

Técnicas de Reprodução Assistida e Complicações Obstétricas

Autores: João Pedro Junqueira Caetano
Bianca Amorim Perdigão
Ana Márcia de Miranda Cota
Leonardo Augusto Meyer de Moraes
Ricardo Mello Marinho

Endereço para Correspondência:

Clínica Pró-Criar / Mater Dei

Rua Alvarenga Peixoto 1365

Belo Horizonte - Minas Gerais

CEP: 30.180-121

TeleFax: (031) 292-5299

E-mail: pro-criar@fiv.com.br

Gestações Múltiplas

O desenvolvimento das técnicas de reprodução assistida (TRA) tem propiciado um aumento das taxas de implantação embrionária e gravidez mas, paralelamente, temos observado um aumento global na incidência de gestações múltiplas. Considera-se atualmente a ocorrência de gestações múltiplas uma grave complicação das TRA, associando-se a complicações obstétricas e perinatais importantes. Além disso, as gestações múltiplas também causam um grande impacto financeiro e acarretam problemas sociais e psicológicos para as famílias.

Dados da Inglaterra e País de Gales mostram que entre 1980 e 1993 a incidência de gestações gemelares aumentou em 25% e a taxa de trigêmeos ou gravidezes de maior ordem dobraram. A proporção de gestações múltiplas aumentou de 9,8/1000 em 1980 para 12,7/1000 em 1993, sendo em sua maioria gestações gemelares. Trigêmeos ou gravidezes de maior ordem continuaram relativamente raros, mas entretanto aumentaram de 1,5/10000 em 1980 para 3,7/10000 em 1993, ou seja, um aumento superior a 100% (Doyle, 1996). A principal causa deste aumento na taxa de gestações múltiplas está associada à utilização de drogas para estimulação ovariana e às TRA. Em um estudo realizado no Reino Unido por Levine *et al.* (1992) englobando 156 gestações triplas, 12 quádruplas e 1 quántupla ocorridas em 1989, observou-se que 31% foram concebidas naturalmente, 34% resultaram de estimulação ovariana e 35% corresponderam aos casos de fertilização *in-vitro* (FIV) ou transferência intrafalopiana de gametas (GIFT). Em um estudo realizado na França em 1993, Tuppin *et al.* estimaram que, entre 1985 a 1989, 50% dos trigêmeos foram gerados através de tratamentos com drogas indutoras da ovulação e 26% foram concebidos através das TRA.

Assim sendo, medidas devem ser tomadas com o intuito de se evitar a ocorrência de gestações múltiplas, especialmente as de maior ordem. No Reino Unido, *The Human Fertilization and Embryology Authority* recomenda que um máximo de 3 embriões podem ser transferidos durante um ciclo de FIV. Assim sendo, a maioria das gravidezes de alta ordem neste país são agora resultantes de estimulações ovarianas controladas inadequadamente. Um estudo realizado por Evans *et al.* (1995) sugere que a transferência de um menor número de embriões pode não ter repercussão sobre as taxas de gestações múltiplas, mas pode reduzir significativamente a incidência de gestações com mais de dois fetos, diminuindo assim os riscos maternos e neonatais. Ludwig *et al.* (2000) demonstraram que a redução do número de embriões transferidos (de 3 para 2 embriões) não alterou as taxas de gravidez e, além disso, reduziu a taxa de gravidez múltipla de 24,0% para 16,1%.

Como alternativa para diminuir o número de fetos em gestações múltiplas, desenvolveu-se a técnica de redução embrionária guiada por ultra-som, a qual pode ser realizada através de aspiração do saco gestacional selecionado ou injeção de KCl no coração fetal. Entretanto, esta conduta é bastante controversa, apesar de não haver dúvidas de que, em gestações quadrigemelares ou de maior ordem, a redução traga benefícios para os fetos remanescentes. Em gestações trigemelares a redução embrionária aumenta a taxa de aborto para 12 a 13%, enquanto que essa taxa é de 6% em gestações triplas não reduzidas. Por outro lado, em gestações não reduzidas a perda fetal ocorre mais tardiamente. (Bollen *et al.*, 1993). Entretanto, no Brasil a legislação não permite este tipo de procedimento e, sendo assim, devemos agir com muito critério durante uma indução da ovulação ou transferência de embriões, evitando-se ao máximo a ocorrência de gestações múltiplas de maior ordem.

