

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE MEDICINA



**REPERCUSSÕES DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA NA SAÚDE
MATERNO-INFANTIL: REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA AIRES BARBOSA DE ANDRADE E BORBA
YASMIN GODINHO FERNANDES

GOIÂNIA, GO

2024

VITÓRIA AIRES BARBOSA DE ANDRADE E BORBA

YASMIN GODINHO FERNANDES

**REPERCUSSÕES DA REPRODUÇÃO ASSISTIDA NA SAÚDE
MATERNO-INFANTIL: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso da
graduação em Medicina da Pontifícia
Universidade Católica de Goiás.

Orientadora: Prof. Phd. Ms. Luiza Emylce
Pelá Rosado.

GOIÂNIA, GO
2024
SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	4
2. METODOLOGIA	7
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	8
3.1 TRA E REPERCUSSÕES GESTACIONAIS	8
3.2 TRA E REPERCUSSÕES NEONATAIS	9
3.3 TRA E REPERCUSSÕES INFANTIS	12
3.4 TRA E CÂNCER DE MAMA	15
3.5 TRA E CÂNCER DE OVÁRIO	18
3.6 TRA E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	21
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	24
REFERÊNCIAS	26

1. INTRODUÇÃO

As técnicas de reprodução assistida (RA) surgiram como soluções para indivíduos que enfrentam dificuldades em conceber espontaneamente, proporcionando esperança a muitas famílias ao redor do mundo.

Entre as principais técnicas de reprodução assistida (RA) estão a indução de ovulação (IO), a inseminação intrauterina (IIU), a fertilização in vitro (FIV) convencional e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Além

dessas, o congelamento de óvulos e/ou de embriões tem ganhado relevância como uma opção viável para a preservação da fertilidade ou postergação da maternidade. Cada uma dessas técnicas tem mecanismos e benefícios próprios, porém passíveis de complicações, sendo importante entender as repercussões maternas e neonatais que possam surgir a partir delas (Michels et al., 2019).

A indução de ovulação (IO) é a técnica mais comum e utilizada, especialmente, em mulheres com distúrbios ovulatórios, como a síndrome dos ovários policísticos. O uso de indutores de ovulação, como o citrato de clomifeno e as gonadotrofinas, podem levar a complicações, incluindo gestações múltiplas e síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO). Por mais que seja considerada segura, a estimulação ovariana excessiva está associada a riscos como parto prematuro, além de um possível aumento no risco de neoplasias ginecológicas, como o câncer de ovário e de endométrio (Whittemore et al., 2024).

A IIU é uma técnica menos invasiva em comparação com FIV convencional e ICSI, sendo indicada para casais com infertilidade inexplicada ou em casos leves de infertilidade masculina. Embora tenha um perfil de segurança relativamente favorável, a IIU também está associada ao risco de gestações múltiplas, o que pode levar a complicações neonatais (Ramos et al., 2024).

Introduzida em 1978 com o nascimento do primeiro "bebê de proveta" no Reino Unido, a FIV é uma das técnicas mais amplamente utilizadas em reprodução assistida. Essa técnica tem se mostrado eficaz em tratar casos de infertilidade feminina e masculina, especialmente, aqueles relacionados a fatores tubários e hipospermia. No entanto, a técnica apresenta potenciais riscos neonatais, como a prematuridade e o baixo peso ao nascer, já que está associada ao aumento da incidência de gestações múltiplas (Michels et al., 2019).

Já a ICSI é uma técnica mais avançada em relação à FIV convencional, indicada principalmente para casos de infertilidade masculina. Contudo, por mais que seja amplamente utilizada devido à sua alta taxa de sucesso na fertilização, há evidências que sugerem maior risco de malformações congênitas, como defeitos cardíacos e urogenitais, quando comparada à FIV convencional (Bendikson et al., 2023).

Por fim, o congelamento ou criopreservação de óvulos e de embriões é uma técnica em crescente popularidade. A técnica permite que a mulher preserve sua fertilidade por um longo período, para além do climatério e da menopausa. Também, é útil àquelas que precisam adiar a gravidez devido à indicação médica, seja por cirurgias e/ou tratamentos oncológicos, ou por escolhas pessoais, como a busca por estabilidade emocional ou financeira (Sharma & Balasundaram, 2023). Embora seja uma técnica promissora, ainda não está isenta de riscos, como a redução na taxa de fertilização de óvulos congelados em relação aos frescos e o aumento das chances de complicações neonatais, especialmente quando associado a outras técnicas, como a ICSI (Ramos et al., 2024).

