



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Estudo comparativo da morbilidade infantil
durante os períodos gestacional e neonatal de
crianças concebidas através de FIV e concepção
natural, nascidas no CHCB entre janeiro de 2011
e dezembro de 2012**

Diana Margarida Rocha Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Ricardo Costa

Covilhã, maio de 2014

Pensamento

“Eles não sabem, nem sonham,
que o sonho comanda a vida.
Que sempre que um homem sonha
o mundo pula e avança
como bola colorida
entre as mãos de uma criança.”

António Gedeão

Dedicatória

Aos meus pais, por todo o apoio e dedicação
Ao meu mano, pelo carinho e cumplicidade

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Dr. Ricardo Costa, o apoio e o ânimo durante este ano;

À equipa responsável pelo arquivo e gestão de processos clínicos, pela disponibilidade e ajuda com que me brindaram durante a recolha da dados, sempre com um sorriso nos lábios;

Aos meus amigos, Nelson, Helder, Joana, Mariana, Eva, Nathalie e Pires por terem sido a minha segunda família durante estes 6 anos de curso;

Aos meus amigos “de sempre” Jorge, Kika, Kelly, Elton, Joana e Quintas que, mesmo distantes, estão sempre presentes;

À Daniela, pela amizade, paciência e cumplicidade nestes últimos anos de curso;

Ao João, por ser o meu melhor amigo e pela paciência ao longo desta caminhada;

À minha família, em especial ao meu primo Daniel, por estarem sempre disponíveis para me ajudarem quando necessário.

Resumo

Introdução: Devido às crescentes taxas de infertilidade e à idade cada vez mais tardia da primeira gravidez, a demanda por tecnologias de reprodução assistida (TRA), como é o caso da fertilização in vitro (FIV), tem aumentado exponencialmente. Estudos realizados sobre o impacto da reprodução assistida sobre a grávida e o recém-nascido têm revelado piores resultados comparativamente à concepção natural. Dada a crescente utilização desta técnica, torna-se necessário ter um bom conhecimento acerca dos riscos e complicações a que estão sujeitas as grávidas quando optam por esta via de tratamento.

Objectivo: O nosso estudo pretende comparar a morbidade dos recém-nascidos concebidos por FIV com a daqueles concebidos por concepção natural, durante os períodos gestacional e neonatal, cujo parto teve lugar no Centro Hospitalar Cova da Beira entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012.

Métodos: O nosso estudo é observacional retrospectivo, cuja amostra foi recolhida no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), contabilizando todos os nascimentos entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012 (n = 1181). Para efeitos de análise, foram excluídas gravidezes gemelares, gravidezes não vigiadas e as que foram medicamente assistidas com outra técnica que não FIV, ficando a amostra com um tamanho final de n = 1086. As variáveis estudadas incidiram sobre características maternas, do período gestacional materno, do parto e do período neonatal.

Resultados: Entre o início de 2011 e o final de 2012, foram registados, no CHCB, 15 casos (1,4%) de recém-nascidos únicos nascidos por FIV, cuja gravidez foi devidamente vigiada. As mulheres que conceberam por FIV apresentam, com maior frequência, idade mais avançada e são maioritariamente primigestas quando as comparamos às mulheres que conceberam naturalmente. O período gestacional é comparável entre ambos os grupos, encontrando-se apenas uma associação estatisticamente significativa entre FIV e a ocorrência de hemorragia pré-parto. Verificamos que as gravidezes por FIV apresentam uma maior taxa de partos distócicos, nomeadamente cesariana. Comparativamente aos recém-nascidos concebidos naturalmente, as crianças concebidas por FIV têm maior tendência a apresentar baixo peso à nascença (<2,500 kg), índice de APGAR (IA) ao 5º minuto <7 e maior taxa de mortalidade.

Conclusão: Os recém-nascidos concebidos por FIV estão associados a uma maior taxa de complicações durante o período gestacional, parto e período neonatal. Dado o aumento exponencial da recorrência a esta técnica pelos casais inférteis, torna-se necessário conhecer e explicar os riscos a que os pacientes estarão sujeitos a fim de que estes possam tomar uma decisão mais consciente e informada acerca do assunto. Por outro lado, quanto melhor

Estudo comparativo da morbidade infantil durante os períodos gestacional e neonatal de crianças concebidas através de FIV e concepção natural, nascidas no CHCB entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012.

conhecermos os riscos que estas gravidezes acarretam, melhor os poderemos prevenir ou tratar.

Palavras-Chave: tecnologias de reprodução assistida, fertilização in vitro, infertilidade, neonatologia, CHCB

Abstract

Introduction: The rising infertility rate and a first pregnancy at an older age, have led to an exponential increase for assisted conception technologies, such as in vitro fertilization (IVF). Studies concerning the impact of assisted conception on the pregnant women and the newly born have shown worse results than those achieved by natural conception. The rising use of this technology demands a good knowledge of the risks and complications that women are exposed when they choose this kind of treatment.

Objective: The aim of our study is to compare the morbidity of newly born conceived through assisted conception with those conceived naturally, during the gestational and neonatal periods, of babies born in the *Centro Hospitalar Cova da Beira* between January 2011 and December 2012.

