

# RECÉM-NASCIDOS DE REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA

ANA TEIXEIRA, LUCINDA CALEJO, GABRIELA VASCONCELLOS, GUSTAVO ROCHA, MARIA JOSÉ CENTENO,  
HERCÍLIA GUIMARÃES

Departamento de Pediatria. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital de São João. Faculdade de Medicina da  
Universidade do Porto. Porto.

## RESUMO

Ao longo dos últimos 20 anos, tem-se assistido a uma utilização crescente das técnicas de reprodução medicamente assistida. Desde o primeiro recém-nascido resultante de inseminação artificial, nascido há mais de dois séculos, já nasceram milhares de crianças resultantes destas técnicas. Em Portugal, as técnicas de reprodução medicamente assistida foram iniciadas, em 1985, no Hospital de São João (HSJ). Embora o sucesso destas técnicas seja, muitas vezes, avaliado pela taxa de gestação ou, mais raramente, pela taxa de partos, a evolução e qualidade de vida dos recém-nascidos resultantes deverá ser o aspecto mais importante desta avaliação.

Os autores procederam a estudo retrospectivo para a avaliação da utilização destas técnicas no HSJ, ocorrência de complicações na gravidez e evolução dos recém-nascidos no período neonatal, no período que decorreu entre 1999 e 2003.

Foram estudadas 138 grávidas (1% do total de grávidas observadas no HSJ no mesmo período de tempo) com idade de  $32,2 \pm 4,1$  anos e infertilidade de  $6,2 \pm 3,8$  anos. O número de tentativas necessárias para obter uma gestação com sucesso foi de  $2,7 \pm 2,1$ . A técnica mais frequentemente utilizada foi a injeção intra-citoplasmática de espermatozóide. Dezoito por cento das gestações resultaram em abortamento. A incidência de gestação múltipla foi de 30%. Resultaram 156 recém-nascidos (1% dos nascimentos no HSJ no mesmo período de tempo) com idade gestacional de  $36,4 \pm 3$  semanas e peso ao nascimento de  $2674,5 \pm 761,4$ g. A incidência de prematuridade foi 41%. Setenta e oito por cento dos recém-nascidos apresentaram boa evolução neonatal. Os restantes 22% necessitaram de internamento em unidade de cuidados intensivos neonatais por um período médio de 17 dias. A morbilidade neonatal mais prevalente foi a respiratória. Faleceu um recém-nascido.

Apesar da necessidade de várias tentativas de reprodução medicamente assistida, das complicações da gravidez e da morbilidade e mortalidade neonatais observadas, o recurso a estas técnicas permitiu à maioria dos casais ultrapassar a sua infertilidade.

*Palavras-chave: reprodução medicamente assistida, gravidez, recém-nascido, morbilidade neonatal.*

## SUMMARY

### NEWBORNS FROM ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY AT THE HOSPITAL DE SÃO JOÃO

Over the last 20 years, assisted reproductive technology has been increasingly used. Ever since the first newborn resulting from artificial insemination, over two centuries

ago, thousands more children were born resulting from these techniques. In Portugal, assisted reproductive technology began in 1985 at the Hospital de São João (HSJ). Although the success of these techniques is often judge by the pregnancy rate, occasionally by the birth rate, the most important issue of this evaluation should be the neonatal health.

A retrospective study to evaluate the use of assisted reproductive technology at the HSJ, as well as the occurrence of complications during pregnancy and the evolution of the newborns in the neonatal period, during the period between 1999 and 2003, was undertaken.

A hundred and thirty-eight pregnant women were included, which stands for about 1% of the total number of pregnant women at the HSJ in the period in question, with an average of age  $32,2 \pm 4,1$  and of infertility  $6,2 \pm 3,8$  years. The number of attempts for a successful pregnancy was  $2,7 \pm 2,1$ . The most used technique was intracytoplasmatic sperm injection. Eighteen percent of the pregnancies resulted in abortion. The incidence of multiple pregnancies was 30%.