Abortos

Existe uma incerteza a respeito do aumento do risco relativo de abortamento em mulheres submetidas a tratamentos de infertilidade, principalmente porque a incidência de abortamento na população geral é incerta. Em mulheres que se submetem à estimulação ovariana com a utilização de gonadotrofinas, tem-se relatado uma taxa de abortamento que varia de 20 a 30% (Ben-Rafael *et al.*, 1983; Shoham *et al.*, 1991). Por outro lado, em um estudo realizado por Ransom *et al.* (1993), observou-se que mulheres submetidas à estimulação ovariana e inseminação intra-uterina (IIU) com sêmen doado apresentaram taxa de abortamento significativamente maior em relação aos casais férteis (29% versus 12%). Dentre as pacientes que obtiveram gravidezes bem sucedidas, algumas conceberam novamente espontaneamente e apresentaram uma taxa de aborto de somente 9%. Curiosamente, um estudo realizado por Hull (1995) demonstrou que mulheres que necessitaram novamente de terapia gonadotrófica para conceber também apresentaram baixa taxa de abortamento (12%).

Segundo Jansen (1982), mulheres inférteis que ovulam normalmente, como por exemplo mulheres que concebem naturalmente após uma cirurgia tubária ou após tratamento com IIU devido à infertilidade masculina, ou então mulheres portadoras de hiperprolactinemia que se submetem a tratamento com bromocriptina, apresentam taxas reduzidas de aborto (11 a 12%).

Portanto, as altas taxas de abortamento observadas em pacientes que se submetem a tratamentos para infertilidade podem ser decorrentes de um efeito direto da terapia gonadotrófica ou serem conseqüência da ovulação múltipla, a qual associa-se à hipersecreção de esteróides, ou mesmo resultante de fatores inerentes à causa da infertilidade. Por outro lado, devemos lembrar que pacientes submetidas a tratamentos de

infertilidade realizam mais precocemente o exame de gravidez, o que não ocorre habitualmente entre os casais férteis, fato que contribui para o aumento na detecção de abortamentos precoces (Hull, 1995; Steer *et al.*, 1989).

Um outro fator diretamente relacionado ao risco de aborto é a idade da mulher. Sabe-se que a fertilidade feminina apresenta um declínio relacionado à idade, o qual se acelera após 35 anos e principalmente após os 40 anos de idade, sendo que a fertilidade alcança quase zero aos 45 anos. Embora exista um aumento na incidência de miomatose uterina com o avançar da idade, a relação entre idade e declínio na fertilidade ou aumento do risco de aborto não se deve, na maioria dos casos, à perda da receptividade uterina. Corroboram para esta afirmação o notável sucesso alcançado em programas de doação de oócitos, sugerindo que a qualidade oocitária seja o principal fator determinante na diminuição da fertilidade e aumento do risco de abortamento relacionados à idade. Outro dado relevante é que a idade avançada associa-se não somente ao risco aumentado de abortamento, mas também ao aumento na incidência de anomalias fetais, devido à associação entre diminuição da qualidade do oócito e aumento das anormalidades cromossômicas. A diminuição da qualidade dos oócitos com a idade se deve à apreensão prolongada, tornando-os vulneráveis às influências ambientais. Entretanto, Brook *et al.* (1984) defendem a teoria de que a qualidade do oócito já encontra-se alterada desde o início da vida intra-uterina.

Prematuridade e baixo peso ao nascimento

Segundo Doyle (1996), a média de peso ao nascimento no Reino Unido é de 3300g para gestações únicas, 2500g para gêmeos, 1800g para trigêmeos e 1500g para quadrigêmeos. Nota-se portanto que a proporção de crianças com baixo peso (recém-

nascidos com menos de 2500g) aumenta com a pluralidade das gestações. Há também um relato de que 12% dos recém-nascidos de gestações simples, 55% dos gêmeos e 94% dos trigêmeos apresentam baixo peso ao nascer. Estas proporções são maiores do que a esperada quando comparadas às taxas na população em geral (Doyle, 1996).