Design: Our study is retrospective observational and our samples were collected at the *Centro Hospitalar Cova da Beira* (CHCB), accounting all births between January 2011 and December 2012 (n = 1181). For analysis purposes, twin pregnancies, non-assisted pregnancies and pregnancies medically assisted with a technique different from in vitro fertilization (IVF) were omitted from the study leaving a final sample of n = 1086. The studied parameters focused on maternal features, the maternal gestational period, labor and neonatal period.

Results: Between the beginning of 2011 and the end of 2012, 15 cases (1,4%) of newly borns conceived by IVF and whose pregnancy period was monitored, were listed at the CHCB. Women who conceived by IVF, present, in comparison with women who conceived naturally, a higher frequency of advanced age and primigravidae. The gestational period is comparable amongst both groups. Only one statistically relevant association between IVF and the manifestation of antepartum bleeding was encountered. We verified that IVF pregnancies present a higher rate of dystocic deliveries, namely cesarean. In comparison with newly born naturally conceived, babies conceived by IVF present, a higher tendency towards lower weight at birth (<2,500 Kg), APGAR score at the 5th minute <7 and a higher mortality rate.

Conclusions: Newly born conceived by IVF are associated with a higher frequency of complications during the gestational period, labor and neonatal period. The use of this technique by infertile couples is increasing exponentially, therefore knowledge of the risks that patients are subjected must be known, so that these can be informed and make a more thorough and informed decision on the matter. On the other hand, an increased knowledge of the risks of these pregnancies, will improve the chance of prevention and treatment.

Keywords: Assisted reproduction, in vitro fertilization; infertility; neonatology; CHCB

Índice

Pensamento	ii
Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vii
Índice	viii
Lista de Siglas	ix
1 Introdução	1
2 Apresentação do Estudo	3
2.1 Objectivos	3
2.1.1 Objectivos Específicos	3
2.2 Hipóteses	3
3 Metodologia	4
3.1 Tipo de estudo e participantes	4
3.2 Recolha de dados	4
3.3 Descrição das variáveis	4
3.4 Análise estatística	5
4 Resultados	6
4.1 Características maternas	6
4.2 Características do período gestacional	7
4.3 Características do parto	7
4.4 Características do período neonatal	8
5 Discussão	10
6 Conclusão	13
6.1 Limitações do estudo	13
7 Referências	15
Anexos	17
Anexo I: Autorização do Presidente do Conselho de Administração	18
Anexo II: Ficheiro de dados de SPSS	20

Lista de Siglas

APP: Ameaça de parto pré-termo

CHCB: Centro Hospitalar Cova da Beira

FIV: Fertilização in vitro

HPP: Hemorragia pré-parto

IA: Índice de APGAR

IIU: Inseminação intrauterina

RCIU: Restrição do crescimento intrauterino

RPM: Ruptura prematura de membranas

SFA: Sofrimento fetal agudo

TRA: Tecnologia de reprodução assistida

1 Introdução

A infertilidade conjugal, definida pela OMS como a *ausência de gravidez após dois anos de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção*, é um problema clínico que tem sido alvo de avaliação e tratamento há mais de um século. Estima-se que este problema de saúde pública atinja, a nível mundial, 10 a 15% dos casais em idade fértil, sendo esta incidência cada vez maior com o avançar da idade.(1) Nos países desenvolvidos, um cada vez maior número de mulheres tem vindo a protelar a gravidez até uma idade em que a fertilidade é menor. Esta tendência aliada ao grande avanço tecnológico bem como à maior acessibilidade a tratamentos de fertilidade, tem aumentado a demanda pelas tecnologias de reprodução assistida.(2)

Fertilização in vitro (FIV) com ou sem injeção intracitoplasmática de espermatozóide (*ICSI - intracytoplasmic sperm injection*), transferência de embriões frescos ou congelados/descongelados e inseminação intrauterina (IIU), são exemplos de algumas das técnicas de reprodução assistida disponíveis atualmente. Todas elas consistem na manipulação de óvulos, espermatozóide ou ambos num ambiente externo ao do corpo humano.(3)

A FIV está disponível desde há cerca de 60 anos. O nascimento da primeira criança, Louise Joy Brown, teve lugar a 25 de Julho de 1978 no *Oldham General Hospital*.(4) Já em Portugal, o primeiro tratamento de FIV foi realizado em Julho de 1985, tendo a criança nascido em Fevereiro de 1986.(5) A utilização clínica desta técnica tem vindo a sofrer uma grande expansão em todo o mundo, estimando-se que em Portugal tenham sido realizados 1670 partos de crianças concebidas por FIV no ano 2011.(5)

Paralelamente à expansão das técnicas de tratamento da infertilidade, tem havido uma maior preocupação quanto ao seu impacto e efeitos adversos na saúde das grávidas e dos recém-nascidos. Vários estudos têm vindo a demonstrar um aumento significativo do risco de complicações tanto para as mães quanto para as crianças concebidas por FIV. Elevadas taxas de baixo peso à nascença (<2,500 Kg), parto pré-termo (<37 semanas) e cesariana têm sido verificadas em crianças concebidas por técnicas de FIV comparativamente àquelas concebidas naturalmente.(6-11) Estes resultados mantêm-se mesmo após a correção para fatores maternos como a idade, paridade, duração da infertilidade, tabagismo e índice de massa corporal que, por si só, influenciam os períodos gestacional e neonatal.(12) Por outro lado, estudos há que demonstram o contrário, defendendo que não existem diferenças significativas nos períodos gestacional e perinatal entre os dois grupos.(2, 13-15) A dualidade de resultados prende-se em parte com o viés causado pelas características das populações estudadas e os diferentes desenhos de estudo. Mesmo entre os estudos que apresentam grupos de controlo equilibrados para características confundentes maternas, a sua escolha

varia de uns para os outros, não se observando em nenhum deles a completa inclusão das mesmas.(7, 8, 11, 13-15)