A hundred and fifty-six infants were born, which stands for about 1% of the total number of births at the HSJ in the period in question, with a gestational age of  $36,4 \pm 3$  weeks and weight at birth of  $2674,5 \pm 761,4$ g. The incidence of preterm birth was 41%. Seventy-eight percent of the newborns had a good neonatal outcome, whereas the other 22% were admitted to a neonatal intensive care unit for an average period of 17 days. The most frequent neonatal morbidity was respiratory. One newborn died.

Despite the need for several attempts of assisted reproductive technology, pregnancy complications, neonatal morbidity and mortality, the use of these techniques allowed for most couples to overcome their infertility problem.

*Keywords: assisted reproductive technology, pregnancy, newborn, neonatal morbidity.*

## INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos 20 anos, tem-se observado um aumento progressivo da utilização das técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA)<sup>1</sup>. O primeiro recém-nascido resultante de inseminação artificial nasceu em Inglaterra, em 1770<sup>2</sup>. Dois séculos mais tarde, em 1978, também em Inglaterra, nasceu o primeiro recém-nascido resultante de fertilização *in vitro* (FIV)<sup>3</sup>. A injeção intracitoplasmática (ICSI) registou o seu primeiro sucesso em 1992, na Bélgica<sup>4</sup>. Em Portugal, a inseminação intra-uterina (IIU) foi iniciada em 1985<sup>2</sup>. A FIV e a ICSI tiveram início posterior, em 1986 e 1994, respectivamente<sup>5</sup>.

Embora o sucesso da RMA seja, muitas vezes, avaliado pela taxa de gestação ou, mais raramente, pela taxa de partos, a evolução e qualidade de vida dos recém-nascidos dela resultantes deverá ser o aspecto mais importante desta avaliação<sup>6,7</sup>.

Embora tenha sido sugerido que as gestações conseguidas por técnicas de RMA não diferem das espontâneas, alguns estudos mostraram a sua associação

com maior risco de abortamento, de gestação múltipla e de prematuridade<sup>8,9</sup>. A prematuridade, principalmente a de muito baixo peso (peso ao nascimento inferior a 1500g) é o factor de maior impacto na morbilidade e mortalidade neonatal e pós neonatal<sup>10-13</sup>.

Os resultados da utilização de técnicas de RMA em Portugal, no que diz respeito aos recém-nascidos, não se encontram, ainda, descritos na literatura.

Este estudo teve por objectivos a avaliação da utilização de técnicas de RMA no HSJ entre 1999 e 2003 (1), da ocorrência de complicações na gravidez (2) e da evolução dos recém-nascidos no período neonatal (3).

## MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a estudo retrospectivo, através da análise de processos clínicos das grávidas submetidas a técnicas de RMA entre 1 de Janeiro de 1999 e 31 de Dezembro de 2003, no HSJ e respectivos recém-nascidos. Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade das grávidas, anos e causas de infertilidade, número de tentativas de RMA

para uma gravidez bem sucedida e técnicas utilizadas, complicações na gravidez, tipo de parto, incidência de gestação múltipla e prematuridade, evolução dos recém-nascidos no período neonatal e prevalência de anomalias congênitas.

Definimos abortamento como perda fetal antes das 20 semanas de gestação e prematuridade como o nascimento antes das 37 semanas gestação<sup>14</sup>.

Considerámos ciclo completo antenatal de corticóides a ministração de duas doses de dexametasona (via intramuscular, num total de 24 mg) entre 12 horas e uma semana antes do parto<sup>15</sup>.

A idade gestacional foi determinada a partir da data da última menstruação e/ou ecografia obstétrica. Na ausência de índices obstétricos foi usada a escala de Ballard modificada<sup>16</sup>.

Foram considerados com atraso de crescimento intra-uterino os recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a dois desvios padrão da média para a idade gestacional, usando como referência as curvas de crescimento intra-uterino de Lubchenco e colaboradores<sup>17</sup>.

Designaram-se de recém-nascidos de muito baixo peso aqueles cujo peso ao nascimento foi inferior a 1500 g.

Usaram-se como critérios de diagnóstico de doença das membranas hialinas a definição de Rudolph, de sépsis a existência de hemocultura positiva e de patência do canal arterial os achados ecográficos<sup>18</sup>.