Embora as RA envolvam desafios emocionais e físicos, muitos indivíduos que alcançam a gravidez por meio dessas tecnologias relatam grande satisfação e realização pessoal. O sucesso no tratamento, especialmente após enfrentar dificuldades para conceber, traz felicidade e fortalece os laços familiares, impactando positivamente na qualidade de vida. Casais que obtêm sucesso com essas técnicas, frequentemente, sentem que o esforço valeu a pena, destacando que apesar das adversidades, como os custos elevados e as incertezas, o apoio psicológico ao longo do processo é essencial para lidar com os aspectos emocionais da jornada.

Ainda que as técnicas de RA sejam promissoras para indivíduos com dificuldades para conceber, elas exigem um acompanhamento especializado das gestações devido a possíveis complicações que devem ser conhecidas e monitoradas. Este estudo teve como objetivo realizar uma ampla revisão sobre o tema, com o intuito de identificar as repercussões materno-fetais e promover maior embasamento científico aos profissionais de saúde envolvidos na sua assistência a curto e longo prazo.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura, com abordagem quantitativa, que visou a identificação e análise de produções científicas a respeito dos impactos da terapia de reprodução assistida tanto na saúde materna quanto na saúde infantil ao longo do tempo.

No que concerne à estratégia de identificação e seleção dos artigos, a busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas, nacionais e internacionais, ligadas a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline-PubMed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Os artigos foram

selecionados a partir dos seguintes descritores do Medical Subject Headings (MeSH): “In Vitro Fertilization” AND (“Breast Neoplasms” OR “Endometrial Neoplasms” OR “Ovarian Neoplasms” OR “Uterine Cervical Neoplasms”) AND “Congenital Abnormalities” AND “Pregnancy”, individualmente pesquisados.

Os trabalhos identificados por meio dos descritores tiveram seus resumos analisados e, a partir de então, selecionados para leitura na íntegra.

Foram selecionados 56 artigos que foram comparados e agrupados por temas como complicações gestacionais, complicações neonatais, complicações infantis, câncer de mama, câncer de ovário e câncer de endométrio, assim especificadas: TRA e complicações gestacionais, TRA e complicações neonatais, TRA e Câncer de Mama, TRA e Câncer de Ovário, TRA e Câncer de Endométrio.

Visto que se trata de uma revisão descritiva, não foi necessária a submissão do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) conforme a Resolução nº 510, art. 1º de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RA E REPERCUSSÕES GESTACIONAIS

A RA atua mimetizando condições fisiológicas com o fito de proporcionar uma gestação, contudo esse evento pode estar sujeito a maiores riscos e complicações as quais devem ser previstas e, dentro do possível, evitadas. (Azevedo, R. et al, 2020).

Um estudo observacional brasileiro, em que se analisou 131 prontuários de gestações múltiplas concebidas por RA encontrou como complicações maternas o parto prematuro (65,5%), amniorrexe prematura (42%) e ocorrências neonatais

associadas, como doenças respiratórias (65,1%), icterícia (38,4%), distúrbios metabólicos (13%) e doenças neurológicas (9%) (Graner, V.R. et. al, 2009).

Uma complicação frequentemente citada é a Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO), um evento raro, resultante de uma estimulação ovariana excessiva com aumento de retenção de fluidos, náuseas, vômitos e ganho ponderal agudo , quando leve, e que pode evoluir para casos mais graves como insuficiência renal e trombose.

Uma coorte histórica realizada em, aproximadamente, 400 clínicas norte-americanas entre 2004 e 2006, que analisou 214219 ciclos de RA, observou 455 gestações cujas mães desenvolveram SHO. Nessas, foi observado um risco três vezes maior de resultados perinatais adversos, como natimorto, baixo peso ao nascer e prematuridade. Além disso, observou-se que as pacientes com essa síndrome tinham tendência a serem mais jovens e de cor preta, com risco 88% maior e aumento de quase três vezes de uma síndrome grave (LUKE, B. et al,2010).

