A criança concebida por técnicas de reprodução assistida: aspectos pós-natais

The child conceived by assisted reproduction techniques: postnatal aspects

Taciana Fontes Rolindo¹, Bruno Ramalho de Carvalho¹, David Barreira Gomes Sobrinho¹, Juliana Fabrícia Cuzzi², Adelino Amaral Silva¹, Hitomi Miura Nakagawa¹

¹ GENESIS - Centro de Assistência em Reprodução Humana, Brasília, Distrito Federal, Brasil

² Genesis Genetics Brasil, São Paulo, São Paulo, Brasil

RESUMO

Estima-se que aproximadamente 5 milhões de crianças concebidas por técnicas de reprodução assistida tenham nascido desde 1978. Embora a infertilidade seja considerada fator de risco independente para a saúde do conceito, suspeita-se que possa existir interferência em aspectos biopsicossociais de crianças concebidas em ciclos terapêuticos. Este artigo pretende condensar as informações disponíveis sobre crescimento, doenças na infância, desenvolvimento neurológico, psicossocial e familiar dessas crianças.

Palavras-chave: Fertilização In Vitro, Anormalidades Congênitas, Padrões de Herança, Desenvolvimento Infantil

ABSTRACT

It is estimated that approximately 5 million children conceived by assisted reproduction techniques have been born since 1978. Although infertility is considered an independent risk factor for health problems, therapeutic interference on biopsychosocial aspects of those children has been suspected. This article aims to condense the information available about growth, infantile diseases, neurological, psychosocial and familiar development of children conceived by assisted reproduction techniques.

Keywords: Fertilization In Vitro, Congenital Abnormalities, Inheritance Patterns, Child Development

INTRODUÇÃO

Conhecer aspectos da evolução de crianças concebidas por técnicas de reprodução assistida (TRA) tem se tornado cada vez mais importante, pois cerca de 1,5 milhão de ciclos terapêuticos são realizados por ano em todo o mundo, resultando em mais de 300.000 nascimentos. Países como Bélgica, Dinamarca, Holanda e Suécia têm mais de 3,0% dos nascimentos resultantes de TRA e estima-se que aproximadamente 5 milhões de crianças concebidas a partir de TRA tenham nascido desde o primeiro nascimento, em 1978 (ESHRE, 2012). Nos últimos anos um número crescente de estudos bem desenhados têm melhorado nossa compreensão do bem estar das crianças nascidas após técnicas de reprodução assistida. Embora se demonstre risco aumentado de problemas pré-e perinatais a crianças concebidas por TRA, casais inférteis submetidos a TRA bem sucedidas devem ser tranquilizados quanto à saúde física da prole, principalmente quando resultante de gestação única e nascimento a termo.

Vários estudos têm investigado aspectos biopsicossociais de indivíduos gerados por concepção assistida, interessando, principalmente, a infância. Este artigo de revisão pretende condensar informações disponíveis sobre crescimento, doenças na infância, desenvolvimento neurológico, psicossocial e familiar das crianças concebidas por TRA.

CRESCIMENTO

Dois estudos relataram diferenças em parâmetros de crescimento de crianças concebidas in vitro, com peso significativamente inferior ao de controles até os 3 anos de idade (Koivurova et al., 2003) e estatura significativamente superior ao de controles com idade entre 5 e 6 anos (Miles et al., 2007). Contudo, a maioria dos trabalhos de investigação do crescimento de crianças concebidas por TRA não evidenciou diferenças em relação àquelas concebidas espontaneamente.

Basatemur e colaboradores não encontraram alterações significativas em pesos e estaturas nos primeiros 12 anos de vida de crianças concebidas por FIV com ICSI ou não (Basatemur et al., 2010), assim como demonstraram outros estudos em diversas faixas etárias da infância (Wennerholm et al., 1998; Brandes et al., 1992; Bonduelle et al., 2005; Ludwig et al., 2009; Belva et al., 2007; Knoester et al., 2008). Dados semelhantes foram registrados por Banerjee e colaboradores em crianças com 3 meses a 4 anos de idade submetidas à avaliação genética pré-implantacional (Banerjee et al., 2008).

DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO

Os dois maiores fatores de risco para ocorrência de sequelas neurológicas em crianças concebidas por TRA são prematuridade e baixo peso ao nascimento, que acometem com frequência significativamente maior os nascidos de gestações múltiplas. Dentre as afecções neurológicas nessas crianças, parecem ser mais frequentes paralisia cerebral, déficit de atenção e desordem de hiperatividade, baixa acuidade visual (Finnström et al., 2011), hemorragia intraventricular, alterações motoras e cognitivas.

Middleburg e colaboradores publicaram revisão recente explorando o risco de paralisia cerebral e outras alterações do desenvolvimento neurológico em crianças nascidas após TRA, e documentaram risco moderadamente aumentado de epilepsia quando comparadas às concebidas naturalmente (Middelburg et al., 2008). A análise de dados nacionais na Suécia permitiu o relato de risco aumentado de internação hospitalar por epilepsia em crianças com idade entre 1 e 11 anos nascidas após FIV (OR = 1,54, 95% IC 1,10-2,15) (Ericson et al., 2003).

Alguns anos mais tarde, Sun e colaboradores compararam crianças com idades entre 0 e 6 anos nascidas de gestação única concebidas naturalmente (tempo de concepção < 6 meses) com as nascidas de casais considerados subfêrteis (tempo de concepção > 12 meses), com ou sem tratamento; os autores encontraram risco aumentado de internação hospitalar por epilepsia em crianças do segundo grupo, tanto para as concebidas de forma espontânea (OR = 1,38, 95% IC 1,00-1,89) quanto para as oriundas de FIV/ICSI (OR = 1,83, 95% CI 1,09-3,06) - diferença perdeu significância quando partos pré-termo foram excluídos (Sun et al., 2007). Os dados reforçam o que havia sido dito por Kallen e colaboradores, para os quais tal associa-

ção parece ser mais clara quando analisado o tempo de infertilidade dos pais e não TRA a que foram submetidos (Kallen et al., 2005).

Em contrapartida ao exposto, outros estudos prospectivos controlados não encontraram diferenças entre as evoluções neurológicas de crianças concebidas por TRA e espontaneamente, na faixa etária de 5 a 8 anos (Bonduelle et al., 2007; Ludwig et al., 2008; Belva et al., 2007; Knoester et al., 2007). O maior desses estudos comparou 540 crianças concebidas por ICSI e 437 por FIV a 538 crianças concebidas naturalmente, aos cinco anos de idade, em cinco países da Europa (Bonduelle et al., 2008).

Cabe ressaltar, por fim, que doenças como paralisia cerebral e epilepsia são relativamente raras, e para que se atinja o poder estatístico necessário para identificar diferenças nos riscos de ocorrência, seriam necessárias amostras de milhares de crianças. Ainda, a maioria dos estudos disponíveis exclui crianças nascidas de gestações múltiplas e/ou com menos de 32 semanas de gestação, não contabilizando assim a maioria das crianças com maior risco de morbidade neurológica.

DOENÇAS NA INFÂNCIA

Evidências quanto à maior incidência de doenças na infância entre as crianças concebidas por TRA não são consistentes. A maioria dos estudos não encontra diferenças significativas entre crianças concebidas por TRA e naturalmente com relação às doenças na infância ou doenças crônicas até os 8 anos de idade (Place et al., 2003; Wennerholm et al., 1998; Bonduelle et al., 2004; Ludwig et al., 2008; Knoester et al., 2008).

Todavia, o estudo de crianças com até cinco anos de idade em cinco países europeus documentou maior chance de doenças graves, internações hospitalares, tratamentos fisioterápicos e fonoaudiológicos entre aquelas concebidas por TRA quando comparadas às concebidas naturalmente (Bonduelle et al., 2005). Dentre as afecções mais prevalentes, destacam-se problemas respiratórios (Koivurova et al., 2003; Bonduelle et al., 2005; Finnström et al., 2011), dermatológicos (Bonduelle et al., 2005) e gastrointestinais (Koivurova et al., 2003; Bonduelle et al., 2005).