Foram utilizados os critérios de Bell modificados para o diagnóstico e estadió clínico de enterocolite necrosante<sup>19</sup> e a classificação de Papile para a avaliação da severidade das hemorragias intraventriculares, detectadas por ecografia transfontanelar<sup>20</sup>.

Foram obtidos dados referentes à avaliação oftalmológica, efectuada após quatro semanas de vida, para rastreio e tratamento da retinopatia da prematuridade aos recém-nascidos de muito baixo peso sobreviventes. O grau de retinopatia da prematuridade foi atribuído de acordo com a Classificação Internacional da Retinopatia da Prematuridade<sup>21</sup>.

Considerou-se anomalia congénita qualquer defeito estrutural anatómico com relevância médica ou estética presente ou determinado ao nascimento Definiram-se como anomalias *major* os defeitos estruturais com severidade suficiente para reduzir a esperança de vida ou comprometer a função e anomalias *minor* as variantes anatómicas sem relevância médica ou estética<sup>22</sup>.

As grávidas e recém-nascidos resultantes de RMA foram comparados com as restantes grávidas e recém-nascidos observados no HSJ no mesmo período de tempo. As morbidades neonatais dos recém-nascidos de gesta-

ção única e múltipla resultantes de RMA foram também comparadas.

A análise estatística foi efectuada através do programa *EpiInfo* versão 6.04d. Para calcular o nível de significância na comparação de variáveis categóricas e variáveis contínuas foram utilizados os testes X<sup>2</sup> e ANOVA, respectivamente. Considerou-se estatisticamente significativo o valor de p <0,05.

## RESULTADOS

Foram estudadas 138 grávidas, com idade de 32,2 ± 4,1 anos e infertilidade de 6,2 ± 3,8 anos.

As causas de infertilidade foram factor masculino em 61 (44%), factor feminino em 37 (27%), mista em 33 (24%) e inexplicada em seis (4%) casos. Em um (1%) caso, o recurso a estas técnicas deveu-se a serodiscordância para o vírus da imunodeficiência humana, sendo utilizada a técnica de lavagem do esperma.

As mulheres submetidas a técnicas de RMA representaram cerca de 1% do total de grávidas observadas no HSJ durante o período de tempo estudado e apresentaram idade, incidência de gestação múltipla e taxa de cesariana mais elevadas (Quadro I).

Quadro I – Comparação das características epidemiológicas da população estudada com a população geral de grávidas não submetidas a técnicas de RMA do HSJ no período de 1999 a 2003.

Características	Grávidas	Grávidas da	p
	submetidas a RMA	população geral	
Grávidas (n)	138	15161	
Idade materna (média ± DP anos)	32,2 ± 4,1	29 ± 0,3	<0,0001
Gravidez única (%)	88 (70)	5681 (98)	<0,0001
Gravidez múltipla (%)	37 (30)	108 (2)	<0,0001
dupla (%)	31 (25)	97 (2)	<0,0001
tripla (%)	6 (5)	11 (0,2)	<0,0001
Cesarianas (%)	88 (70)	4587 (30)	<0,0001

RMA – reprodução medicamente assistida; DP - desvio padrão

Foi efectuada FIV em 53 (48%), ICSI em 77 (56%) e IUI em oito (6%) mulheres. O número de tentativas necessárias para obter uma gestação com sucesso foi de 2,7 ± 2,1 (1 – 13).

As complicações ocorridas durante a gravidez foram abortamento em 25 (18%), diabetes gestacional em sete (5%), pré-eclâmpsia em seis (4%), colestase gravídica em três (2%), oligoâmnios em dois (2%), anemia em um (1%) e

trombocitopenia em um (1%) caso.

Nos recém-nascidos pré-termo, com idade gestacional inferior a 34 semanas, a taxa de utilização antenatal de corticosteroides foi de 91% (em 65% dos casos, um ciclo completo).

Resultaram 156 recém-nascidos (M 80 / F 76) com idade gestacional de  $36,4 \pm 3$  semanas e peso ao nascimento de  $2674,5 \pm 761,4$  g.

