



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DANIELA DE OLIVEIRA ALBUQUERQUE

Defeitos septais cardíacos e reprodução medicamente assistida

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OUTRAS ÁREAS DA MEDICINA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA PAULA CRISTINA CORREIA MARTINS

PROFESSORA DOUTORA ANA TERESA MOREIRA DE ALMEIDA SANTOS

ABRIL/2020

**DEFEITOS SEPTAIS CARDÍACOS E REPRODUÇÃO MEDICAMENTE
ASSISTIDA**

Daniela de Oliveira Albuquerque¹; Paula Cristina Correia Martins^{1,2}; Ana Teresa Moreira de
Almeida Santos^{1,3}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra

³Serviço de Medicina da Reprodução do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

uc2014191877@student.uc.pt¹; paula_mrtns@yahoo.com²; almeidasantos@fmed.uc.pt³

Índice

Lista de abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract	6
Introdução.....	7
Materiais e Métodos.....	9
Resultados	11
Discussão.....	21
Conclusão	23
Agradecimentos.....	24
Referências bibliográficas	25

Lista de abreviaturas

RMA – Reprodução Medicamente Assistida

FIV – Fertilização *in Vitro*

ICSI – Microinjeção intracitoplasmática de espermatozóides

CIA- Comunicação interauricular

CIV- Comunicação interventricular

RN- Recém-nascido

IG-Idade Gestacional

IMC- Índice de Massa Corporal

RR – Risco Relativo

IC- Intervalo de Confiança

Resumo

Introdução: Atendendo a que o recurso a técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA) parece associar-se a uma maior incidência de cardiopatias congénitas, pretendemos estudar o efeito de duas destas técnicas (FIV e ICSI) num subgrupo de anomalias cardíacas- os defeitos septais cardíacos- para permitir uma melhor caracterização do risco.

Materiais e Métodos: Foram revistos os artigos publicados nos últimos 10 anos na PubMed/MEDLINE e Embase utilizando, respetivamente, as seguintes equações: "Heart Septal Defects"[Mesh] AND " Fertilization in Vitro"[Mesh] e 'in vitro fertilization'/exp AND 'heart septum defect'/exp. Foi também realizada pesquisa em texto livre e análise de artigos de interesse constantes em referências bibliográficas. Foram incluídos estudos que apresentassem análise de risco relativo de defeitos septais congénitos no contexto de ICSI/FIV, com e sem ajuste para variáveis de confundimento, tendo sido excluídos aqueles que não cumprissem estes critérios ou incluíssem, no grupo de interesse, crianças com anomalias cromossómicas.

Resultados: Foram incluídos seis estudos observacionais, dos quais cinco são estudos de coorte e um é um estudo caso-controlo. Destes, cinco demonstraram existir um risco aumentado para defeitos septais em crianças geradas por ICSI/FIV, risco esse que se manteve mesmo após ajuste para variáveis de confundimento.

Discussão e conclusão: Existem algumas limitações que devem ser tidas em conta na interpretação dos resultados, nomeadamente a existência de uma grande heterogeneidade entre as amostras e metodologias utilizadas, as diferenças na abordagem das técnicas, dos defeitos septais analisados e das variáveis de confundimento consideradas e ainda os próprios

critérios de inclusão e exclusão utilizados neste estudo. Ainda assim, o facto de a maioria dos estudos incluídos nesta revisão demonstrar existir um risco aumentado para defeitos septais em crianças geradas por ICSI/FIV sugere que gestações originadas por estas técnicas poderão beneficiar da realização de ecocardiografia fetal de rastreio.

Palavras-chave: Técnicas de Reprodução Assistida; Fertilização *In Vitro*; ICSI; Cardiopatias congénitas; Defeitos do septo cardíaco; Risco Relativo

Abstract

Introduction: Considering the fact that Assisted Reproductive Technologies (ART) have been associated to a higher incidence of congenital heart defects, we aim to study the effect of two techniques (IVF and ICSI) on a subgroup of malformations- the heart septal defects- to better characterize the risk involved.

Methods: We reviewed the studies from the last 10 years published on PubMed/MEDLINE and Embase using, respectively, the following equations:"Heart Septal Defects"[Mesh] AND "Fertilization in Vitro"[Mesh] and 'in vitro fertilization'/exp AND 'heart septum defect'/exp. We also hand-searched the reference lists of related articles. We included studies who presented odds ratio analysis for septal heart defects in the context of IVF/ICSI, with and without adjustment for confounding variables. All studies that had infants with chromosomal defects in their group of interest were excluded.

Results: We included six observational studies, five of which were cohort studies and one was a case-control study. Five of them found an increased risk for heart septal defects in infants conceived by IVF/ICSI, even after adjustment for confounding variables.

Discussion and conclusion: Some limitations should be taken into account in the interpretation of the results such as the heterogeneity in the samples and methodologies used, the differences in techniques' approach, type of defects analyzed, confounding variables considered and also the inclusion and exclusion criteria chosen. Despite that, the majority of studies showed an increased risk for septal defects in the context of IVF/ICSI, which suggests that these pregnancies could benefit from screening with fetal echocardiography.