Além da SHO, evidências atuais sugerem que o processo gravídico proporcionado por Fertilização in Vitro, tanto de embriões criopreservados quanto de embriões frescos, apresenta maiores níveis de complicações do que uma gestação espontânea (SHA, T. et al, 2018). Assim, uma meta-análise que reuniu 31 estudos, em que se analisou 427501 ciclos de transferência embriões frescos (TEF) e 257949 ciclos de transferência de embriões congelados (TEC), entre 2005 e 2017, verificou que as gestações de TEC estavam associadas a melhores resultados clínicos, com menor risco de placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, mortalidade perinatal, parto prematuro, baixo e muito baixo peso ao nascer, e fetos pequenos para idade gestacional quando comparadas às gestações com TEF. Em contrapartida, as pacientes submetidas a TEC estavam mais propensas a maiores riscos de hemorragia pós-parto, hipertensão induzida pela gestação e fetos grandes para idade gestacional do que as submetidas a TEF (SHA, T. et al, 2018).

A pré-eclâmpsia (PE) é outra morbidade gestacional que pode ser induzida pelas técnicas RA. A partir de dados de um estudo de coorte retrospectivo chinês que reuniu 114485 mulheres grávidas, durante 2013 e 2018, no qual 4601 conceberam através de FIV convencional versus as que gestaram

espontaneamente, percebeu-se um maior risco de pré-eclâmpsia nas gestantes após FIV, com um aumento de cerca de 2,6 vezes. Além de, também, apresentarem maior incidência de complicações obstétricas como diabetes mellitus gestacional, hipotireoidismo, placenta acreta e hemorragia pós-parto (GUI, J. et al, 2019).

Confirmando o achado anterior, uma meta-análise realizada em 2019 que avaliou 48 estudos reforça um risco relativo de 1,7 vezes maior (IC 95%; 1,1-2,6) de desenvolver pré-eclâmpsia no grupo que optou por RA do que o controle (Almasi-Hashiani, A. et al, 2019). Desta forma, as gestações provenientes de RA devem realizar profilaxia com aspirina em baixas doses e suplementação de cálcio a partir de 12 semanas (ver ref: Royal college)

Por outro lado, uma coorte prospectiva europeia que comparou 634 gestações concebidas por FIV convencional ou espontaneamente observou uma maior prevalência de complicações placentárias, tais como placenta de inserção baixa, prévia, bilobada, inserção velamentosa do cordão e placenta acreta no primeiro grupo de estudo. (Larcher, L. et al, 2023).

Em relação ao risco de tromboembolismo venoso (TEV), um estudo de coorte realizado na Suécia observou que ao comparar subgrupos de mulheres que realizaram FIV, aquelas que desenvolveram SHO apresentaram um risco cem vezes maior de TEV durante o primeiro trimestre e as sem SHO, cinco vezes mais, em comparação às gestantes com gravidezes espontâneas. Isso leva à necessidade de trombopprofilaxia das gestantes com SHO com heparina de baixo peso molecular, e considerar outros fatores de risco para as demais que realizaram FIV, para reduzir a incidência e complicações da TEV (Rova, K. et al, 2012). Nesse mesmo segmento, um estudo de coorte sueco notou que mulheres que gestaram via transferência de embriões frescos por FIV estavam oito vezes mais propensas a desenvolverem tromboembolismo venoso (HR 8,96; IC 95%; 6,33- 12,67) e embolia pulmonar (HR 8,69; IC 95%; 3,83-19,71) em comparação às gestações espontâneas, durante o primeiro trimestre. Todavia, em relação às mulheres que optaram por transferência de embriões criopreservados via FIV, não houve uma diferença significativa ao comparar com as gestações espontâneas (Olausson, N. et al, 2020).

Essas considerações foram ressaltadas por uma revisão sistemática britânica, ela observou que a estimulação ovariana nos tratamentos de RA era um fator de risco para TEV, especialmente em ciclos complicados por SHO (Neerujah Balachandren, et al, 2024).

Por fim, em relação a uma possível fisiopatologia do risco de TEV em pacientes que buscam RA, estudos indicam que as microvesículas (MVs) plasmáticas, marcadores de processos inflamatórios celulares, aumentam em gestações por RA influenciando no sistema imunológico e na homeostasia. Isso foi observado, principalmente, durante o primeiro trimestre nas mulheres que aderiram à RA, relacionando com o aumento dos números de casos de PE e TEV. (Olausson, N. et al, 2020).