Os recém-nascidos resultantes de RMA representaram cerca de 1% do total de nascimentos no HSJ no mesmo período e apresentaram maior incidência de prematuridade (Quadro II). A incidência de atraso de crescimento intra-uterino foi de 6% (n = 9) (idade gestacional de  $35,7 \pm 1,1$  semanas e peso ao nascimento de  $1668 \pm 416,6$  g).

*Quadro II – Comparação das características epidemiológicas da população estudada com a população geral de recém-nascidos não resultantes de técnicas de RMA do HSJ no período de 1999 a 2003.*

Características	Recém-nascidos resultantes de RMA	Recém-nascidos da população geral	p
	Recém-nascidos (n)	156	
Prematuridade (%)	64 (41)	2394 (2)	<0,0001
Idade gestacional na altura do parto (média ± DP semanas)	$36,4 \pm 3$	$38,3 \pm 0,3$	<0,0001
Peso ao nascimento (média ± DP gramas)	$2674,5 \pm 761,4$	$3091 \pm 188$	<0,0001
Recém-nascidos com peso < 1500 gramas n (%)	14 (9)	766 (5)	0,02
Recém-nascidos com atraso de crescimento intra-uterino n (%)	9 (6)	1545 (10)	NS

RMA – reprodução medicamente assistida; DP - desvio padrão; NS - não significativo

Cento e vinte e um (78%) recém-nascidos (idade gestacional de  $37,5 \pm 1,7$  semanas e peso ao nascimento de  $2940 \pm 585$  g) tiveram evolução neonatal favorável. Os restantes 35 (22%) (idade gestacional de  $34 \pm 3,4$  semanas e peso ao nascimento de  $1927 \pm 669,2$  g) necessitaram de cuidados intensivos por um período de  $17 \pm 10$  dias. A morbidade neonatal mais prevalente foi a respiratória (Quadro III). Faleceu um (1%) recém-nascido (idade gestacional de 23 semanas e peso ao nascimento de 500 g).

Setenta e seis (49%) recém-nascidos resultaram de gestação múltipla. Estes recém-nascidos apresentaram maior incidência de prematuridade (76%) e morbidade

neonatal que os recém-nascidos resultantes de gestação única (Quadro IV).

*Quadro III – Morbidade neonatal dos recém-nascidos resultantes de RMA (n = 156).*

Morbidade neonatal	n (%)
Doença das membranas hialinas	11 (7)
Taquipneia transitória do recém-nascido	9 (6)
Pneumotórax	2 (1)
Patência do canal arterial	3 (2)
Sépsis	10 (6)
Enterocolite necrosante	1 (1)
Hemorragia intraventricular	1 (1)
Retinopatia da prematuridade	1 (1)

RMA – reprodução medicamente assistida.

*Quadro IV – Características epidemiológicas e clínicas dos recém-nascidos resultantes de RMA de gestação única e múltipla.*

Características	Únicos	Múltiplos	p
Recém-nascidos (%)	80 (51)	76 (49)	
Sexo masculino (%)	37 (46)	39 (51)	NS
Sexo feminino (%)	43 (54)	37 (49)	NS
Idade gestacional (média ± DP semanas)	$38,2 \pm 2,3$	$34,7 \pm 2,7$	<0,0001
Prematuridade (%)	6 (8)	58 (76)	<0,0001
Peso ao nascimento (média ± DP gramas)	$3163,7 \pm 585,7$	$2159,5 \pm 559,2$	<0,0001
Peso ao nascimento < 1500 g (%)	1 (1)	13 (17)	0,0005
Anomalias congênitas (%)	10 (13)	6 (8)	NS
major (%)	4 (5)	0 (0)	NS
minor (%)	6 (8)	6 (8)	NS
Doença das membranas hialinas (%)	2 (3)	9 (12)	0,023
Taquipneia transitória do recém-nascido (%)	2 (3)	7 (9)	NS
Pneumotórax (%)	1 (1)	1 (1)	NS
Ventilação mecânica (%)	2 (3)	13 (17)	0,002
Duração ventilação mecânica (média ± DP dias)	$5,5 \pm 1$	$11,3 \pm 6,9$	<0,0001
Patência do canal arterial (%)	0 (0)	3 (4)	NS
Sépsis (%)	0 (0)	10 (13)	0,0025
Enterocolite necrosante (%)	0 (0)	1 (1)	NS
Hemorragia intraventricular (%)	0 (0)	1 (1)	NS
Retinopatia da prematuridade (%)	0 (0)	1 (1)	NS
Internamento Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (%)	6 (8)	30 (40)	<0,0001
Duração internamento (média ± DP dias)	$9,3 \pm 3,4$	$21,6 \pm 19,8$	<0,0001
Óbitos (%)	1 (1)	0 (0)	NS