Key words: Reproductive Techniques, Assisted; Fertilization *in Vitro*; Sperm Injections, Intracytoplasmic; Heart Defects, Congenital; Heart Septal Defects; Odds Ratio

Introdução

As técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA) baseiam-se na manipulação de gâmetas ex-vivo e constituem um método alternativo para atingir uma gravidez quando esta não é possível de forma espontânea.¹⁻³ As técnicas de RMA englobam um grupo de procedimentos como a indução da ovulação, a inseminação intrauterina, a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI).⁴⁻¹⁰ São atualmente responsáveis por 1.6% dos nascimentos a nível mundial, sendo a infertilidade masculina a indicação para a realização de cerca de 1/3 destas técnicas.¹¹

Ao longo dos anos, diversos estudos observacionais demonstraram existir uma associação positiva entre o recurso a técnicas de RMA e uma maior incidência de cardiopatias congénitas,^{2,3,6,7,12-17} tendo estes achados sido recentemente apoiados por uma meta-análise que concluiu que crianças resultantes de ICSI/FIV apresentavam uma incidência de cardiopatias congénitas de 1.3% comparativamente a 0.68% no grupo de controlo, constituído por crianças resultantes de gestações espontâneas.¹⁸ Os defeitos congénitos cardíacos, apesar de pouco frequentes (segundo registos do EUROCAT- *European Network of registries of congenital malformations*- em 0.61% dos nados vivos quando excluída doença genética subjacente) podem constituir uma causa importante de mortalidade e morbilidade infantil, daí a importância do seu diagnóstico precoce.¹⁸ Em Portugal, e tendo em conta a evidência existente, tem sido sugerida a realização de ecocardiografia fetal para despiste de malformações em crianças resultantes destas técnicas.¹⁹

Apesar de toda a investigação realizada, a heterogeneidade das técnicas realizadas e a multiplicidade dos defeitos cardíacos avaliados justificam alguma investigação adicional. Persistem ainda dúvidas sobre se o aumento do risco relativo de cardiopatia congénita associado à ICSI/FIV deriva da técnica em si ou de fatores subjacentes confundentes, isto é,

se existe um efeito indireto (mediação) de fatores como a idade materna, a subfertilidade/infertilidade, a existência de gestações múltiplas e corionicidade, défices de suplementação durante a gestação ou condições médicas maternas na associação observada entre a RMA e as cardiopatias congénitas. Esta é uma das principais limitações apontadas pela maior parte dos estudos.^{4,7,9,15-28}

Desta forma, e atendendo às limitações enumeradas, pretendemos contribuir para o esclarecimento através da realização de uma revisão da literatura sobre os efeitos de duas técnicas de RMA (ICSI e FIV) num subgrupo de cardiopatias congénitas- os defeitos septais cardíacos. Estes defeitos constituem um grupo heterogéneo de anomalias que vão desde alterações graves da septação potencialmente ameaçadores da vida, a defeitos *minor* de resolução espontânea, como por exemplo as comunicações interventriculares restritivas.^{18,29}

Avaliámos os estudos que comparam o risco relativo de defeitos septais congénitos, com e sem ajuste para variáveis de confundimento, bem como as variáveis tidas em consideração no cálculo e as diferenças observadas em termos de risco. O principal objetivo desta análise é permitir uma melhor caracterização do risco, para que os clínicos possam realizar aconselhamento adequado antes da realização da técnica de RMA e vigiar apropriadamente estas gravidezes tendo em conta as suas particularidades.

Materiais e Métodos

Critérios de elegibilidade

Este artigo baseou-se na revisão de estudos de coorte retrospectivos e estudos caso-controlo que incluíssem análise de risco relativo de cardiopatia congénita- especificamente defeitos septais congénitos- no contexto de ICSI/FIV, com e sem ajuste para variáveis de confundimento, tendo sido excluídos artigos duplicados, artigos de revisão/metanálise e estudos de caso. Não foram também considerados estudos que incluíssem crianças com anomalias cromossómicas, que não apresentassem valores de risco relativo ajustados a variáveis de confundimento ou estudos sem dados relativos a defeitos septais cardíacos, ainda que com valor de risco relativo ajustado para outros defeitos congénitos.

Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi realizada na base de dados da PubMed/MEDLINE e Embase, tendo englobado todos os artigos publicados nos últimos 10 anos, realizados em humanos e escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola. A pesquisa na PubMed foi realizada utilizando termos MeSH agrupados de acordo com a seguinte equação: "Heart Septal Defects"[Mesh] AND "Fertilization in Vitro"[Mesh]. A pesquisa na Embase, por sua vez, foi realizada utilizando termos Emtree agrupados da seguinte forma: 'in vitro fertilization'/exp AND 'heart septum defect'/exp.

Adicionalmente foi realizada pesquisa em texto livre na PubMed usando a seguinte equação: (assisted reproductive techn* OR in vitro fertilization OR intracytoplasmic sperm injection) AND (congenital heart defect* OR heart septal defect*). Foram também analisados, individualmente, artigos incluídos nas referências de artigos de interesse.

