

No trabalho de Tsafrir *et al.*¹⁵, os dados de pacientes com idade maior ou igual a 40 anos na época do tratamento com FIV, entre os anos 1995 a 2004, foram retrospectivamente

analisados a fim de resumir a experiência em tratar mulheres inférteis, entre 40 e 46 anos, visando fornecer informações específicas para aconselhamento. Somente ciclos de FIV a fresco utilizando oócitos próprios foram incluídos e foi realizada uma análise ano a ano dos resultados, em relação à idade materna. As taxas de gravidez foram analisadas com o teste exato de Fisher. Para tabelas de contingência maiores, foi utilizado o teste qui-quadrado, incluindo o teste de linearidade. Variáveis quantitativas foram comparadas entre os grupos pelo Teste t para duas amostras. Um modelo de regressão logística foi aplicado ao desfecho gravidez em um ciclo de tratamento a fim de avaliar o efeito simultâneo de variáveis que foram significativas na comparação univariada de ciclos que terminam com e sem gravidez. O *odds ratio* ajustado foi calculado para cada uma das variáveis independentes no modelo e um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Hourvitz *et al.*³ analisaram retrospectivamente registros médicos de todas as mulheres submetidas à FIV com idade igual ou superior a 42 anos e de um grupo controle com idade inferior a 35 anos tratadas entre janeiro de 1998 e julho de 2006. Apenas ciclos com transferência de embriões a fresco usando oócitos autólogos foram incluídos no estudo. O objetivo foi avaliar o resultado da FIV em populações de pacientes com mais de 40 anos de idade e ajudar a definir novas diretrizes e políticas para tratamentos de infertilidade nessa faixa etária. Os testes qui-quadrado e exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste t de Student bidirecional não pareado para fatores contínuos foram utilizados conforme apropriado.

Por fim, o trabalho de Gunnala *et al.*⁴ trata-se de um estudo de coorte retrospectiva, no qual um banco de dados foi consultado para analisar a fundo resultados de gravidez em mulheres com idade superior ou igual a 45 anos submetidas à FIV com oócitos próprios. Todos os ciclos de FIV realizados no campo de estudo entre janeiro de 1995 e junho de 2015 foram revisados, e foram incluídos aqueles a fresco realizados em mulheres com idade igual ou superior a 45 anos utilizando oócitos autólogos. Os dados foram analisados para os diferentes grupos de idade por análise ano a ano. Diferenças em características demográficas e desfechos da FIV foram calculadas com os testes exato de Fisher e qui-quadrado e Análise de Variância simples (*One-Way ANOVA*) com múltipla comparação. Análises estatísticas foram responsáveis por medidas de desfechos correlacionados causados por medidas repetidas. Nesse caso, foi incluída uma análise por intenção de tratar para avaliar os desfechos por ciclo iniciado.

No que diz respeito à taxa de gravidez clínica confirmada por ciclo de FIV iniciado, Klipstein *et al.*¹² encontraram uma taxa geral de gravidez confirmada por ultrassonografia de 14,8% e constataram uma tendência de diminuição das taxas de gravidez clínica, assim como

de gravidez positiva (Beta hCG positivo) e de nascidos vivos, com o avanço da idade materna. O estudo de Tsafirir *et al.*¹⁵ contou com 88 gestações e demonstrou uma taxa geral de gravidez de 7,3%, havendo associação significativa entre idade e desfecho ($P < 0,01$), com tendência linear significativa ($P < 0,001$). Um declínio estatisticamente significativo na taxa de gravidez por ciclo foi observado com o aumento da idade, iniciando com 13,9% aos 40 anos e terminando com 2,8% aos 45 anos ($P < 0,001$). No trabalho de Hourvitz *et al.*³, a taxa geral de gravidez clínica por ciclo, no grupo de 42 a 47 anos, foi de 5,3%. Houve um declínio acentuado de 7,7% aos 42 anos para nenhuma gravidez em mulheres a partir de 45 anos, constatando uma drástica redução na taxa de gravidez em mulheres com idade igual ou superior a 42 anos. Por fim, Gunnala *et al.*⁴ constataram que mulheres de 45 anos tiveram taxa de gravidez clínica de 7,4%, o que não foi significativamente diferente dos outros grupos de idade ($P = 0,23$). As informações da análise ano a ano estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 – Taxa de gravidez clínica confirmada por ciclo de FIV (%).