NS - não significativo; DP- desvio padrão

O seguimento, em Consulta Externa de Desenvolvimento, dos recém-nascidos com peso ao nascimento inferior a 1500 g revelou a existência de sequelas neurológicas

*major* em quatro doentes (três com défice visual e um com défice auditivo) e *minor* em dois doentes (alterações neuromotoras transitórias) (Quadro V).

Quadro V – Sequelas neurológicas dos recém-nascidos, resultantes de RMA, com peso ao nascimento inferior a 1500 g.

Recém-nascido	Peso ao nascimento (g)	Idade gestacional (semanas)	Idade actual (meses)	Sequelas neurológicas
1	1050	28	30	Hipertonia dos membros inferiores transitória
2	1100	29	34	Hipotonia axial transitória
3	1110	29	33	Défice visual
4	1150	30	48	Défice visual
5	1230	29	42	Défice visual
6	1400	33	36	Défice auditivo

## DISCUSSÃO

A infertilidade tornou-se um problema importante na prática clínica ginecológica, atingindo uma percentagem importante da população jovem. Nos países desenvolvidos, oito a 17% dos casais experimentam alguma forma de infertilidade, calculando-se uma prevalência mundial de pelo menos 50 a 80 milhões de casais inférteis. Em Portugal, pensa-se que existam cerca de dez a 16% de casais inférteis. Vários factores contribuem para este número, nomeadamente, a incidência crescente de doenças que causam infertilidade e o aumento do número de casamentos mais tardios, o que frequentemente retarda também a idade da primeira gestação. A estes factores acresce o facto de o processo de reprodução humana ser de baixa rentabilidade, sendo a fecundidade média mensal dos casais “normais” de cerca de 20%.

A maior acessibilidade dos casais a consultas de infertilidade e a divulgação da existência de novas técnicas de tratamento são também factores importantes para o aumento do número de casais submetidos a técnicas de RMA. O casal infértil geralmente deseja uma investigação rápida, um plano de acção claro e uma discussão franca acerca do prognóstico, vivendo a sua situação de forma emocionalmente muito intensa, sempre na esperança de um desfecho feliz.

Dois séculos decorreram desde que John Hunter (Londres, 1770) realizou a primeira inseminação artificial intraconjugal num caso de hipospádia<sup>2</sup>. Desde então, as técnicas de RMA sofreram uma importante evolução.

A IUI é a técnica mais simples e com menos custos. Consiste em submeter a mulher a estimulação hormonal e, na altura em que a ovulação é desencadeada, proceder à

colocação intrauterina dos espermatozoides previamente recolhidos e seleccionados. É uma técnica indolor que permite, frequentemente, resolver algumas das situações.

A FIV é utilizada quando a IUI não resulta ou quando a situação clínica o exige, como em casos de infertilidade por factor masculino, impermeabilidade tubar e alguns casos de anovulação. Nesta técnica, a mulher é submetida a estimulação hormonal para poliovulação e posteriormente a punção folicular por via vaginal sob controlo ecográfico para recolha de ovócitos que são posteriormente inseminados com os espermatozoides do cônjuge. Dois a cinco dias após a fecundação, os embriões são transferidos para o útero.

A ICSI é a técnica mais recente e tecnicamente mais complexa. Permite a obtenção de gravidez em algumas situações em que a FIV falha, particularmente infertilidade por factor masculino grave ou azoospermia. Esta técnica consiste na inserção de um espermatozoide no citoplasma do ovócito, através de controlo microscópico, e transferência, dois a cinco dias após a fecundação, dos embriões resultantes para o útero.