Um número limitado de estudos aborda a questão do câncer entre crianças concebidas por TRA, mas risco discretamente aumentado para câncer foi observado entre crianças concebidas *in vitro* (Finnström et al., 2011). Com base em registros nacionais, um estudo sueco identificou cinco casos de histiocitose de Langerhans em 16.280 crianças concebidas por FIV nascidas entre 1982 e 2001, em comparação com 0,9 casos esperados com base na incidência da população e referência (Kallen et al., 2005). Um estudo da Holanda descreveu cinco casos de retinoblastoma em crianças concebidas *in vitro*, entre novembro de 2000 e fevereiro de 2002, caracterizando-se incidência significativamente mais alta do que seria esperado (Moll et al., 2003). Em contrapartida, estudos de coorte foram publicados e não identificaram aumento no risco de neoplasias na infância em crianças concebidas por TRA quando comparadas com as taxas na população em geral (Doyle et al., 1998; Bruinsma et al., 2000; Klip et al., 2001). Deve-se ressaltar que os cânceres pediátricos são raros e estudos com amostras significativas seriam necessários para melhor avaliar a relação pretendida.

DESENVOLVIMENTO PSICOSSOCIAL E FAMILIAR

A literatura na área da psicologia sugere que o estresse gerado pela infertilidade possa levar a padrões disfuncionais parentais e a sequelas negativas para a criança concebida por TRA (Burns et al., 1990); é comum que casais submetidos a FIV apresentem baixa autoestima e sentimentos de incompetência, e possam tornar-se superprotetores ou, ainda, criar expectativas não realistas em relação a seus filhos (Van Balen et al., 1998). Além da superproteção parental, a maior incidência de prematuridade seria um conhecido fator de risco para distúrbios de comportamento (Bhutta et al., 2002).

Contudo, Hahn revisou o bem-estar psicossocial de pais que utilizaram TRA e seus filhos nascidos por meio dessa tecnologia: nenhuma diferença estatisticamente relevante em

relação ao desenvolvimento infantil nas áreas de emoção, comportamento, autoestima ou percepções de relacionamento familiar foram relatadas (Hahn, 2001). Levy-Shiff e colaboradores não encontraram, também, diferenças significativas entre os resultados de testes do coeficiente de inteligência ou desempenho cognitivo de crianças concebidas terapêuticamente ou espontaneamente, embora as oriundas de TRA tenham sido descritas por seus professores como mais ansiosas, depressivas e agressivas (Levy-Shiff et al., 1998). O estudo de Golombok e colaboradores avaliou a transição de crianças do oeste europeu oriundas de reprodução assistida para a adolescência e não demonstrou qualquer evidência de problemas emocionais ou de comportamento, interesse e confiança em atividades escolares, relações com os pares. Ainda, ao contrário do que demonstraram Levy-Shiff e colaboradores, as crianças de reprodução assistida apresentaram menor probabilidade de serem fisicamente agressivas quando comparadas àquelas oriundas de concepção natural (Golombok et al., 2002). O mesmo grupo avaliou as mesmas crianças concebidas por TRA aos 18 anos de idade e concluiu pela boa qualidade das relações com os pais, mesmo na ausência de elo genético com o pai (Owen & Golombok, 2009).

Por fim, Williams e colaboradores demonstraram incidência de autismo de 3,4% em crianças oriundas de ICSI, enquanto na população geral, atinge 0,3% das crianças (Williams et al., 2006). Estes dados não foram confirmados em estudos posterior, em que a maior parte das crianças concebidas por ICSI na faixa etária de 5 a 8 anos apresentou comportamento psicossocial normal (Knoester et al., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, a literatura existente sobre a saúde das crianças nascidas após TRA é tranquilizadora. Aparentemente, conceber uma criança por meio de TRA não leva a efeitos negativos sobre seu crescimento ou desenvolvimento psicológico além daqueles resultantes da exposição a diferentes ambientes emocionais aos quais também podem estar expostas crianças concebidas naturalmente. Casais inférteis submetidos a TRA bem sucedidas podem ser aconselhados de que seus filhos irão provavelmente crescer e se desenvolver de forma semelhante às crianças que nascem depois da concepção espontânea, mas devem ser alertados quanto ao acompanhamento médico dessas crianças, pela possibilidade de doenças mais frequentes na infância, com destaque para as respiratórias.

Estudos adicionais devem continuar a investigar outros aspectos biopsicossociais de indivíduos gerados por concepção assistida, interessando, também, a puberdade e a idade adulta.

Correspondência

Bruno Ramalho de Carvalho. GENESIS – Centro de Assistência em Reprodução Humana. SHLS 716, Conjunto L, Centro Clínico Sul, Ala Leste, Salas L 328/331. Asa Sul, Brasília, Distrito Federal, Brasil. Telefone: (61) 3345-8030. E-mail: bruno@genesis.med.br.