Seleção dos estudos

Dos artigos encontrados, foram selecionados os que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão acima explicitados, tendo sido feita uma primeira seleção baseada nos títulos e resumos/*abstract* dos mesmos. De seguida, todos os artigos não excluídos nesta primeira fase foram analisados integralmente para verificar se possuíam análise de risco ajustado a variáveis de confundimento.

Extração dos dados

Foram extraídos os dados relativos ao nome do primeiro autor, país de origem, ano de publicação do artigo, período de tempo englobado pelo estudo, desenho de estudo, técnica(s) de RMA considerada(s), caracterização da amostra, tipo de defeito septal (se especificado), variáveis de confundimento consideradas e valor do risco relativo com e sem ajuste para as mesmas.

Resultados

Seleção de estudos e características

Nesta revisão foram incluídos seis estudos observacionais, dos quais cinco estudos de coorte e um estudo de caso-controlo, estando as suas características e principais resultados sumariados nas Tabelas 1 e 2.

Cinco estudos reportaram dados relativos a defeitos septais considerando ICSI e FIV em conjunto e apenas um diferencia as técnicas entre si.

Os estudos de Reefhuis J,¹⁶ Jwa SC¹⁵ e Liberman¹⁷ *et al.* centram-se na análise de risco para defeitos do septo auricular e ventricular em separado; Os autores Reefhuis J,¹⁶ Hui-ting Yu²⁸ e Källén¹⁴ *et al.* apresentam valores de risco relativo para defeitos septais no seu conjunto e o estudo de Boulet²⁷ *et al.* considera apenas análise de risco para os defeitos do septo auriculoventricular. O diagnóstico de defeito septal foi realizado, em todos os estudos, no primeiro ano de vida da criança, sobretudo no período neonatal.

A idade materna foi considerada em todos os estudos como variável de confundimento, porém outras variáveis que poderiam influenciar o resultado foram ajustadas de forma não uniforme nos diversos estudos: o ano de nascimento (Reefhuis J,¹⁶ Jwa SC,¹⁵ Boulet,²⁷ Hui-ting Yu²⁸ *et al.*), a paridade (Reefhuis J,¹⁶ Källén,¹⁴ Boulet,²⁷ Hui-ting Yu²⁸ *et al.*), o sexo fetal (Jwa SC,¹⁵ Hui-ting Yu²⁸ *et al.*), as habilitações literárias (Hui-ting Yu,²⁸ Boulet²⁷ *et al.*) e os hábitos tabágicos durante a gravidez (Boulet,²⁷ Källén¹⁴ *et al.*), tendo os autores incluído outras variáveis menos frequentemente avaliadas.

Estudos observacionais caso-controlo: análise descritiva

Reefhuis *et al.*¹⁶ realizaram, em 2009, um estudo que incluía fetos ou nados-vivos com um defeito congénito major (grupo dos casos, n=9584) e nados-vivos saudáveis (grupo de

controle, n=4792), nascidos entre 1997 e 2003 nos EUA. O fator de exposição estudado em ambos os grupos foi o recurso a técnicas de RMA. O recurso a técnicas de RMA (ICSI ou FIV) resultando em gravidezes de feto único associou-se a risco significativo para defeitos do septo cardíaco (RR =2.7 IC 95% 1.6-4.8), particularmente a CIA do tipo *ostium secundum* ou não especificado (RR =3.4 IC 95% 1.8-6.2) e a presença de CIA e/ou CIV (RR =5.4 IC 95% 2.1-12.5), mesmo após ajuste para variáveis de confundimento como a idade materna, o centro de referência, o rendimento familiar, a paridade e a prematuridade. Pelo contrário, não foi verificado risco significativo para defeitos do septo ventricular do tipo perimembranoso (RR= 2.2 IC 95% 0.9-5.0).

O recurso a ICSI ou FIV resultando em gravidez múltipla não se associou a um risco significativo para defeitos do septo cardíaco, mesmo após ajuste para as variáveis de confundimento consideradas (RR ajustado= 1.3 IC 95% 0.6-2.8).

Estudos observacionais de coorte: análise descritiva

Os estudos de Jwa SC,¹⁵ Liberman,¹⁷ Källén¹⁴ e Hui-ting Yu²⁸ *et al.* demonstraram uma associação significativa entre, pelo menos, uma técnica de RMA e a ocorrência de 1 ou mais tipos de defeitos septais. O estudo de Boulet²⁷ *et al.*, pelo contrário, não encontrou qualquer associação.