	Autor/Ano	Idade materna (em anos)									
		40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
1	Klipstein <i>et al.</i> ¹² , 2005	18,6	15,6	14,8	12,6	6,1	5,8	0 _a	0 _a	0 _a	-
2	Tsafirir <i>et al.</i> ¹⁵ , 2007	13,9	6,1	8,9	7,0	4,0	2,8	0	0	-	-
3	Hourvitz <i>et al.</i> ³ , 2009	-	-	7,7	5,4	1,9	0	0	0	-	-
4	Gunnala <i>et al.</i> ⁴ , 2017	-	-	-	-	-	7,4	4,5	2,0	0	0

(-) não foram incluídas mulheres com essa idade no estudo.

(a) os resultados de mulheres com idade ≥ 46 anos incluídas no estudo foram agrupados.

Fontes: Klipstein *et al.*¹², Tsafirir *et al.*¹⁵, Hourvitz *et al.*³ e Gunnala *et al.*⁴.

A taxa de nascidos vivos por ciclo iniciado de FIV seguiu a tendência do desfecho anterior, conforme demonstrado na Tabela 3. Klipstein *et al.*¹² encontraram uma taxa geral de nascidos vivos de 9,7%, sendo que uma menor idade no início do ciclo foi associada a um aumento na taxa de nascidos vivos por ciclo iniciado ($P < 0,001$). Ainda nesse estudo, a taxa de nascidos vivos em mulheres de 40 anos foi significativamente maior do que as taxas encontradas nos grupos de mulheres de 41 a 43 anos ($P < 0,02$ para cada comparação). Contudo, comparando os grupos de 41, 42 e 43 anos, as taxas de nascidos vivos não foram estatisticamente diferentes ($P > 0,05$ para cada comparação). Em mulheres com 44 anos, a taxa de nascidos vivos foi significativamente menor do que em mulheres com idade entre 40 e 43 anos ($P < 0,01$ para cada comparação), no entanto, não foi significativamente diferente das

taxas de mulheres de 45-46 anos, sendo extremamente baixa em ambos. O estudo de Tsafirir *et al.*¹⁵ demonstrou uma taxa geral de nascidos vivos de 4,7%, havendo um declínio estatisticamente significativo nessa taxa com o avanço da idade materna, iniciando em 9,1% aos 40 anos e terminando em 0,7% aos 45 anos ($P < 0.001$). Hourvitz *et al.*³ afirmaram haver um declínio significativo nas taxas de nascidos vivos do grupo de mulheres com idade ≥ 42 anos quando comparadas ao grupo controle, mas não trouxeram informações de significância estatística acerca dos diferentes resultados demonstrados por mulheres de 42 a 47 anos. Gunnala *et al.*⁴ não encontraram diferenças estatísticas nas taxas de nascidos vivos.

Tabela 3 – Taxa de nascidos vivos por ciclo de FIV (%).

	Autor/Ano	Idade materna (em anos)									
		40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
1	Klipstein <i>et al.</i> ¹² , 2005	13,9	9,7	9,2	7,6	2,6	1,9	0 _a	0 _a	0 _a	-
2	Tsafirir <i>et al.</i> ¹⁵ , 2007	9,1	4,3	6,3	4,0	2,7	0,7	0	0	-	-
3	Hourvitz <i>et al.</i> ³ , 2009	-	-	4,2	3,3	0,6	0	0	0	-	-
4	Gunnala <i>et al.</i> ⁴ , 2017	-	-	-	-	-	2,9	0,5	0	0	0

(-) não foram incluídas mulheres com essa idade no estudo.

(a) os resultados de mulheres com idade ≥ 46 anos incluídas no estudo foram agrupados.

Fontes: Klipstein *et al.*¹², Tsafirir *et al.*¹⁵, Hourvitz *et al.*³ e Gunnala *et al.*⁴.