Durante o procedimento de FIV o embrião é exposto a alterações químicas, térmicas e mecânicas. Teoricamente estes factores podem aumentar o risco de malformações congénitas, tendo sido essa hipótese corroborada, pela primeira vez, no estudo de Lancaster nos anos 80.(16)

Há também evidências a revelar que mulheres que recorrem à FIV são geralmente mais velhas e apresentam taxas mais baixas de paridade em relação às que concebem os seus filhos naturalmente, o que lhes confere por si só um maior risco de complicações tanto maternas como perinatais.(17) Com base nestes resultados, a contribuição da própria condição infértil subjacente tem vindo a ser questionada. No entanto, tem sido difícil separar os efeitos que advém das tecnologias de reprodução assistida daqueles inerentes à condição infértil. Além disso, algumas condições como malformações uterinas ou desordens hormonais podem ter efeitos adversos sobre a fertilidade bem como sobre o período gestacional.

O objectivo deste estudo é demonstrar que o uso da tecnologia de FIV é responsável por um maior número de morbidades apresentadas pelas mães e recém-nascidos, durante a gravidez e período neonatal, quando comparados com aqueles concebidos naturalmente. A nossa amostra incluirá todas as crianças únicas, e as respectivas mães, nascidos no CHCB entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012. A hipótese colocada é que as gravidezes por FIV estão associadas a maiores taxas de morbidade materna e neonatal.

2 Apresentação do Estudo

2.1 Objectivos

O presente estudo visa a comparação da morbidade infantil, durante os períodos gestacional e neonatal, dos recém-nascidos concebidos através de FIV com aqueles concebidos naturalmente, nascidos no CHCB, entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012. Essa comparação basear-se-á na avaliação dos problemas que a população em estudo apresentou durante esses dois anos.

2.1.1 Objectivos Específicos

1. Conhecer a prevalência de crianças únicas nascidas por FIV no CHCB, entre 2011 e 2012;
2. Conhecer as principais características maternas das crianças únicas concebidas por FIV e compará-las com as das crianças concebidas naturalmente, nascidas entre 2011 e 2012, no CHCB;
3. Caracterizar o período gestacional materno das crianças únicas nascidas por FIV compará-lo com o das crianças concebidas naturalmente, nascidas entre 2011 e 2012, no CHCB;
4. Caracterização do parto das crianças únicas nascidas por FIV compará-lo com o das crianças concebidas naturalmente, nascidas entre 2011 e 2012, no CHCB;
5. Caracterizar o período neonatal das crianças únicas nascidas por FIV compará-lo com o das crianças concebidas naturalmente, nascidas entre 2011 e 2012, no CHCB;

2.2 Hipóteses

No seguimento daqueles que são os objectivos gerais e específicos, colocamos as seguintes hipóteses:

H1: As mães das crianças únicas concebidas por FIV têm maior risco de complicações durante o período gestacional e parto comparativamente às mães das crianças únicas concebidas naturalmente;

H2: O risco de problemas neonatais e mortalidade perinatal é maior nas crianças únicas concebidas por FIV comparativamente às crianças únicas concebidas naturalmente.

3 Metodologia

3.1 Tipo de estudo e participantes

O presente estudo é observacional retrospectivo, cuja amostra foi recolhida no Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), contabilizando todos os nascimentos entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012 (n = 1181). Para efeitos de análise, foram excluídas gravidezes gemelares, não vigiadas e as que foram medicamente assistidas com outra técnica que não FIV, ficando a amostra com um tamanho final de n = 1086.

3.2 Recolha de dados

A recolha dos dados baseou-se na consulta de processos clínicos com base na listagem, fornecida pelo CHCB, com os números dos processos relativos aos recém-nascidos nascidos cujo parto teve lugar no CHCB entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012.

Após a autorização do Presidente do Conselho de Administração (Anexo 1), do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher (Anexo 2), a recolha de informação dos processos clínicos decorreu entre Março de 2013 e Fevereiro de 2014.

Uma vez recolhida a informação necessária, os dados foram guardados num ficheiro de dados de SPSS para posterior análise e tratamento estatístico.

3.3 Descrição das variáveis

Para dar resposta ao objectivo do nosso trabalho analisamos quatro categorias: características maternas, características do período gestacional materno, características do parto e características do período neonatal. Cada uma das categorias engloba um conjunto de variáveis que permite tirar as conclusões necessárias. São elas:

- Características maternas: idade materna, paridade, gestações, hipertensão arterial, diabetes melitos, tabagismo e complicações das gestações prévias (incluindo abortamentos; parto pré-termo; parto distócico; gravidez ectópica).
- Características do período gestacional materno: Idade gestacional (apenas foram consideradas semanas completas de gestação), hemorragia pré-parto, sofrimento fetal agudo (SFA), ameaça de parto pré-termo (APP), ruptura prematura de membranas (RPM), restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e infeção urinária.