Em um estudo realizado na França por Olivennes *et al.* (1997) com um grupo de 422 crianças, observou-se que a porcentagem de crianças com menos de 2500g ao nascimento foi de 11,1% para gestações únicas, 54,4% para gêmeos e 100% para trigêmeos. A incidência de crianças com peso inferior ao percentil 10 para a idade gestacional (pequeno para a idade gestacional - PIG) foi de 5,9% dentre as gestações únicas, 22,5% para gêmeos e 13,6% para trigêmeos. Já a taxa de prematuridade foi de 11,1%, 47,1% e 100%, respectivamente.

Em outro estudo realizado com 99 crianças nascidas de FIV, 66% das gestações foram simples, 22% gemelares e 12% trigemelares. Destes, 28% nasceram prematuramente (entre 32 e 36 semanas) e apresentaram peso abaixo de 2.500g e 6 (6,06%) eram pequenos para a idade gestacional (Cederblad *et al.*, 1996).

Addor *et al.* (1998) compararam os resultados neonatais de 148 crianças concebidas através de tratamento para infertilidade e 6348 crianças concebidas espontaneamente. Observou-se que a média do peso de crianças concebidas após estimulação ovariana foi menor ($3128 \pm 81g$) em comparação à média de peso de crianças concebidas espontaneamente ($3278 \pm 65g$). Já os recém-nascidos concebidos através de TRA apresentaram um peso médio significativamente inferior em relação ao peso médio das crianças concebidas após estimulação ovariana ($2894 \pm 80g$, $P < 0,0001$). Houve também redução da idade gestacional média ao nascimento de $38,9 \pm 0,02$ semanas em gestações por concepção natural para $38,6 \pm 0,2$ semanas nos casos de concepção estimulada e para

37,7 ± 0,3 semanas no grupo que utilizou TRA ($P < 0,0001$). Em relação à média de dias de internação hospitalar do recém-nascido, esta foi de 6,8 ± 6,7 dias para a concepção natural, 8,6 ± 7,2 dias para a concepção por estimulação ovariana e 12,4 ± 17,6 dias para TRA ($P < 0,0001$). Portanto, os dados deste estudo demonstram que o efeito do tratamento da infertilidade perante a morbidade neonatal relaciona-se à ocorrência de gestação múltipla, à prematuridade e ao baixo peso ao nascimento.

Em um estudo prospectivo realizado por Sauer *et al.* (1995), ao se analisar os resultados de gestações após doação de oócitos em mulheres com 50 anos ou mais, encontrou-se uma taxa de 11,7% de partos prematuros. Das 17 mulheres pós-menopausadas que conceberam, duas apresentaram trabalho de parto prematuro. Portanto, a idade materna parece ser também um fator relevante no aumento do risco de prematuridade.

Morbidade materna

Sabemos que a ocorrência de gestações múltiplas é freqüente com o uso da moderna tecnologia reprodutiva. Esse fato traz consigo um aumento na incidência de complicações obstétricas, inclusive de pré-eclâmpsia. O maior risco de pré-eclâmpsia pode ser explicado pelo próprio aumento na incidência de gestações múltiplas, pela maior massa placentária, idade materna avançada e diminuição do fluxo placentário. Entretanto, é possível que mesmo quando a implantação é bem sucedida e a gestação é única possa haver aumento na incidência de pré-eclâmpsia. Skupski *et al.* (1996) demonstraram que a incidência de pré-eclâmpsia grave encontra-se aumentada em gestações trigemelares obtidas por FIV em comparação às gemelares (reduzidas espontaneamente ou não). No estudo realizado por Sauer *et al.* (1995), das 17 gestações obtidas através de doação de oócitos em mulheres com

mais de 50 anos, 8 (47%) apresentaram complicações. Destas, 7 apresentaram hipertensão, 2 diabetes mellitus e 1 apresentou pré-eclâmpsia

Conclusão

Paralelamente ao avanço da tecnologia reprodutiva, temos observado um aumento crescente no número de gestações múltiplas, as quais estão associadas a complicações maternas e neonatais graves, tais como prematuridade, baixo peso ao nascimento, abortamento e pré-eclâmpsia. Além de todas estas complicações, as gestações múltiplas também acarretam problemas de ordem social, psicológica e financeira. O desenvolvimento das TRA, visando o aumento da receptividade endometrial, melhoria da qualidade embrionária e aumento das taxas de implantação, é de fundamental importância para que se reduzam o número de embriões transferidos e as taxas de gravidez múltipla, sem que haja prejuízo dos resultados.