O estudo de Klipstein *et al.*¹² encontrou uma taxa geral de aborto espontâneo por ciclo de 32,6%, havendo uma tendência de aumento nas taxas de perda de gravidez com o aumento da idade. Tsafirir *et al.*¹⁵ encontraram uma taxa geral de aborto de 33%. O trabalho de Hourvitz *et al.*³ evidenciou altas taxas de aborto espontâneo por gravidez clínica em mulheres do grupo com idade ≥ 42 anos, chegando a 66,7% aos 44 anos. Por fim, Gunnala *et al.*⁴ apresentaram uma taxa geral de perda gestacional de 82,1%, sem que houvesse diferença estatística entre os grupos de idade ($P = 0,38$). Nesse estudo, a taxa de perda gestacional foi definida pela soma de todos os ciclos que resultaram em uma gravidez bioquímica aos abortos clínicos, dividida pelo número total de ciclos que resultaram em uma gravidez positiva⁴. Os resultados estratificados por idade estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4 – Taxa de perda gestacional/aborto espontâneo (%).

	Autor/Ano	Idade materna (em anos)									
		40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
1	Klipstein <i>et al.</i> ¹² , 2005	23,9	35,4	36,5	38,3	53,8	66,7	n/a	n/a	n/a	-
2	Tsafrir <i>et al.</i> ¹⁵ , 2007	35	29	28	43	33	75	n/a	n/a	-	-
3	Hourvitz <i>et al.</i> ³ , 2009	-	-	34,6	37,5	66,7	n/a	n/a	0	-	-
4	Gunnala <i>et al.</i> ⁴ , 2017	-	-	-	-	-	79,2	94,1	100	n/a	100

(-) não foram incluídas mulheres com essa idade no estudo.

(n/a) não se aplica.

Fontes: Klipstein *et al.*¹², Tsafrir *et al.*¹⁵, Hourvitz *et al.*³ e Gunnala *et al.*⁴.

Quanto à qualidade dos artigos selecionados, nenhum dos estudos cumpriu todos os itens propostos pelo STROBE, como está detalhado na Tabela 5. O artigo que obteve melhor desempenho foi o trabalho de Gunnala *et al.*⁴. Nenhum estudo deixou evidente os objetivos específicos em suas introduções ou apresentou informações relacionadas a financiamento. Os estudos incluídos tiveram pontuação superior a 75% dos critérios estabelecidos na ferramenta STROBE atendidos, conforme demonstrado no Gráfico 1.

A maioria dos estudos também não explicitou de que forma vieses foram evitados. Pelo próprio desenho dos estudos selecionados, todos estão sujeitos a viés de observação. Os quatro estudos também têm potencial viés de confusão, uma vez que é possível que variáveis que influenciam no desfecho clínico estejam desigualmente distribuídas entre os grupos analisados. A própria natureza retrospectiva dos estudos consiste em uma limitação, como admitem Hourvitz³ e Gunnala *et al.*⁴, visto que favorece a ocorrência de viés de seleção. Ademais, a duração de 20 anos do estudo de Gunnala *et al.*⁴ também foi considerada uma limitação pelo autor, uma vez que técnicas de laboratório e padrões de prática evoluíram ao longo desse período.

Tabela 5 – Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens essenciais da iniciativa Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)¹⁸.

Item	Nº	Klipstein <i>et al.</i> , 2005 ¹²	Tsafrir <i>et al.</i> , 2007 ¹⁵	Hourvitz <i>et al.</i> , 2009 ³	Gunnala <i>et al.</i> , 2017 ⁴
Título e Resumo	1	●	●	●	●
Introdução					
Contexto/Justificativa	2	●	●	●	●
Objetivos	3	●	●	●	●
Métodos					
Desenho de estudo	4	●	●	●	●
Contexto (setting)	5	●	●	●	●
Participantes	6	●	●	●	●
Variáveis	7	●	●	●	●
Fontes de dados/ Mensuração	8	●	●	●	●
Viés	9	●	●	●	●
Tamanho do estudo	10	●	●	●	●
Variáveis quantitativas	11	●	●	●	●
Métodos estatísticos	12	●	●	●	●
Resultados					
Participantes	13	●	●	●	●
Dados descritivos	14	●	●	●	●
Desfecho	15	●	●	●	●
Resultados principais	16	●	●	●	●
Outras análises	17	●	●	●	●
Discussão					
Resultados principais	18	●	●	●	●
Limitações	19	●	●	●	●
Interpretação	20	●	●	●	●
Generalização	21	●	●	●	●
Outras informações					
Financiamento	22	●	●	●	●