- Características do parto: parto eutócico, parto distócico por ventosa, fórceps ou cesariana.
- Características neonatais: Idade materna, duração da gestação, peso à nascença, índice de apgar (IA) ao 1º e 5º minutos, reanimação, ventilação, hiperbilirrubinemia, patologias respiratórias (inclui: doença das membranas hialinas, taquipneia transitória do recém-nascido, pneumonia, hipertensão pulmonar e apneia da prematuridade), infecção, admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN), número de dias de internamento e morte neonatal.

3.4 Análise estatística

Dado o tipo de estudo, não foi possível fazer o controlo das variáveis confundentes entre os grupos, no que diz respeito às características das mães. Dado que, nos resultados obtidos relativamente às características maternas, são observadas diferenças estatisticamente significativas na idade materna e no ser o primeiro parto, entre os dois grupos em análise. Isto é uma limitação importante do desenho experimental.

As análises estatísticas foram realizadas com o software IBM SPSS Statistics para Windows, Versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY)., e avaliadas ao nível de significância de 5%. A associação entre o tipo de gravidez (Natural ou FIV) e as variáveis categóricas listadas na Tabela 1 foi avaliada através de testes de qui-quadrado ou testes exatos de Fisher, em conformidade com as regras de Cochran para cada caso. Variáveis codificadas com mais de duas categorias foram avaliadas recorrendo ao método de Monte Carlo, sendo nestes casos apresentado o intervalo de confiança a 95% dos valores-p estimados.

Para análise de variáveis contínuas - idade da mãe, duração de gestação e duração de internamento - a normalidade foi avaliada através da aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov, para gravidez natural, e do teste de Shapiro-Wilk, mais conservador, para FIV (grupo mais pequeno). Em todos os casos, verificou-se que pelo menos um dos grupos não seguia uma distribuição normal ($p < 0.05$), pelo que a comparação entre tipos de gravidez foi feita com a aplicação do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Por este motivo, estas variáveis são descritas através da sua mediana e amplitude inter-quartil (AIQ).

4 Resultados

No presente estudo verificamos que a prevalência global de crianças nascidas por FIV no CHCB entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012 foi de 1,9%, ou seja, num total de 1181 recém-nascidos houve 23 casos de crianças concebidos por FIV. Após a exclusão das gravidezes gemelares, não vigiadas e das gravidezes adquiridas por outros meios diferentes de FIV, a prevalência desceu para 1,4%, incluindo apenas 15 casos de FIV num total de 1086 recém-nascidos.

4.1 Características maternas

As características maternas de ambos os grupos são apresentadas na tabela 1. Na população em estudo, verificamos que a mediana das idades maternas das mulheres que conceberam naturalmente ($n = 31$) é significativamente inferior à idade das que foram sujeitas a tratamentos de FIV ($n = 35$). Nos casos de FIV, é mais frequente que esse seja o primeiro parto ($\chi^2_{(1)} = 8.172$, $p = 0.006$), até porque tendencialmente é a primeira gestação ($\chi^2_{(1)} = 3.458$, $p = 0.072$), e que as mães sejam mais velhas ($p < 0.001$) do que os nascimentos de concepção natural; de facto não se observou nenhum caso de concepção por FIV em que a idade da mãe fosse inferior a 30 anos. Os resultados relativos às restantes variáveis como HTA, diabetes, tabagismo e antecedentes de complicações em gestações anteriores não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 1. Características maternas.

		Natural		FIV		Valor-p
		n	%	n	%	
Idade da mãe	Mediana (AIQ)	31 (7)	--	35 (7)	--	< 0,001 ^{MW}
	≤29	437	40.8	0	0.0	0.001 (0.001-0.002) ^{+MC}
	30-34	388	36.2	6	40.0	
	≥35	246	23.0	9	60.0	
1ª Gestação		526	49.2	11	73.3	0.072 ⁺
1º Parto		605	56.5	14	2.3	0.006 ⁺
HTA		109	10.2	2	13.3	0.660 [◇]
Diabetes Melitos		93	8.7	2	13.3	0.383 [◇]
Tabagismo		174	16.2	5	33.3	0.085 [◇]
Gestações prévias	Aborto	184	17.2	4	26.7	0.309 [◇]
	Natimorto	6	0.6	0	0.0	1.000 [◇]
	Prematuro	25	2.3	0	0.0	1.000 [◇]
	Distócico	167	15.6	0	0.0	0.146 [◇]
	Gravidez Ectópica	5	0.5	0	0.0	1.000 [◇]

⁺ Teste qui-quadrado de independência; [◇] Teste exacto de Fisher; ^{MW} Teste não paramétrico de Mann-Whitney; ^{MC} Teste qui-quadrado de independência com simulação pelo Método de Monte-Carlo.

4.2 Características do período gestacional

Não existem diferenças significativas entre a maioria das variáveis presentes da tabela 2. A única associação estatisticamente significativa encontra-se entre o tipo de concepção e a ocorrência de hemorragia pré-parto ($p = 0.035$), no sentido em que esta é mais frequente quando a concepção é por FIV.

Tabela 2. Características do período gestacional.