No HSJ, actualmente, são implantados um ou dois (excepcionalmente três) embriões por ciclo.

As técnicas mais utilizadas durante o período em que decorreu este estudo foram a ICSI e a FIV, provavelmente por o HSJ ser um centro de referência para onde são orientados casais com história prolongada de infertilidade.

A idade das mulheres submetidas a RMA é superior à das restantes grávidas observadas no HSJ, o que constitui tanto um co-factor de infertilidade como uma consequência desta e do tempo gasto nas tentativas de RMA necessárias para obter uma gravidez bem sucedida.

Apesar de ter sido sugerido que as gestações após técnicas de RMA se desenvolvem de forma semelhante às ocorridas espontaneamente, alguns estudos reportam maior risco de mortalidade e morbidade perinatais<sup>23</sup>. No entanto, tal como refere Sutcliffe et al<sup>24</sup>, neste estudo verificou-se que a maioria dos recém-nascidos resultantes de técnicas de RMA foram de termo e sem morbidade neonatal. A ocorrência de complicações durante a gravidez foi semelhante à descrita na literatura<sup>14</sup>.

As gravidezes resultantes de técnicas de RMA geralmente apresentam maior incidência de gemelaridade<sup>8, 23</sup>, o que foi possível constatar também neste estudo (30%). A gestação múltipla constitui um factor predisponente para a ocorrência de parto pré-termo e muito baixo peso<sup>25, 26</sup>. A elevada incidência de prematuridade (41%) encontrada neste estudo entre os recém-nascidos resultantes de técnicas de RMA poderá estar relacionada com o elevado número de gestações múltiplas.



Também relacionada com a prematuridade e a gemelaridade, está a mais elevada incidência de cesariana encontrada, tal como descrito na literatura <sup>27</sup>.

A prevalência de anomalias congénitas encontrada (10%) foi semelhante à descrita na literatura <sup>22</sup>, não se verificando diferença estatisticamente significativa na incidência de anomalias congénitas em nenhum grupo de recém-nascidos.

A associação entre gestação múltipla e prematuridade contribui substancialmente para a necessidade de admissão em unidades de cuidados intensivos neonatais <sup>28</sup>. Verificou-se maior incidência de morbilidade neonatal nestes recém-nascidos, nomeadamente doença das membranas hialinas e sépsis neonatal o que condicionou maior necessidade de ventilação mecânica e internamento mais prolongado. Esta morbilidade tem relação com a maior imaturidade verificada nestes recém-nascidos.

Registámos a ocorrência de um caso de hemorragia intraventricular (grau III), o que acarreta risco aumentado de sequelas neuromotoras, neurosensitivas e de atraso no desenvolvimento psicomotor <sup>29</sup>.

## CONCLUSÕES

Apesar de uma elevada incidência de gestação múltipla e prematuridade, no nosso estudo, constatámos uma evolução neonatal favorável na maioria dos recém-nascidos resultantes de RMA. Os recém-nascidos provenientes de gestação múltipla apresentaram maior imaturidade e morbilidade neonatal, pelo que a prevenção de algumas das consequências negativas da utilização destas técnicas passa pela tentativa de redução do número de gestações múltiplas e consequente prematuridade associada. A tendência para a transferência de um só embrião é um passo importante nesse sentido. Esta possibilidade, bem como todos os eventuais problemas inerentes a utilização de técnicas de RMA devem ser devidamente explicados aos casais para que estes possam tomar uma decisão consciente.

Apesar da necessidade de várias tentativas de RMA, das complicações na gravidez e da morbilidade e mortalidade neonatais observadas, o recurso a estas técnicas permitiu a um grande número de casais ultrapassar a sua infertilidade.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Alberto Barros (Serviço de Genética Médica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto) pela atenção e disponibilidade demonstradas.

Agradecem também a Francisco Botelho (Serviço de

Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto) a ajuda na análise estatística dos resultados.