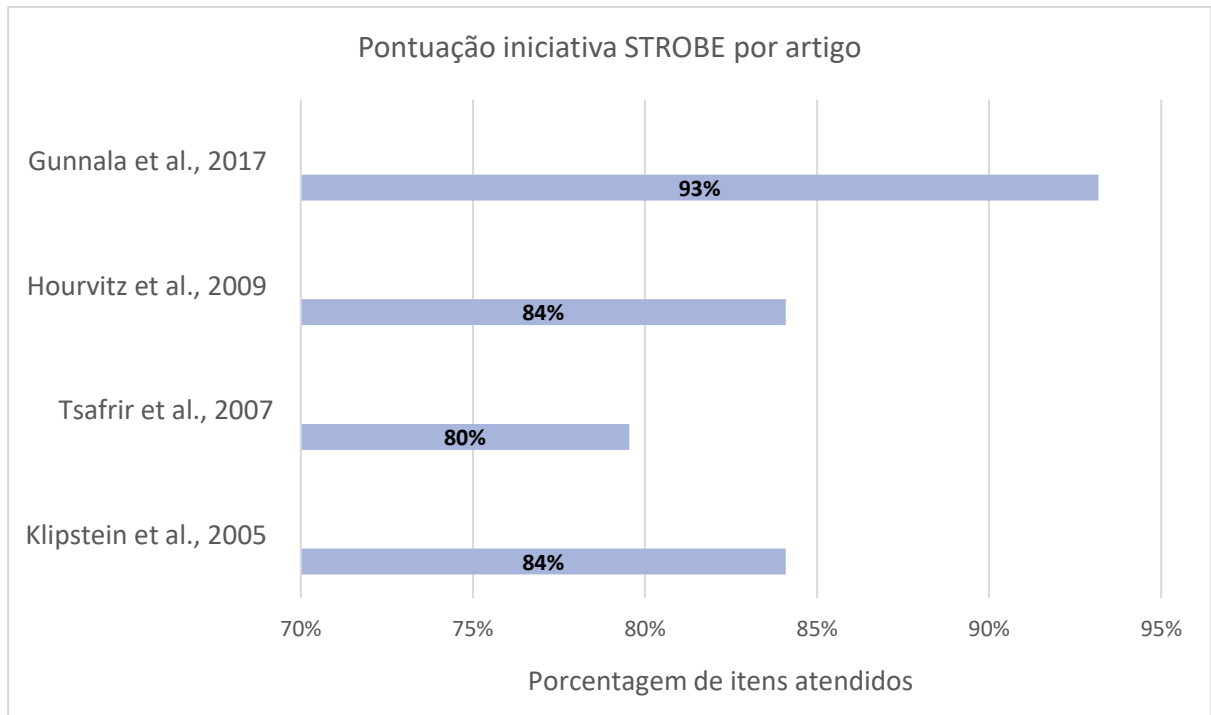
● Item integralmente atendido pelo artigo

● Item parcialmente atendido pelo artigo

● Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

Fontes: Klipstein *et al.*¹², Tsafrir *et al.*¹⁵, Hourvitz *et al.*³, Gunnala *et al.*⁴ e Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)¹⁸.

Gráfico 1 – Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base na pontuação geral, por artigo, do atendimento aos itens essenciais da iniciativa STROBE.



Fontes: Klipstein *et al.*¹², Tsafirir *et al.*¹⁵, Hourvitz *et al.*³, Gunnala *et al.*⁴ e Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)¹⁸.