		Natural		FIV		Valor-p
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Tempo de gestação	< 33 meses	8	0.7	1	6.7	0.087 (0.081-0.093) +MC
	33-36 meses	66	6.2	0	0.0	
	>36 meses	997	93.1	14	93.3	
	Mediana (AIQ)	39 (2)	--	39 (2)	--	0.800 ^{MW}
HPP		20	1.9	2	13.3	0.035 [◇]
SFA		134	12.5	4	26.7	0.112 [◇]
APP		74	6.9	2	13.3	0.284 [◇]
RPM		219	20.4	4	26.7	0.525 [◇]
RCIU		38	3.6	0	0.0	1.000 [◇]
Infecção Urinária		40	3.7	0	0.0	1.000 [◇]

* Teste exato de qui-quadrado; [◇] Teste exato de Fisher; ^{MW} Teste não paramétrico de Mann-Whitney; ^{MC} Teste qui-quadrado de independência com simulação pelo Método de Monte-Carlo.

4.3 Características do parto

O parto distócico é experienciado por um número significativamente maior de mulheres que conceberam por FIV ($\chi^2_{(1)} = 4.529$, $p = 0.038$), ainda que não exista associação entre a necessidade de utilização de ventosa ou fórceps em partos distócicos. (Tabela 3) No entanto, é de salientar que a necessidade de cesariana é também significativamente superior quando a concepção foi por FIV ($\chi^2_{(1)} = 7.553$, $p = 0.072$).

Tabela 3. Características do parto.

		Natural		FIV		Valor-p	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Parto	Distócico	Eutócico	581	54.2	4	26.7	0.038 ⁺
		Total	490	45.8	11	73.3	
		Ventosa	123	11.5	1	6.7	1.000 [◇]
		Fórceps	15	1.4	0	0.0	1.000 [◇]
		Cesariana	353	33.0	10	66.7	0.010 ⁺

* Teste exato de qui-quadrado; [◇] Teste exato de Fisher

4.4 Características do período neonatal

A mediana da idade gestacional foi semelhante em ambos os grupos tabela 4. Encontrou-se uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de concepção e o peso à data do nascimento ($\chi^2_{(2)} = 8.978$, $p = 0.033$), sendo mais frequente que recém-nascidos concebidos por FIV tenham peso à nascença abaixo de 2,5 kg, enquanto que recém-nascidos de mais baixo peso ou de maior peso são, normalmente, recém-nascidos de concepção natural. Contudo, quando se considera o peso dividido em apenas duas categorias (ponto de corte de 2.5 kg), não se encontra associação entre aquele par de variáveis. Verifica-se ainda que o IA, quando avaliado ao 1º minuto, é independente do tipo de concepção ($p = 0.294$). Relativamente ao IA avaliado ao 5º minuto, parece ser mais frequente a ocorrência de APGAR < 7 quando a concepção foi por FIV ($p = 0,014$), ainda que esta associação deva ser considerada com algum cuidado dado que não existiu nenhum caso de concepção natural e APGAR < 7 ao 5º minuto. Encontrou-se ainda associação entre a ocorrência de óbito e tipo de concepção ($p = 0,041$), sendo aquele mais frequente nas situações de FIV.

Tabela 4. Características do período neonatal.

		Natural		FIV		Valor-p
		n	%	n	%	
Peso Nascimento	<1.5 Kg	1	0.1	1	6.7	0.033 (0.029-0.036) ^{MC}
	1.5-2.5 Kg	85	8.0	1	6.7	
	>2.5 Kg	983	92.0	13	86.7	
Reanimação		49	4.6	2	13.3	0.154 [◇]
APGAR 1 minuto	≥7	995	92.9	13	86.7	0.294 [◇]
	<7	76	7.1	2	13.3	
APGAR 5 minutos	≥7	1071	100.0	14	93.3	0.014 [◇]
	<7	0	0.0	1	6.7	
Ventilação Mecânica		55	5.1	2	13.3	0.184 [◇]
Hiperbilirrubinémia		519	48.5	5	33.3	0.303 ⁺
Hiperbilirrubinémia + fototerapia		215	41.4	1	20.0	0.653 [◇]
Anomalias Genéticas		50	4.7	1	6.7	0.516 [◇]
Patologias Respiratórias	Doença das Membranas Hialinas	6	0.6	0	0.0	1.000 [◇]
	Taquipneia Transitória do Recém-Nascido	11	1.0	0	0.0	1.000 [◇]
	Pneumonia	1	0.1	0	0.0	1.000 [◇]
	HT Pulmonar	0	0.0	0	0.0	--
	Apneia da Prematuridade	2	0.2	0	0.0	1.000 [◇]

⁺ Teste exato de qui-quadrado; [◇] Teste exato de Fisher; ^{MW} Teste não paramétrico de Mann-Whitney; ^{MC} Teste qui-quadrado de independência com simulação pelo Método de Monte-Carlo.

Estudo comparativo da morbidade infantil durante os períodos gestacional e neonatal de crianças concebidas através de FIV e concepção natural, nascidas no CHCB entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012.

Tabela 4. (Continuação) Características do período neonatal.

		Natural		FIV		Valor-p
		n	%	n	%	
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais		145	13.5	2	13.3	1.000 [◇]
Óbito	Total	2	0.2	1	6.7	0.041 [◇]
	Neonatal	1	50.0	0	0.0	--
	Perinatal	1	50.0	1	100.0	--
Duração do Internamento	Mediana (AIQ)	3 (1)	--	4 (1)	--	0.349 ^{MW}

* Teste exato de qui-quadrado; [◇] Teste exato de Fisher; ^{MW} Teste não paramétrico de Mann-Whitney; ^{MC} Teste qui-quadrado de independência com simulação pelo Método de Monte-Carlo.