REFERÊNCIAS

- Banerjee I, Shevlin M, Taranissi M, Thornhill A, Abdalla H, Ozturk O, Barnes J, Sutcliffe A. Health of children conceived after preimplantation genetic diagnosis: a preliminary outcome study. *Reprod Biomed Online*. 2008;16:376-81.
- Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reprod Biomed Online*. 2010;20:144-9.
- Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born >or 1/432 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod*. 2007;22:506-15.
- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged who were borned pre term: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:728-37.
- Bonduelle M, Bergh C, Niklasson A, Palermo GD, Wennerholm UB. Medical follow up study of 5-year-old ICSI children. *Reprod Biomed Online* 2004;9:91-101. *Fertil Steril*. 2008;89:1133-46.

- Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod*. 2005; 20:413-9.
- Brandes JM, Scher A, Itzkovits J, Thaler I, Sarid M, Gershoni-Baruch R. Growth and development of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 1992; 90:424-9.
- Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2000;15:604-7.
- Burns LH. An exploratory study of perceptions of parenting after infertility. *Fam Systems Med*. 1990;8:177-89.
- Doyle P, Bunch KJ, Beral V, Draper GJ. Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology. *Lancet*. 1998;352:452-3.
- Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Kallen B. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod*. 2002;17:929-32.
- ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology. ART fact sheet. Disponível em: <http://www.eshre.eu/ESHRE/English/Guidelines-Legal/ART-fact-sheet/page.aspx/1061>. Acessado: 09/12/2012.
- Finnström O, Källén B, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Maternal and child outcome after in vitro fertilization--a review of 25 years of population-based data from Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:494-500.
- Golombok S, Brewaeys A, Giavazzi MT, Guerra D, MacCallum F, Rust J. The European study of assisted reproduction families: the transition to adolescence. *Hum Reprod*. 2002;17:830-40.
- Hahn C. Review: Psychosocial well-being of parents and their children born after assisted reproduction. *J Pediatr Psychol*. 2001;26:525-38.
- Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril*. 2005;84:605-10.
- Klip H, Burger CW, de Kraker J, van Leeuwen FE. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. 2001;16:2451-8.
- Knoester M, Helmerhorst FM, van der Westerlaken, Walther FJ, Veen S. Matched follow-up study of 5-8-year-old ICSI singletons: child behavior, parenting stress and child (health related) quality of life. *Hum Reprod Update* 2007;22:3098-3107.
- Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S. Perinatal outcome, health, growth, and medical care utilization of 5- to 8-year-old intracytoplasmic sperm injection singletons. *Fertil Steril*. 2008;89:1133-46.
- Knoester M, Vandenbroucke JP, Helmerhorst FM, van der Westerlaken LA, Walther FJ, Veen S. Matched follow-up study of 5-8 year old ICSI - singletons: comparison of their neuromotor development to IVF and naturally conceived singletons. *Hum Reprod*. 2007;22:1638-46.
- Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Jarvelin R. Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod*. 2003;18:2328-36.
- Levy-Shiff R, Vakili E, Dimitrovsky L, Abramovitz M, Shahar N, Har-Even D, Gross S, Lerman M, Levey I, Sirota L, Fish B. Medical, cognitive, emotional and behavioral outcomes in school-age children conceived by in-vitro fertilization. *J Clin Child Psychol*. 1998;27:320-9.
- Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M. Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study. *Fertil Steril*. 2009; 91:115-24.
- Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuro-motor, cognitive, language and behavioural outcomes in children born following IVF or ICSI - a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008;14:219-31.
- Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, Schouten-van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilization. *Lancet*. 2003;361:309-10.
- Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;80: 1388-97.
- Owen L, Golombok S. Families created by assisted reproduction: parent-child relationships in late adolescence. *J Adolesc*. 2009;32:835-48.
- Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, Zhu JL, Bech BH, Olsen J. Epilepsy and febrile seizures in children of treated and untreated subfertile couples. *Hum Reprod*. 2007;22:215-20.
- van Balen F. Development of IVF children. *Dev Rev*. 1998;18:30-46.
- Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, Niklasson A, Nilsson L, et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. *Lancet*. 1998;351:1085-90.
- Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child*. 2006;91:8-15.