6 DISCUSSÃO

Na presente revisão sistemática, obteve-se uma amostra total de 5843 ciclos de FIV a fresco utilizando oócitos próprios realizados em mulheres com idade maior ou igual a 40 anos. Observou-se uma redução gradual das taxas de sucesso na gestação a cada acréscimo de um ano na idade materna, paralelo a um aumento nas taxas de perda gestacional^{3,4,12,15}. Desse modo, constatou-se que a idade materna no início do tratamento de fertilidade é uma variável crítica¹⁵, sendo considerada, por alguns autores, o fator prognóstico mais importante para o sucesso ou fracasso da FIV³.

Klipstein *et al.*¹² encontraram uma taxa geral de gravidez clínica confirmada por ultrassonografia de 14,8%. Em contraste, Tsafirir *et al.*¹⁵ referiram, para o mesmo grupo de idade, um taxa geral de gravidez de 7,3%. De acordo com esse último autor, a diferença significativa entre os estudos é atribuída ao fato de que 53% dos ciclos analisados por Klipstein *et al.*¹² foram realizados em mulheres com 40 ou 41 anos de idade, comparados a apenas 36% em seu estudo¹⁵. Em ambos, as taxas de gravidez aos 45 anos foram extremamente baixas e nenhuma mulher teve gravidez clínica confirmada a partir de 46 anos. Em 1998, Lass *et al.*¹⁶ encontraram uma taxa geral de gravidez de 11,3%. Nesse mesmo estudo, mulheres acima de 42 anos apresentaram taxa de gestação < 7% e não houve gestações viáveis após os 45 anos de idade. Em consonância, Hourvitz *et al.*³ encontraram uma taxa de gravidez clínica de 7,7% aos 42 anos e nenhuma gravidez em mulheres a partir de 45 anos. Esses resultados diferem da análise promovida por Gunnala *et al.*⁴, na qual foi encontrada uma taxa de gravidez de 7,4% e 4,5% para o grupo de mulheres com 45 e 46 anos, respectivamente. O autor atribui essa disparidade ao tamanho reduzido do grupo de mulheres com idade ≥ 45 anos nas amostras de estudos anteriores e à incapacidade deles em estratificar, por idade, os resultados desse grupo. É necessário considerar que o resultado encontrado para essa faixa etária por Gunnala *et al.*⁴ pode estar superestimado, uma vez que sua amostra possui somente mulheres com 45 anos ou mais enquanto, nos outros estudos, a maioria das pacientes tinham idade inferior a 45 anos. Além disso, por se tratar de um estudo com coleta de dados extensa e mais recente que os demais, certamente sofre impacto do aperfeiçoamento das técnicas de reprodução assistida ao longo dos anos.

No que diz respeito à taxa de nascidos vivos por ciclo, Klipstein *et al.*¹² não encontraram diferença entre os pacientes na faixa etária de 41 a 43 anos. No entanto, apenas 2,3% das mulheres que iniciaram o tratamento de reprodução assistida a partir dos 44 anos tiveram nascidos vivos, sendo somente um nascimento entre as mulheres de 45 anos e nenhum além

dessa idade. O estudo é compatível com trabalhos anteriores, demonstrando uma evidente queda na taxa de sucesso da gestação a partir do quadragésimo quarto ano de idade¹². Nesse sentido, Bopp *et al.*¹⁹ encontraram, em 1995, uma taxa de nascido vivo por ciclo de 5,1% em mulheres de 40 a 43 anos e nenhum nascimento ocorreu em mulheres de 44 e 45 anos. De forma semelhante, Hourvitz *et al.*³ encontraram apenas um nascido vivo em mulheres de 44 anos, de 154 ciclos analisados, sendo essa a idade limite para o resultado gravidez no estudo. Tsafirir *et al.*¹⁵ analisaram 1.217 ciclos de FIV em mulheres com idade ≥ 40 anos e relataram uma taxa geral de nascidos vivos de 4,75%, variando de 9,1% aos 40 anos a 0,7% aos 45 anos e nenhum nascido vivo após os 45 anos. Em um relato anterior, Widra *et al.*²⁰ apresentaram, para o mesmo grupo, uma taxa geral de nascidos vivos de 10%. A importante diferença entre os resultados provavelmente se deve ao fato de que 60% dos ciclos analisados por Widra *et al.*²⁰ foram realizados em mulheres com 40 ou 41 anos de idade, enquanto esse grupo representa apenas 36% dos ciclos analisados por Tsafirir *et al.*¹⁵. Contrariando os resultados supracitados, Gunnala *et al.*⁴ relataram uma taxa de nascidos vivos por ciclo iniciado de 2,9% em mulheres de 45 anos e de 0,5% em mulheres de 46 anos, e não houve nascido vivo além dessa idade. Esse resultado levou os autores a concluir que, apesar do baixo prognóstico, a FIV não é irrelevante em mulheres de 45 anos⁴. Contudo, é imprescindível destacar que esse resultado pode ser fruto da grande amostra do grupo (≥ 45 anos) no estudo comparado a uma amostra reduzida nos demais, uma vez que foram analisados 679 ciclos em mulheres de 45 anos por Gunnala *et al.*⁴ enquanto as amostras dos outros estudos variaram entre 40 e 143 ciclos^{3,12,15}.