5 Discussão

As mulheres que recorrem a técnicas de fertilização in vitro são geralmente mais velhas comparativamente às mulheres que concebem naturalmente, são frequentemente primíparas e muitas têm problemas de fertilidade. Todas essas características contribuem por si só para o aumento da taxa de complicações e do risco obstétrico durante a gravidez.(3, 7, 9, 10) Mesmo assim, o número de mulheres que recorrem a técnicas de reprodução assistida continua a aumentar, tornando-se necessário avaliar os riscos, tanto maternos como fetais, inerentes à tecnologia.

No presente estudo, os períodos gestacional, parto e neonatal de um grupo de mulheres que deu à luz crianças únicas concebidas por FIV foram analisados e comparados com um grupo de controlo composto por mulheres que conceberam naturalmente. Uma vez que o nosso estudo é observacional retrospectivo, com base numa amostra de conveniência, não foi possível fazer o *matching* de variáveis confundentes referentes às características maternas por limitações inerentes ao desenho experimental, sendo este facto um importante viés que teremos que ter em conta aquando da interpretação dos resultados e da comparação com outros estudos.

Os nossos resultados indicam que as concepções por FIV não acarretam um aumento do risco para a maioria das complicações mais frequentes do período gestacional. Sofrimento fetal agudo, ameaça de parto pré-termo, ruptura prematura de membranas, restrição do crescimento intrauterino e infeção urinária complicam uma percentagem similar de gravidezes no grupo de FIV e no de controlo. Hemorragia pré-parto foi a única complicação diagnosticada mais frequentemente no grupo de concepção por FIV. Vários estudos obtiveram resultados controversos acerca das complicações durante o curso da gravidez por FIV. Uns autores defendem que as características do período gestacional são semelhantes em ambos os grupos,(8, 15) enquanto outros apontam a hemorragia pré-parto e a hipertensão gestacional como complicações mais frequentes em gravidezes por FIV.(10, 11, 14, 15) Uma vez que nas gestações de FIV o seguimento pré-natal geralmente começa mais cedo do que nas gestações concebidas naturalmente, isso poderá contribuir para um diagnóstico mais frequente de sangramento no primeiro trimestre da gravidez.

A taxa de parto cesáreo foi significativamente maior no grupo das FIV's comparativamente ao grupo de controlo. Uma vez que a maioria das complicações pré-natais foi comparável em ambos os grupos, parece-nos razoável supor que a elevada taxa de cesarianas entre as pacientes que conceberam por fertilização in vitro poderá ser um reflexo da maior preocupação e ansiedade das mães e dos próprios médicos inerentes às gestações

medicamente assistidas. Estes resultados são consistentes com a maioria dos estudos publicados anteriormente.(6-9, 13)

Na generalidade dos estudos, as taxas de mortalidade neonatal nas populações FIV são reportadas como sendo significativamente mais elevadas do que no grupo de controlo.(3, 7, 9, 16) Sabe-se que algumas características maternas, especialmente o tempo de infertilidade e a idade avançada, podem afetar por si só o decorrer da gravidez e contribuir para o aumento da taxa de mortalidade perinatal.(12) Mesmo após o ajuste para esses potenciais factores confundentes, essa associação não foi atenuada.(2)

Tem sido sugerido que as gravidezes por FIV apresentam uma taxa de nascimentos pré-termo significativamente superior à generalidade da população, que tem sido atribuída principalmente à maior incidência de gravidezes múltiplas que este grupo apresenta.(6, 11, 16, 18) No nosso estudo não foram incluídas gestações múltiplas e verificámos que os resultados das taxas de nascimentos pré-termo foram comparáveis em ambos os grupos. De forma semelhante à taxa de mortalidade perinatal, alguns autores defendem que também a prematuridade é influenciada por algumas características maternas como a idade avançada, a paridade e os hábitos tabágicos.(12) Esta inconsistência de resultados resulta provavelmente de diferenças no desenho de estudo. Como referimos anteriormente, a impossibilidade de fazer o *matching* de variáveis confundentes relativas às características maternas representa um importante viés que poderá explicar a diferença dos nossos resultados em relação aos dos outros estudos.

Na nossa análise, verificamos que o grupo de crianças concebidas por FIV apresenta uma taxa de baixo peso à nascença significativamente maior que o grupo concebido naturalmente. Alguns estudos alegam que o baixo peso ao nascer poderá ser secundário à prematuridade e à elevada atenção que é dada a uma gravidez por FIV, facto que não é apoiado pelos resultados que obtivemos dado que a taxa de recém-nascidos pré-termo é semelhante em ambos os grupos.(10, 18) Um estudo em particular comparou o desenvolvimento da gravidez e o período pós-parto dos filhos de mulheres que conceberam tanto espontaneamente quanto após FIV, eliminando assim qualquer fator materno dado que a mãe dos recém-nascidos comparados era a mesma.(2) Nesse estudo, as diferenças encontradas no peso ao nascer entre os irmãos foi insignificante, mesmo após ter sido feito o ajuste da análise, concluindo que o modo de concepção não afecta o peso ao nascer dos recém-nascidos. Da mesma forma, certos autores que haviam registado maiores taxas de baixo peso ao nascer no grupo de FIV, após fazerem o ajuste para algumas variáveis confundentes, os resultados tornaram-se semelhantes em ambos os grupos.(9, 14, 15) Por outro lado, alguns estudos afirmam que, mesmo após o ajuste para variáveis confundentes como paridade e idade materna, a incidência de baixo peso ao nascer nos recém-nascidos do grupo que concebeu por FIV continua a ser mais elevada.(11) Uma vez que o nosso estudo não pode ser ajustado para tais