Jwa SC e colaboradores,¹⁵ num estudo de coorte com o objetivo de investigar a associação entre a subfertilidade masculina e o risco de defeitos congênitos major (entre os quais defeitos cardíacos septais) em crianças geradas por técnicas de RMA, avaliaram 59 971 recém-nascidos decorrentes de ciclos de FIV (n=31 834) e ICSI (n=28 137) que foram divididos em 2 grupos, segundo o diagnóstico de fertilidade ou subfertilidade masculina. Ao comparar a prevalência de defeitos do septo cardíaco nos dois grupos, tanto para a FIV como para a ICSI,

concluiu-se que, no grupo da FIV e apenas neste, a subfertilidade masculina estava associada a um aumento do risco relativo para CIA, com uma prevalência de 0.13% face aos 0.03% observados no grupo com pais férteis, aumento esse que se mantinha mesmo após ajuste para variáveis de confundimento como a idade materna, ano de nascimento, estadio do embrião no momento da transferência e sexo fetal (RR=4.03 IC 95% 1.11-14.6 *versus* RR ajustado=3.98 IC 95% 1.12-14.1, $p<0.05$). Os resultados relativamente a CIVs não foram estatisticamente significativos, sendo o mesmo válido relativamente ao grupo sujeito a ICSI.

Neste estudo foi também realizada uma análise de subgrupo baseada na avaliação de parâmetros espermáticos tais como a concentração e mobilidade dos espermatozóides, calculando os riscos relativos para defeitos congénitos major, tendo-se concluído que, nos ciclos de FIV, a oligozoospermia (n° de espermatozóides $<15 \times 10^6$) estava associada a um aumento significativo do risco para defeitos do septo ventricular, com uma prevalência de 0.58% *versus* 0.21% no grupo em que a concentração espermática era normal (RR ajustado =2.68, IC 95% 1.15-6.27, $p<0.05$). No grupo submetido a ICSI não se verificou um aumento do risco associado à oligozoospermia.

Hui-ting Yu e colaboradores²⁸ compararam nados-vivos resultantes de técnicas de RMA e nados-vivos resultantes de concepção espontânea com a população total de crianças nascidas em Shangai entre 2005 e 2016, tendo concluído existir um aumento de risco relativo de defeitos septais nas crianças nascidas após RMA, mesmo após ajuste para variáveis de confundimento tais como a idade materna, habilitações literárias maternas e paternas, paridade, ano de nascimento, sexo do bebé, antecedentes de aborto ou de gravidez múltipla e número de fetos (RR=3.38 IC 95% 2.36-4.85 e RR ajustado =1.54 IC 95% 1.06-2.22). A análise do risco estratificado consoante o número de fetos revelou que este se mantinha

significativo nos nados-vivos de gravidez múltipla (RR ajustado=1.72 IC 95% 1.11-2.64), não se verificando o mesmo para fetos únicos (RR ajustado=1.26 IC 95% 0.60-2.66).

Resultados diferentes foram obtidos por Boulet e colaboradores²⁷ em 2016, num estudo que também incluiu crianças provenientes de RMA e crianças derivadas de concepção espontânea tendo concluído não existir um aumento de risco estatisticamente significativo para defeitos do septo auriculoventricular com o recurso às técnicas, mesmo após ajuste para variáveis de confundimento (RR ajustado=0.94 IC 95% 0.68-1.30, $p>0.99$).

Num estudo de coorte¹⁷ com 472 340 crianças (nados-vivos e nados-mortos), elas foram separadas em três grupos: concebidas com recurso a técnicas de RMA (N=17 829), sem história de RMA mas com progenitora subfértil (N=9431) e sem história de RMA com progenitora fértil (N=445 080). Verificou-se uma prevalência de defeitos septais de 35.9 por 10 000 nados vivos no grupo exposto a RMA, de 26.5 no grupo com progenitoras subférteis e de 20.5 no grupo com progenitoras férteis. Em relação à prevalência de defeitos septais (ajustada para a idade materna), o valor verificado no grupo subfértil não foi significativamente diferente, tanto para defeitos septais no geral (RR=1.2 IC 95% 0.8-1.8) como para CIAs (RR=1.0 IC 95% 0.6-1.7) e CIVs (RR=1.4 IC 95% 0.8-2.6). Já no grupo com antecedentes de RMA verificou-se existir um aumento de risco para defeitos do septais no geral (RR=1.7 IC 95% 1.3-2.2) bem como para CIAs (RR=1.6 IC 95% 1.2-2.2) e CIVs (RR=1.8 IC 95% 1.2-2.7).

Estes investigadores concluíram ainda que 36.3% do efeito total da exposição a técnicas de RMA na ocorrência de defeitos cardíacos congénitos é mediado pela gravidez múltipla não existindo, no entanto, dados relativos a defeitos septais.

Källén e colaboradores¹⁴ compararam a prevalência de malformações congênitas em crianças nascidas após recurso a diferentes tipos de procedimentos FIV (n=15 570), com todas as crianças nascidas na Suécia entre 2001 e 2007 (n=689 157). Avaliaram ainda o risco relativo para diversas malformações congênitas, entre as quais CIAs ou CIVs, tendo concluído que as crianças derivadas de FIV apresentavam um risco aumentado para as malformações acima referidas, após ajuste para variáveis de confundimento como idade materna, ano de nascimento, paridade, hábitos tabágicos e índice de massa corporal (RR= 1.35 IC 95% 1.13–1.62). Os investigadores concluíram ainda não existir, aparentemente, modificação do risco consoante o método de FIV utilizado, particularmente quando comparadas a ICSI e a FIV convencional (OR= 0.75 IC 95% 0.53–1.06).