Em 2004, Orvieto *et al.*²¹ analisaram ciclos de FIV realizados em um grupo de mulheres com idade mais avançada, de 43 a 45 anos. Os autores encontraram uma taxa geral de gravidez de 6,6%, contudo, 70% dessas gestações resultaram em abortos. Esse resultado está de acordo com o estudo de Hourvitz *et al.*³ que afirma que mesmo quando uma gestação é alcançada em idades avançadas, o impacto da perda gestacional é muito alto. Klipstein *et al.*¹² defendem que esse impacto contribui fortemente para a baixa taxa de nascidos vivos, apesar das taxas razoáveis de gravidez neste grupo de mulheres. O estudo, que chegou a registrar uma taxa de aborto espontâneo de 66,7% aos 45 anos, ainda infere que o fim do 43º ano de vida representa um ponto de corte, logo, tratamentos realizados a partir de 44 anos terão probabilidade de sucesso muito menor do que em mulheres com idade inferior¹². De forma semelhante, Tsafirir *et al.*¹⁵ encontraram uma taxa de aborto de 75% aos 45 anos e recomendaram que o tratamento de FIV não seja iniciado após os 44 anos de idade. Neste desfecho, Gunnala *et al.*⁴ apresentaram resultados compatíveis aos demais estudos e destacaram taxas de perda gestacional

extremamente altas em mulheres com idade ≥ 45 anos, relatando ainda que, de todas as gestações positivas, 82% resultaram em perda gestacional. Nesse sentido, os autores admitem que o prognóstico para mulheres a partir de 45 anos é muito baixo, especialmente a partir de 46 anos, quando um nascimento parece improvável⁴. Os estudos selecionados adotaram diferentes parâmetros para expressar a taxa de perda gestacional, o que interfere na comparação desse desfecho e constitui uma limitação para a presente revisão sistemática.

Além da supracitada, como principal limitação do presente estudo, destaca-se a obtenção, através da busca estratégica, de apenas estudos de coorte retrospectiva, que estão sujeitos a vieses de seleção e observação por seus próprios desenhos e natureza retrospectiva, evidências, portanto, geradoras de hipótese. É notória também a heterogeneidade dos estudos quanto às faixas etárias das amostras selecionadas e à distribuição quantitativa de ciclos de FIV por idade, o que restringe a análise comparativa entre os trabalhos. Nessa mesma linha, é importante ressaltar a heterogeneidade de técnicas entre os centros de reprodução em que os procedimentos foram realizados, assim como a evolução de técnicas laboratoriais ao longo do tempo. Assume-se ainda a possibilidade de viés de confusão, uma vez que variáveis que influenciam no desfecho clínico, como a causa da infertilidade, podem estar desigualmente distribuídas entre as amostras dos estudos analisados.