variáveis confundentes, ficamos sem saber se a elevada taxa de baixo peso ao nascer se deveu a fatores maternos ou ao tipo de concepção adotado. Encontrámos apenas um estudo que comparou o IA entre os recém-nascidos, não tendo sido encontradas diferenças entre os grupos.(14) O nosso estudo não obteve os mesmos resultados em relação a esta variável, tendo sido encontrada associação entre a gravidez por FIV e IA ao 5º minuto inferior a 7. Como já referimos anteriormente, esta associação tem de ser considerada com cautela uma vez que não houve nenhum caso de concepção natural e APGAR < 7 ao 5º minuto.

6 Conclusão

Tendo em conta os resultados obtidos, concluímos que o modo de concepção, neste caso a FIV, tem implicações na grávida e no recém-nascido. Além de aumentar a taxa de hemorragia pré-parto, a concepção por FIV está associada a uma maior probabilidade de baixo peso ao nascer, mortalidade neonatal e IA ao 5º minuto <7.

Este modo de concepção é visto por muitos casais e médicos como o tratamento mais óbvio e eficaz para a ausência involuntária de filhos. O entusiasmo pela arte pode levar o público alvo e os próprios profissionais de saúde a ignorar os potenciais riscos inerentes a tais tratamentos. É necessário uma vigilância pré-natal atenta e direcionada ao tratamento e prevenção destas complicações de forma a melhorar a saúde da grávida e do recém-nascido.

Se por um lado devemos respeitar a autonomia dos pacientes na tomada de decisões, por outro é um dever de qualquer profissional de saúde, que trabalhe em medicina reprodutiva ou em áreas associadas, conhecer e explicar os riscos a que os pacientes estarão sujeitos a fim de que estes últimos possam tomar uma decisão cada vez mais consciente e informada possível.

Apesar dos riscos inerentes à técnica, o desejo de ser mãe não deve ser negado a ninguém e, se por um lado, devem ser envidados esforços na prevenção e tratamento das prováveis complicações, por outro, é necessário diminuir as listas de espera e melhorar o acesso de toda a população às tecnologias de reprodução assistida, independentemente do status socioeconómico. Para isso, é necessário reorganizar os recursos já existentes ou, se for o caso, aumentar o investimento nesta área.

6.1 Limitações do estudo

A nossa investigação teve algumas limitações que, de uma forma ou de outra, dificultaram o estudo e a interpretação dos resultados.

Um dos grandes problemas metodológicos do nosso estudo, que se verifica também em muitos outros estudos acerca deste tema, prende-se com o facto de compararmos os resultados obtidos nas gestações após o tratamento de FIV em mulheres inférteis com os resultados obtidos após concepção espontânea em mulheres férteis. Atualmente sabe-se que a infertilidade feminina afecta por si só o decorrer da gestação, deixando a dúvida se as diferenças observadas entre os dois grupos se deve à tecnologia de reprodução assistida usada ou à condição infértil subjacente.

Outra importante limitação deve-se ao desenho de estudo, uma vez que a recolha de dados foi feita de forma retrospectiva, não nos permitindo fazer o ajuste para algumas variáveis

confundentes maternas importantes. Mesmo entre mulheres férteis, diferenças em certas características fundamentais como a paridade, idade materna e hábitos tabágicos podem enviesar os resultados e tornar difícil a distinção entre os efeitos provocados pelo tratamento e aqueles provocados por essas características.

Dado que os processos das grávidas se encontra ainda em papel, o acesso toda a informação necessária revelou-se difícil. O incorreto preenchimento e organização de muitos dos processos consultados, algumas vezes sem o registo de informações importantes, impediu-nos de avaliar corretamente algumas variáveis pertinentes para a nossa investigação.

O tamanho bastante reduzido da nossa amostra juntamente com a grande diferença no tamanho dos dois grupos são duas importantes fontes de viés, levando-nos a olhar com cautela para os resultados.

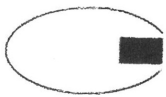
7 Referências

1. - de. Programa Nacional de Saúde Reprodutiva. Lisboa:DGS; 2008. 16p.
2. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Doring V, Skjaerven R, Gunnell D, et al. Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet*. 2008;372(9640):737-43.
3. Allen VM, Wilson RD, Cheung A, Genetics Committee of the Society of O, Gynaecologists of C, Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of O, et al. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2006;28(3):220-50.
4. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.
5. PMA em Portugal [Internet]. CNPMA. Available from: http://www.cnpma.org.pt/cidadaos_pma.aspx#.
6. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? Best practice & research *Clinical obstetrics & gynaecology*. 2007;21(1):67-81.
7. Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: a case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(3):688-95.
8. Tomic V, Tomic J. Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;284(6):1411-6.
9. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Bmj*. 2004;328(7434):261.
10. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2012;18(5):485-503.
11. Tallo CP, Vohr B, Oh W, Rubin LP, Seifer DB, Haning RV, Jr. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *The Journal of pediatrics*. 1995;127(5):794-800.
12. Sazonova A, Kallen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Human reproduction*. 2011;26(10):2878-86.
13. Reubinoff BE, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker JG, Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertility and sterility*. 1997;67(6):1077-83.