Esta revisão parece sugerir uma associação positiva entre o recurso a FIV e ICSI e um maior risco para defeitos septais cardíacos, uma vez que a maioria dos estudos (exceção feita para o estudo de Boulet *et al.*²⁷) apresenta um ou mais resultados/valores de risco concordantes com esta hipótese, que se mantêm mesmo após ajuste para variáveis de confundimento. O mesmo já tinha sido sugerido pelo estudo de Giorgione *et al.*,¹⁸ embora este estudo avaliasse apenas o risco de defeitos septais no seu conjunto, não tendo em conta os diferentes subtipos.

Tabela 1: Principais características dos estudos revistos

<i>Autores, ano de publicação</i>	<i>País</i>	<i>Desenho do estudo</i>	<i>Intervalo de tempo considerado no estudo</i>	<i>Amostra</i>	<i>Timing do diagnóstico de defeitos septais</i>	<i>Objetivo principal da investigação</i>
Reefhuis J <i>et al.</i> ,2009	EUA	Caso-controlo	1997-2003	Fetos/ nados-vivos com um defeito congénito major (casos, n=9584) e nados-vivos saudáveis (controlo, n=4792)	<1 ano de vida	Associação entre as técnicas de RMA e defeitos congénitos
Jwa SC <i>et al.</i> ,2019	Japão	Coorte retrospectivo	2007-2014	59 971 RN pós-FIV (28 671 de ♂ férteis e 3163 de ♂ subférteis; n total=31 834) e ICSI (13 777 de ♂ férteis e 14 360 de ♂ subférteis, n total=28 137)	Período neonatal	Associação entre subfertilidade masculina e o risco de defeitos congénitos major pós-FIV e ICSI
Liberman <i>et al.</i> ,2017	EUA	Coorte retrospectivo	2004-2010	Nados vivos e Nados mortos com exposição a RMA (n=17 829), sem exposição a RMA mas com progenitora subfértil (n=9431) e sem exposição a RMA com progenitora fértil (n=445 080)	<1 ano de vida	Avaliar efeitos da subfertilidade e o efeito de mediação das gravidezes múltiplas na associação entre as técnicas de RMA e defeitos congénitos

Boulet <i>et al.</i> ,2016	EUA	Coorte retrospectivo	2000-2010	4 618 076 nados-vivos, sendo que 64 861 resultaram de técnicas de RMA	Momento do nascimento ou imediatamente após o mesmo	Avaliar prevalência de defeitos congênitos em nados-vivos concebidos com e sem recurso a técnicas de RMA
Källén <i>et al.</i> ,2009	Suécia	Coorte retrospectivo	2001-2007	Crianças nascidas após FIV (n=15 570) e população total nascida entre 2001 e 2007 (n=689 157)	Período neonatal (1 centro no período pós-neonatal)	Avaliar risco de anomalia congênita pós FIV
Hui-tingYu <i>et al.</i> ,2018	China	Coorte retrospectivo	2005-2016	RN pós-FIV e ICSI (n=6372) e população total nascida entre 2005-2016 (n=2 243 125)	Momento do nascimento ou na primeira semana de vida	Avaliar associação entre as técnicas de RMA e defeitos congênitos

RN= recém-nascido; RMA= reprodução medicamente assistida; ♂= progenitor do sexo masculino; ICSI= Injeção intracitoplasmática de espermatozoides; FIV= Fertilização *in vitro*

Tabela 2: Diferentes tipos de defeitos septais e riscos relativos determinados nos estudos

<i>Autores, ano de publicação</i>	<i>Defeito(s) do septo cardíaco avaliado(s)</i>	<i>Técnica(s) de RMA considerada(s)</i>	<i>Grupos comparados</i>	<i>Risco relativo não ajustado^a</i>	<i>Risco relativo ajustado^a</i>	<i>Variáveis de confundimento consideradas</i>
Reefhuis J <i>et al.</i> , 2009	Defeitos septais	FIV/ICSI	RMA vs Concepção espontânea	2,7 (1.6–4.8)	2,1 (1.1–4.0)	Idade materna, centro de referência, rendimento familiar, paridade e história de parto pré-termo (<37 semanas de IG)
	CIV septo perimembranoso			2,2 (0.9–5.0)	1,4 (0.6–3.3)	
	CIA tipo <i>ostium secundum</i> / não especificado			3,4 (1.8–6.2)	3,0 (1.5–6.1)	
	CIA+CIV			5,4 (2.1–12.5)	2.8 (1.2–7.0)	
Jwa SC <i>et al.</i> , 2019	CIV	FIV	Homens férteis vs Homens subférteis	1.75 (0.87-3.51)	1.73 (0.86-3.51)	Idade materna, ano de nascimento, estadio do embrião no momento da transferência e sexo fetal
	CIA	ICSI		4.03 (1.11-14.6)	3.98 (1.12-14.1)	
	CIV			1.03 (0.58-1.83)	1.12 (0.65-1.91)	
	CIA			0.84 (0.36-1.94)	0.75 (0.33-1.70)	