Agravando o prognóstico das gestações advindas das TRA, existem ainda outros fatores tais como queda da qualidade oocitária, diminuição do número de oócitos e alteração na endocrinologia feminina, os quais estão diretamente associados à idade materna. Assim sendo, torna-se imperativo o diagnóstico precoce da infertilidade para que haja maior sucesso no tratamento.

REFERÊNCIAS

Addor V., Santos-Eggimann B., Fawer C.L., Paccaud F., Calame A. - Impact of infertility treatments on the health of newborns. *Fertil. Steril.*, 69: 210-215, 1998.

Ben-Rafael Z., Dor J., Mashiach S., Blankstein J., Lunenfeld B. e Serr D.M. - Abortion rate in pregnancies following ovulation induced by human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin. *Fertil. Steril.*, 39: 157-161, 1983.

Bollen N., Camus M., Toumaye H., Wisanto A., Van Steirteghem A.C., Devroey P. - Embryo reduction in triplet pregnancies after assisted procreation: a comparative study. *Fertil. Steril.*, 60: 504-509, 1993.

Botting B.J., Macdonald Davies I., Macfarlane A.J. - Recent trends in the incidence of multiple births and associated mortality. *Arch. Dis. Child.*, 62: 941-950, 1987.

Brook J.D., Gosden R.G., Chandley A.C. - Maternal ageing and aneuploid embryos - evidence from the mouse that biological and not chronological age is the important influence. *Hum. Genet.*, 66: 41-45, 1984.

Cederblad M., Friberg B., Ploman F., Sjöberg N.O., Stjernqvist K., Zackrisson E. - Intelligence and behaviour in children born after in-vitro fertilization treatment. *Hum. Reprod.*, 11: 2052-2057, 1996.

Doyle P. - The outcome of multiple pregnancy. *Hum. Reprod.*, 11: 110-120, 1996.

Evans M.I., Littman L., Louis L.S. et al. - Evolving patterns of iatrogenic multifetal pregnancy generation: implications for aggressiveness of infertility treatments. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 172: 1750-1755, 1995.

Hull M. - Complications of pregnancy after infertility treatment: awareness and prevention. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 102: 520-524, 1995.

Jansen R.P.S. - Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 143: 451-473, 1982.

Levine M.I., Wild J., Steer, P. - Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 99: 607-613, 1992.

Ludwig M., Schöpfer B., Katalinic A., Sturm R., Al-Hasani S., Diedrich K. - Experience with elective transfer of two embryos under the conditions of the German embryo protection law: results of a retrospective data analysis of 2573 transfer cycles. *Hum. Reprod.*, 15: 319-324, 2000.

Olivennes F., Kerbrat V., Rufat P., Blanchet V., Fanchin R., Frydman R. - Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 67: 284-289, 1997.

Ransom M.X., Bohrer M., Blotner M.B., Kemmann E. - The difference in miscarriage rates between menotropin-induced and natural cycle pregnancies is not surveillance related. *Fertil. Steril.*, 59: 567-570, 1993.

Sauer M.V., Paulson R.J., Lobo R.A. - Pregnancy in women 50 or more years of age: outcomes of 22 consecutively established pregnancies from oocyte donation. *Fertil. Steril.*, 64: 111-115, 1995.

Shoham Z., Zosmer A., Insler V. - Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menotropins), in vitro fertilization, and gamete intrafallopian transfer. *Fertil. Steril.*, 55: 1-11, 1991.

Skupski D.W., Nelson S., Kowalik A., Polaneczky M., Smith-Levitin M., Hutson M., Rosenwaks Z. - Multiple gestations from in vitro fertilization: successful implantation alone is not associated with subsequent preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 175: 1029-1032, 1996.

Steer C., Campbell S., Davies M., Mason B., Collins W. - Spontaneous abortion rates after natural and assisted conception. *Br. Med. J.*, 299: 1317-1318, 1989.

Tuppin P., Blondel B., Kaminski M. - Trends in multiple deliveries and infertility treatments in France. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 100: 383-385, 1993.