14. Ochsenkuhn R, Strowitzki T, Gurtner M, Strauss A, Schulze A, Hepp H, et al. Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2003;268(4):256-61.
15. Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Human reproduction*. 2002;17(7):1755-61.
16. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Human reproduction*. 2002;17(5):1391-8.
17. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet*. 1999;354(9190):1579-85.
18. Allen C, Bowdin S, Harrison RF, Sutcliffe AG, Brueton L, Kirby G, et al. Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study. *Irish journal of medical science*. 2008;177(3):233-41.

Anexos

Anexo I: Autorização do Presidente do Conselho de Administração



RECEBIDO AO
Gabinete de Investigação e Inovação
28 MAR. 2013

Recebidão
20/03/2013

Centro Hospitalar Cova da Beira Presente em reunião de C.A. Em: <i>[assinatura]</i> Despacho: <i>[assinatura]</i>
Presidente do C.A. Prof. Doutor Miguel Castelo Branco
Vogal de C.A. Prof.ª Dra. Anabela Almeida
Vogal do C.A. Técnica Superior Crimária Sizenca
Directora Clínica Dra. Rosa Maria Ballesteros
Enfermeiro Director Enf.ª António João Rodrigues

Parecer:	Despacho: <i>EA</i> Centro Hospitalar Cova da Beira Presidente do Conselho de Administração Prof. Doutor Miguel Castelo Branco
----------	--

ASSUNTO: Projecto de Investigação nº24/2013 - "Estudo comparativo da morbilidade infantil durante os períodos gestacional e neonatal das crianças concebidas através de fertilização in vitro e concepção natural, nascidas no Centro Hospitalar Cova da Beira"

PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração

N.º 27/GII

DE: Gabinete de Investigação e Inovação

Data 19/03/2013

Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Diana Margarida Rocha Pereira, aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Estudo comparativo da morbilidade infantil durante os períodos gestacional e neonatal das crianças concebidas através de fertilização in vitro e concepção natural, nascidas no Centro Hospitalar Cova da Beira", através da consulta de processos clínicos, no Departamento de Saúde da Criança e da Mulher - Serviços de Neonatologia e Medicina Reprodutiva deste Centro Hospitalar.

Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Normas do Núcleo de Investigação.

Informo ainda que o estudo não foi submetido ao parecer da Comissão de Ética de acordo com a tomada de decisão desta Comissão, constante na Acta nº 2, da reunião de 22 de Janeiro de 2009:" A Comissão de Ética decidiu ainda: -----

Que o parecer da Comissão de Ética será dispensável sempre que não haja contacto directo com os doentes, como é o caso de consulta de processos clínicos e desde que o investigador se comprometa a manter a confidencialidade;...".

Com os melhores cumprimentos, *pestocis*

P1 O Gabinete de Investigação e Inovação

Rosa Saraiva

(Dr.ª Rosa Saraiva)

Anexo II: Ficheiro de dados de SPSS

CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Gestação	Não é primeira
	Primeira
HTA	Não
	Sim
Diabetes	Não
	Sim
Tabaco	Não
	Sim
Aborto	Não
	Sim
Natimorto	Não
	Sim
Prematuro	Não
	Sim
Distócito	Não
	Sim
Gravidez ectópica	Não
	Sim
1º Parto	Não
	Sim
Idade da mãe	<=29
	30-34
	>=35
Idade da mãe 2	<=18
	19-29
	30-34
	>=35

Tempo de gestação	< 33 meses
	33-36 meses
	>36 meses
HPP	Não
	Sim
SFA	Não
	Sim
APPT	Não
	Sim
RPM	Não
	Sim
RCIU	Não
	Sim
Infecção Urinária	Não
	Sim

	Parto	Eutócito
		Distócito
Distócito	Ventosa	Não
		Sim
	Forceps	Não
		Sim
	Cesariana	Sim
		Sim

Patologias Respiratórias	Peso Naso	<15 Kg
		15-25 Kg
		>25 Kg
	Peso Naso 2	≤2.5 Kg
		>2.5 Kg
	Reanimação	Não
		Sim
	APGAR 1min	≥7
		<7
	APGAR 5min	≥7
		<7
	Ventilação Mecânica	Não
		Sim
	Hiperbilirubinémia	Não
		Sim
	Fototerapia para Hiperbilirubinémia	Não
		Sim
	Anomalia Congénita	Não
		Sim
	Doença da Membrana Hialina	Não
		Sim
	Taquipneia Transitória do Recém-Nascido	Não
		Sim
	Pneumonia	Não
		Sim
	HT Pulmonar	Não
Sim		
Apneia da Prematuridade	Não	
	Sim	
Infecções	Não	
	Sim	
Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal	Não	
	Sim	
Óbito	Não	
	Sim	
Tipo óbito	Natimorto	
	Perinatal	