## BIBLIOGRAFIA

- Centers for Disease Control and Prevention: 2000 Assisted reproductive technology success rates. In: National Summary and Fertility Clinic Reports. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2002.
- BARROS A, ANTUNES B: Inseminação artificial intraconjugal. *Médico* 1988; 118:217-9.
- EDWARDS RG, STEPTOE PC: Birth after implantation of a human embryo. *Lancet* 1978; 2: 366.
- PALERMO G, JORIS H, DEVROEY et al: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-8.
- BARROS A, SILVA J, OLIVEIRA C et al: Microinjecção intracitoplasmática de um espermatozóide – As primeiras gestações em Portugal. *Revista de Obstetrícia e Ginecologia* 1996; XIX (3): 90-95.
- MRC Working Party on Children Conceived by In Vitro Fertilization: Births in Great Britain resulting from assisted conception. *Br Med J* 1990; 330: 1229-33.
- TALLO CP, VOHR B, OH W, RUBIN LP, SEIFER DB, HANING RV: Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995; 127: 794-800.
- Australian In Vitro Fertilization Colaborative Group: In vitro fertilization pregnancies in Australia and New Zealand. *Med J Aust* 1988; 148: 432-6.
- Centers for Disease Control and Prevention: Contribution of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births: United States, 1980 – 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 535-8.
- KRAMER MS: Determinant of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Org* 1987; 65: 663-737.
- MCCORMICK MC: The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82-90.
- MCCORMICK MC, BROOKS-GUNN J, WORKMAN-DANIELS K, TURNER J, PECKMAN GJ: The Health and developmental status of very-low-birth-weight children at school age. *JAMA* 1992; 267: 2204-8.
- ADDOR V, SANTOS-EGGIMAN B, FAWER CL, CALAME A: Impact of infertility treatments on the health of newborns. *Fertil and Steril* 1998; 69: 210-5.
- GRAÇA LM: *Medicina Materno-Fetal: Fundamentos e Prática Clínica* 2ª ed. Lisboa: Lidel Edições Técnicas Lda 2000.
- CROWLEY PA: Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of randomized trial, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35.
- BALLARD JL: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417-23.
- BATTAGLIA FC, LUBCHENCO LO: A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71: 159-63.
- RUDOLPH AJ, SMITH CA: Idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn. *J Pediatr* 1960; 57: 905-21.

19. WALSH MC, KLIEGMAN RM: Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Ped Clin N Am*, 1986; 33. Philadelphia, WB Saunders Company, 179-201.
20. PAPILE LA, BURSTEIN J, BURSTEIN R, KOFFLER H: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweight less than 1500 g. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
21. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* 1984; 74: 127-33.
22. SARAIVA JM: Identificação de Factores de Risco e Prevenção das Anomalias Congénitas. 1ª ed. Coimbra, Maternidade Bissaya Barreto, 1998.
23. TOUGH SC, GREENE CA, SVENSON LN, BELIK J: Effects of in vitro fertilization on low birth weight, preterm delivery, and multiple birth. *J Pediatrics* 2000; 136: 618-622.
24. SUTCLIFFE AG, TAILOR B, SAUNDERS K, THORNTON S, LIEBERMAN BA, GRUDZINSKAS JG: Outcome in the second year of life after in-vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection: a UK case control study. *Lancet* 2001; 357: 2080-4.
25. BOTTING BJ, DAVIES IM, MACFARLANE AJ: Recent trends in the incidence of multiple births and associated mortality. *Arch Dis Child* 1987; 62: 941-50.
26. LUKE B, KEITH LG: The contribution of singletons, twins and triplets to low birth weight, infant mortality and handicap in the United States. *J Reprod Med* 1992; 37: 661 - 6.
27. HELMERHORST FM, PERKIM DAM, DONKER D, KEIRSE MJ: Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 324 (7434): 261-9.
28. HASHIMOTO LN, LINDSELL CJ, BREWER DE, EICHEL MM, DONOVAN EF: Contributions of infertility treatment to very-low-birth-weight multiple birth infants receiving neonatal intensive care. *Am J Obst Gynecol* 2004; 190: 401-6.
29. ROCHA C, ROCHA A, TEIXEIRA C et al: Aspectos Clínicos da Prematuridade Extrema Parte II – Morbilidade e Mortalidade Pós-Neonatais. *Acta Ped Port* 2002; 4 (33): 243-9.