Em síntese, a RA proporciona um ambiente mais propício para certas complicações gestacionais, as quais associadas a fatores predisponentes podem favorecer a ocorrência de SHO, pré-eclâmpsia, placenta acreta, hemorragia pós-parto e TEV, principalmente. Assim, cabe ao médico a função de estratificação de risco de cada mulher que o recorre com desejo de gestar por essa via, além de fornecer informações e orientações acerca dos possíveis resultados alcançados.

3.2 RA E REPERCUSSÕES NEONATAIS

Anualmente, mais de 100.000 procedimentos de FIV são realizados nos Estados Unidos, resultando em cerca de 30.000 nascimentos, com uma crescente popularidade na América Latina, principalmente, no Brasil e na Argentina. Apesar de permitir o nascimento do filho desejado, existem potenciais complicações neonatais, especialmente relacionadas ao parto pré-termo e à restrição de crescimento, além da maior possibilidade de malformações congênitas e de síndromes cromossômicas, que podem impactar na saúde e na qualidade de vida dos recém-nascidos a curto e a longo prazo (Schieve & Roberts, 2022).

A priori, o uso de hormônios para estimulação ovariana, somado à transferência de múltiplos embriões, aumentam as chances de gestações múltiplas, o que eleva o risco de nascimentos prematuros. Ademais, em comparação às gestações naturais, que possuem um risco relativamente baixo de óbito (cerca de 1%), as nascidas por FIV convencional ou por ICSI apresentam um risco que varia entre 2 a 5%, incluindo o aumento da incidência de natimortos (Bernsten et al., 2019).

No Brasil, em um estudo realizado em uma maternidade particular em São Paulo, percebeu-se que os recém-nascidos, concebidos por RA, frequentemente têm pesos inferiores a 2.000 g, um forte indicativo de prematuridade e de restrição de crescimento (Araújo et al., 2023). Da mesma forma, nos países nórdicos, um estudo envolvendo cerca de 60.000 recém-nascidos, revelou que bebês nascidos por RA apresentam uma chance 2 a 3 vezes maior de prematuridade e baixo peso ao nascer (Henningesen, A. A., et al., 2015).

Devido ao aumento da prematuridade e do baixo peso ao nascer entre aqueles concebidos por RA, esses muitas vezes requerem internação em unidades de terapia intensiva neonatal, seja pela síndrome do desconforto respiratório, icterícia neonatal e desnutrição, o que demanda maior necessidade de ventilação mecânica e de suporte nutricional intensivo em comparação aos bebês concebidos espontaneamente. O tempo médio de internação é de cerca de 20 dias, embora alguns casos necessitem de atendimento mais prolongado (Graner & Barros, 2009).

Em relação às malformações fetais, ao se comparar as técnicas de RA, um estudo sueco reforça que crianças concebidas por ICSI apresentam um risco aumentado de malformações congênitas, tais como defeitos cardíacos, urogenitais e no sistema nervoso central que são 30% mais frequentes em comparação com aqueles gerados por FIV (convencional?). Ao passo que as taxas de anomalias após FIV foram 9%, as crianças concebidas naturalmente apresentaram 6% de malformações, sendo as cardíacas as mais comuns, representando 40% dos casos com implicações clínicas significativas (Hansen et al., 2002; Mantzouratou & Karamolegou, 2019).

Um estudo americano de 2022 analisou mais de 165 mil crianças concebidas por TRA, comparando-as a 1,35 milhão de nascimentos naturais. Os resultados mostraram que crianças nascidas por RA têm um risco até 2 vezes maior de defeitos congênitos, especialmente, cardiovasculares, gastrointestinais e urogenitais, com maior prevalência em gestações múltiplas. Esses achados reforçam outros estudos, como os suecos, que indicam um aumento de 30% nas malformações em recém-nascidos concebidos por ICSI, destacando defeitos cardíacos e urogenitais, particularmente no sexo masculino (Luke et al., 2022; Hansen et al., 2002).