Como as técnicas de reprodução assistida estão em constante aperfeiçoamento, é possível que as taxas de sucesso na gravidez para o grupo referido continuem em ascensão. Nesse sentido, destaca-se a necessidade de estudos originais e atuais sobre o tema, visando um melhor aconselhamento de mulheres que desejam optar pela técnica. Há carência, principalmente, de estudos de natureza prospectiva, a fim de evitar a ocorrência de vieses de seleção.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo evidenciou uma redução da taxa de gravidez clínica confirmada por ultrassonografia e da taxa de nascidos vivos, juntamente a um aumento gradual na taxa de perda gestacional com o avanço da idade materna, refletindo um declínio progressivo nas taxas de sucesso por FIV, a cada ano, a partir dos 40 anos de idade.

REFERÊNCIAS

1. Scavone L. Maternidade : transformações na família e nas relações de gênero *. 2001;47–59.
2. MS/SVS/DASIS - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC. Nascidos vivos - Brasil [Internet]. DATASUS. 2020 [cited 2020 Jun 30]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
3. Hourvitz A, Machtinger R, Maman E, Baum M, Dor J, Levron J. Assisted reproduction in women over 40 years of age: How old is too old? *Reprod Biomed Online*. 2009;19(4):599–603.
4. Gunnala V, Irani M, Melnick A, Rosenwaks Z, Spandorfer S. One thousand seventy-eight autologous IVF cycles in women 45 years and older: the largest single-center cohort to date. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(3):435–40.
5. Gomes LMO, Canha ADS, Dzik A, Novo NF, Juliano Y, Santos SIS Dos, et al. A idade como fator prognóstico nos ciclos de fertilização in vitro The age as a predictive factor in in vitro fertilization cycles. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2009;31:230–4.
6. Aguiar MLB de, Parca RM. 12º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões - SisEmbrio. 2019.
7. Marafiga A, Pires AV, Mendes MR, Aguiar MLB de, Parca RM, Chiaro VO. 11º Relatório do Sistema Nacional de Produção de Embriões - SisEmbrio. 2018.
8. Van Rooij IAJ, Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Looman CWN, Habbema JDF, Te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;79(3):482–8.
9. Cabry R, Merviel P, Hazout A, Belloc S, Dalleac A, Copin H, et al. Management of infertility in women over 40. *Maturitas*. 2014;78(1):17–21.
10. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O’Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort. *PLoS One*. 2013;8(2):1–9.
11. Jackson S, Hong C, Wang ET, Alexander C, Gregory KD, Pisarska MD. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: The impact of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2015;103(1):76–80.
12. Klipstein S, Regan M, Ryley DA, Goldman MB, Alper MM, Reindollar RH. One last chance for pregnancy: A review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above. *Fertil Steril*. 2005;84(2):435–45.
13. Silva CHM, Sabino SM, Cruzeiro. IKDC. Manual SOGIMIG – Reprodução assistida. 1ª ed. Rio de Janeiro: Medbook; 2018. 140 p.

14. Serour G, Mansour R, Serour A, Aboulghar M, Amin Y, Kamal O, et al. Analysis of 2,386 consecutive cycles of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection using autologous oocytes in women aged 40 years and above. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1707–12.
15. Tsafirir A, Simon A, Revel A, Reubinoff B, Lewin A, Laufer N. Retrospective analysis of 1217 IVF cycles in women aged 40 years and older. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(3):348–55.
16. Lass A, Croucher C, Duffy S, Dawson K, Margara R, Winston RML. One thousand initiated cycles of in vitro fertilization in women ≥ 40 years of age. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1030–4.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, The PRISMA Group. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2015;24(2):335–42.
18. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP da. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica*. 2010;44(3):559–65.
19. Bopp BL, Alper MM, Thompson IE, Mortola J. Success rates with gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization in women of advanced maternal age. *Fertil Steril*. 1995;63(6):1278–83.
20. Widra EA, Gindoff PR, Smotrich DB, Stillman RJ. Achieving multiple-order embryo transfer identifies women over 40 years of age with improved in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1996;65(1):103–8.
21. Orvieto R, Bar-Hava I, Yoeli R, Ashkenazi J, Rabinerson D, Bar J, et al. Results of in vitro fertilization cycles in women aged 43-45 years. *Gynecol Endocrinol*. 2004;18(2):75–8.