	CIV	FIV	Oligozoospermia	-	2.68 (1.15-6.27)	
Lieberman <i>et al.</i> ,2017	Defeitos septais	FIV/ICSI	Subférteis (sem RMA) vs Férteis	-	1.2 (0.8-1.8)	Idade materna (<35 anos, >35 anos)
	-CIA ^b				1.0 (0.6-1.7)	
	-CIV ^c				1.4 (0.8-2.6)	
	Defeitos septais		1.7 (1.3-2.2)			
	-CIA ^b		1.6 (1.2-2.2)			
	-CIV ^c		1.8 (1.2-2.7)			
Boulet <i>et al.</i> , 2016	Defeitos do septo auriculoventricular	FIV/ICSI	RMA vs Concepção espontânea	-	0.94 (0.68-1.30)	Idade materna, raça/etnia, habilitações literárias, paridade, hábitos tabágicos durante a gravidez, história de diabetes e hipertensão arterial, área de residência e ano de nascimento
Källén <i>et al.</i> ,2009	CIA/CIV	FIV/ICSI	Crianças resultantes de FIV vs população total	-	1.35 (1.13-1.62)	Ano de nascimento, idade materna, paridade (1-4+), hábitos tabágicos no 1º trimestre (desconhecido, Ø, <10, ≥10 /dia) e IMC

Hui-tingYu <i>et al.,2018</i>	Defeitos septais (no geral)	FIV/ICSI	Crianças nascidas por RMA vs População total	3.38 (2.36-4.85)	1.54 (1.06-2.22)	Idade materna, habilitações literárias maternas e paternas, paridade, sexo fetal, abortos prévios, ano de nascimento, gravidez múltipla prévia e nº de fetos
----------------------------------	--------------------------------	----------	--	-------------------------	-------------------------	---

^a intervalos de confiança a 95%; ^b não inclui defeitos do tipo *ostium primum*; ^c não inclui defeitos da porção muscular do septo interventricular;

RMA= reprodução medicamente assistida; ICSI= Injeção intracitoplasmática de espermatozoides; FIV= Fertilização *in vitro*;

CIA=Comunicação interauricular; CIV= Comunicação interventricular; IG= idade gestacional; IMC= Índice de massa corporal

Discussão

Apesar dos resultados anteriormente descritos sugerirem, na sua maioria, existir um risco aumentado de defeitos do septo cardíaco nas crianças nascidas após técnicas de RMA é necessária alguma cautela na sua interpretação, atendendo a diversos fatores que tentaremos explicitar.

Em primeiro lugar, a grande heterogeneidade, tanto a nível qualitativo como quantitativo, entre as amostras e metodologia utilizadas nos estudos pode ter conduzido a limitação do poder estatístico.^{4,7,13,24,30} No que concerne à metodologia, os estudos revistos apontavam falhas ao nível da informação constante nos registos consultados, nomeadamente dados ausentes ou incompletos referentes ao protocolo utilizado na técnica, número e estadios de desenvolvimento dos embriões transferidos, caracterização da etiologia da infertilidade,^{14,15,17} tratamentos de fertilidade realizados previamente e variáveis de confundimento importantes tais como a paridade, idade paterna e existência de patologia materna (anemia, hipertensão crónica ou pré-eclâmpsia, diabetes crónica ou gestacional, etc.), as quais podem ter um efeito potencial no surgimento de defeitos congénitos.¹⁵

Outra limitação está relacionada com o facto de a maioria dos estudos abordar as técnicas de ICSI e FIV em conjunto,^{14,16,17,27,28} impedindo a realização de uma análise de risco estratificado para cada técnica e a exploração da hipótese de alguma delas se associar a maior risco de defeitos septais congénitos comparativamente à outra, até porque a técnica de ICSI é mais invasiva que a de FIV, incluindo a injeção de um pequeno volume de meio de cultura no interior do ovócito.^{4,6,25}

Hui-ting Yu²⁸ e Källén¹⁴ *et al.* analisaram os defeitos septais no seu conjunto, não avaliando se as técnicas de RMA parecem estar mais associadas a algum subtipo específico de defeito do septo. Também será de admitir a hipótese de a deteção de defeitos septais ter sido sobrestimada pela possibilidade de existir uma vigilância pré-natal mais intensiva das

gestações conseguidas após ICSI/FIV³¹⁻³⁶ ou, pelo contrário, subestimada pela inexistência de indicação formal para o seu rastreio pré-natal³⁴, sendo consensual que a sua deteção está muito dependente do momento temporal em que ocorre o rastreio, das capacidades técnicas do examinador e da metodologia usada.¹⁸

A opção pela exclusão de estudos que incluíssem crianças com anomalias cromossómicas teve como objetivo, à semelhança de Liberman *et al.*,¹⁷ aumentar a probabilidade de avaliar anomalias potencialmente decorrentes das técnicas onde não existisse uma etiologia genética identificada. Sabemos, no entanto, que esta exclusão pode ter introduzido algum viés ao diminuir a incidência de anomalias septais reportadas, já que alguns subtipos específicos de defeitos septais tais como o defeito do septo auriculoventricular e alguns tipos de CIV estão frequentemente associados à presença de anomalias cromossómicas, nomeadamente a trissomia dos cromossomas 21 e 18.^{39,40} Apesar disso, importa salientar que um estudo de revisão e meta-análise realizado por Hayedeh Hoorsan *et al.*⁴ concluiu não existir risco aumentado para anomalias cromossómicas em crianças pós-RMA (RR= 1.14 IC 95% 0,90-1.44).

Um dos pontos fortes do nosso estudo é ter analisado o risco associado às técnicas de RMA para subtipos específicos de defeitos septais, estando os resultados obtidos em consonância com os de estudos anteriores, os quais demonstraram que crianças resultantes de RMA têm um risco acrescido de 43 a 50%^{4,18} para cardiopatias congénitas comparativamente às outras, nomeadamente para outros tipos de anomalias cardíacas não contemplados por esta revisão.

Ainda assim, existem alguns estudos cujos resultados não demonstraram aumento de risco significativo,^{9,21,37} à semelhança do que se verificou no estudo de Boulet *et al.*,²⁷ incluído nesta revisão.

Conclusão

Tendo em conta que a maioria dos estudos incluídos nesta revisão demonstrou existir um risco aumentado para defeitos septais em crianças geradas por ICSI/FIV, risco esse que se manteve mesmo após ajuste para variáveis de confundimento (ainda que de forma diferente entre os estudos) pensa-se que as gestações originadas pela utilização destas técnicas, poderão beneficiar da realização de ecocardiografia fetal de rastreio, particularmente em situações em que já se antecipa risco acrescido para cardiopatia congénita determinado por outros fatores, tais como a existência de gravidez múltipla,^{2,13,36} de monocorionicidade³⁸ e de subfertilidade masculina.¹⁵

No entanto, e para um melhor aconselhamento dos casais, é necessário realizar estudos adicionais multicêntricos com protocolos mais uniformizados, que permitam estabelecer algoritmos baseados na análise de risco.

Agradecimentos

À professora Paula e à professora Teresa por todo o apoio e disponibilidade demonstrados durante a realização deste trabalho, bem como pelo facto de, perante algumas dificuldades que encontrei, me terem motivado a não desistir e a acreditar mais em mim.

À professora Helena Donato, pelo auxílio na realização da pesquisa bibliográfica.

Aos meus pais e irmão e aos meus amigos, por estarem sempre comigo.

Referências bibliográficas

1. Patil AS, Nguyen C, Groff K, Wu J, Elliott J, Gunatilake RP. Severity of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: Case series and review of the literature. *Birth Defects Research* 2018;110(8), 654–661.
2. Kelley-Quon LI, Tseng CH, Janzen C, Shew SB. Congenital malformations associated with assisted reproductive technology: A California statewide analysis. *Journal of Pediatric Surgery* 2013; 48(6), 1218–1224.
3. Shamshirsaz AA, Bateni ZH, Sangi-haghpeykar H, Arian SE, Erfani H, Shamshirsaz AA et al. Cyanotic congenital heart disease following fertility treatments in the United States from 2011 to 2014. *Heart* 2017;104(11), 945–948.
4. Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, Moradi Y, Hoorsan R, Jesmi F. Congenital malformations in infants of mothers undergoing assisted reproductive technologies: A systematic review and meta-analysis study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 2017; 50(6), 347–360.
5. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. Are Children Born After Assisted Reproductive Technology at Increased Risk for Adverse Health Outcomes? *Obstetrics & Gynecology* 2004; 103(6), 1154–1163.
6. El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wen SW, Walker M. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. *Fertility and Sterility* 2009; 92(5), 1557–1561.
7. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, De Vigan C, Lelong N, Goffinet F, Khoshnood B. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: A population based evaluation. *European Heart Journal* 2011; 32(4), 500–508.

8. Qin J, Sheng X, Wang H, Liang D, Tan H, Xia J. Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2015; 292(4), 777–798.
9. Iwashima S, Ishikawa T, Itoh H. Reproductive technologies and the risk of congenital heart defects. *Human Fertility* 2016; 20(1), 14–21.
10. Hansen M, Kurinczuk, JJ, de Klerk N, Burton P, Bower C. Assisted Reproductive Technology and Major Birth Defects in Western Australia. *Obstetrics & Gynecology* 2012; 120(4), 852–863.
11. Centers for Disease Control and Prevention. National center for chronic disease prevention and health promotion [document on the Internet]. Division of Reproductive Health; 2015. Available from: http://nccd.cdc.gov/drh_art.
12. Mozafari KR, Farhangniya M, Shahzadeh Fazeli SA, Bagheri P, Ashrafi M, Vosough Taqi Dizaj A. Congenital malformations in singleton infants conceived by assisted reproductive technologies and singleton infants by natural conception in Tehran, Iran. *International Journal of Fertility & Sterility* 2018; 11(4), 304–308.
13. Tararbit K, Lelong N, Thieulin AC, Houyel L, Bonnet D, Goffinet F, Khoshnood B. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: A population-based evaluation. *Human Reproduction* 2013; 28(2), 367–374.
14. Källén B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren K, Otterblad PO. Congenital Malformations in Infants Born after In Vitro Fertilization in Sweden. *Birth defects research. Part A, Clinical and Molecular Teratology* 2010; 88. 137-43.
15. Jwa SC, Jwa J, Kuwahara A, Irahara M, Ishihara O, Saito H. Male subfertility and the risk of major birth defects in children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2019; 19(1)

- 16.** Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, Study N. B. D. P. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Human Reproduction* 2009; 24(2), 360–366
- 17.** Liberman RF, Getz KD, Heinke D, Luke B, Stern JE, Declercq ER et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. *Birth Defects Research* 2017; 109(14), 1144–1153.
- 18.** Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2018; 51(1), 33–42.
- 19.** Direção-Geral da Saúde (2006). Divisão de Saúde Materna, Infantil e dos Adolescentes. Circular Normativa n.º 11/DSMIA de 26 de Setembro. Diagnóstico Pré-Natal de Cardiopatias Congénitas. Disponível em www.dgs.pt.
- 20.** Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *New England Journal of Medicine* 2012; 366 (19), 1803–1813.
- 21.** Jwa J, Jwa SC, Kuwahara A, Yoshida A, Saito H. Risk of major congenital anomalies after assisted hatching: Analysis of three-year data from the national assisted reproduction registry in Japan. *Fertility and Sterility* 2015; 104(1), 71–78.
- 22.** Greenberg JW, Reddy C, Huddleston CB. Rare occurrence of Tetralogy of Fallot in dizygotic twins conceived via in vitro fertilisation. *Cardiology in the Young* 2019;1–2.
- 23.** Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML, Druschel C. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2015; 103(2), 119–126.

- 24.**Seggers J, de Walle HEK, Bergman JEH, Groen H, Hadders-Algra M, Bos ME et al. Congenital anomalies in offspring of subfertile couples: A registry-based study in the northern Netherlands. *Fertility and Sterility* 2015; 103(4), 1001–1010.e1003.
- 25.**Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Yet al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2012; 97(6), 1331–1337.e4.
- 26.**Wen SW, Leader A, White RR, Léveillé MC, Wilkie V, Zhou J, Walker MC. A comprehensive assessment of outcomes in pregnancies conceived by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2010; 150(2), 160–165.
- 27.**Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, Zhang Y, Sunderam S, Cohen B et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects Among Liveborn Infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. *JAMA Pediatrics* 2016; 170(6), e154934.
- 28.**Yu H, Yang Q, Sun X, Chen G, Qian N, Cai R et al. Association of birth defects with the mode of assisted reproductive technology in a Chinese data-linkage cohort. *Fertility and Sterility* 2018; 109(5), 849–856.
- 29.**Hiraishi S, Agata Y, Nowatari M, Oguchi K, Misawa H, Hirota H et al. Incidence and natural course of trabecular ventricular septal defect: two-dimensional echocardiography and color Doppler flow imaging study. *J Pediatr* 1992; 120:409-415.
- 30.**Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2004; 21(12), 437–443.
- 31.**Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal Outcome Among Singleton Infants Conceived Through Assisted Reproductive Technology in the United States. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 103(6), 1144–1153.

- 32.**Farhangniya M, Dortaj Rabori E, Mozafari Kermani R, Haghdoost AA, Bahrapour A, Bagheri P et al. Comparison of congenital abnormalities of infants conceived by assisted reproductive techniques versus infants with natural conception in Tehran. *International Journal of Fertility & Sterility* 2013; 7(3), 217–224.
- 33.**Klemetti R, Gissler M, Sevon T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertility and Sterility* 2005; 84(5), 1300–1307.
- 34.**Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, Facy A, Flamm X, Gouyon JB, Jimenez C. Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: A retrospective cohort study. *Human Reproduction* 2012; 27(3), 902–909.
- 35.**Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 2013; 19(4), 330–353.
- 36.**Tandulwadkar S, Kharb V, Lodha P. Congenital malformations and assisted reproductive technique: Where is assisted reproductive technique taking us? *Journal of Human Reproductive Sciences* 2012; 5(3), 244.
- 37.**Schofield SJ, Doughty VL, van Stiphout N, Franklin RCG, Johnson MR, Daubeney PEF, Cullinan P. Assisted conception and the risk of CHD: a case–control study. *Cardiology in the Young* 2016; 27(03), 473–479.
- 38.**Panagiotopoulou O, Fouzas S, Sinopidis X, Mantagos SP, Dimitriou G, Karatza AA. Congenital heart disease in twins: The contribution of type of conception and chorionicity. *International Journal of Cardiology* 2016; 218, 144–149.
- 39.**Trevisan P, Zen TD, Rosa RF, Silva JN, Koshiyama DB, Paskulin GA, Zen PR. Chromosomal abnormalities in patients with congenital heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101(6):495-501.

40. Ferencz C, Neill CA, Boughman JA, Rubin JD, Brenner JI, Perry LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: An epidemiologic study. *The Journal of Pediatrics* 1989; 114(1), 79–86.