Além disso, a incidência de síndromes cromossômicas, como a síndrome de Down, é ligeiramente maior em crianças concebidas por FIV convencional. Embora o risco dessa síndrome esteja fortemente relacionado à idade materna avançada, há um aumento significativo da incidência entre crianças concebidas por FIV, atingindo 1,5%, em comparação com 0,1% na população geral. Sabe-se que a trissomia do 21 está relacionada a outras malformações, especialmente às cardíacas, o que muitas vezes exigem intervenções cirúrgicas precoces e acompanhamento especializado para garantir sua sobrevivência (Hansen et al., 2002, Araújo Filho et al., 2006 e Mantzouratou & Karamolegou, 2019).

Embora as técnicas de reprodução assistida ofereçam a chance de realização do sonho da maternidade e paternidade para muitos, as repercussões neonatais associadas a esses procedimentos não podem ser negligenciadas. A prematuridade, o baixo peso ao nascer, as malformações congênitas e a necessidade de cuidados intensivos são complicações possíveis, especialmente nas gestações gemelares, destacando a importância do monitoramento rigoroso, para o diagnóstico precoce e a conduta especializada.

3.2 TRA E REPERCUSSÕES INFANTIS

O número de crianças nascidas por RA tem aumentado nas últimas décadas, ainda assim, não se sabe ao certo quanto às consequências a longo prazo. As crianças concebidas por essas técnicas têm sido analisadas quanto à possibilidade de diversas repercussões como: saúde cardiovascular, metabólica, distúrbios respiratórios, problemas futuros de fertilidade, condições alérgicas, desenvolvimento

neurológico e risco de câncer (Hargreave et al., 2013; Spector et al., 2015; Rios et al., 2024).

O crescimento e desenvolvimento de crianças nascidas por RA têm sido foco de estudos que buscam entender possíveis diferenças em relação às demais crianças. Os estudos sugerem que, embora elas tenham maior probabilidade de nascerem prematuras, seus padrões de crescimento são geralmente semelhantes aos de crianças concebidas espontaneamente. Um estudo de acompanhamento prospectivo realizado nos EUA, com 969 crianças concebidas por RA e 2471 crianças concebidas naturalmente, observou compatibilidade no desenvolvimento até os 3 anos de idade (Hart & Norman, 2013). O mesmo foi observado em um estudo europeu e, apesar do número limitado de estudos, os resultados indicam padrões de crescimento normais na maioria dos casos (Yeung et al., 2016).

Sobre o desenvolvimento neurológico, esses indivíduos podem apresentar um aumento no risco de transtornos do espectro autista (TEA) e dificuldades no desenvolvimento psicomotor. Uma pesquisa na Finlândia encontrou uma taxa de 1,8% de incapacidades neurológicas severas em crianças concebidas por doação de óvulos, enquanto uma meta-análise de 2017 indicou que essas crianças possuem um risco 35% maior de desenvolverem TEA, em comparação com aquelas concebidas por vias naturais (Liu et al., 2017; Soderstrom-Anttila et al., 2010).

Além dos riscos de TEA, embora o desenvolvimento psicomotor e a função social sejam geralmente comparáveis aos da população geral, pode haver um leve atraso em marcos de desenvolvimento. Um estudo dinamarquês indicou que crianças nascidas por meio de tratamentos de fertilidade apresentam um aumento de 1,36 vezes no risco de atraso no desenvolvimento em comparação com crianças nascidas de pais férteis (Zhu et al., 2009; Hvidtjorn et al., 2011).

A longo prazo, há indícios que essas crianças apresentam um risco aumentado de desenvolver problemas cardiovasculares. Uma meta-análise de mais de 20 estudos das populações da Europa, da América do Norte e da Ásia constatou que essas crianças têm perfis de pressão arterial mais altos, com um aumento médio de 5 a 7 mmHg, além de uma predisposição, 30% maior, para hipertensão. Além disso, foi observado um aumento na espessura das artérias aorta e carótidas,

sugerindo uma possível função diastólica cardíaca subótima. Complicações gestacionais como anomalias umbilicais (inserções velamentosas e marginais do cordão) e patologias placentárias também contribuem para esses riscos, pois podem prejudicar o fluxo sanguíneo e a nutrição do feto, aumentando o risco de complicações cardiovasculares na vida adulta (Scherrer et al., 2012; Valenzuela-Alcaraz et al., 2013; Hargreave et al., 2013; Spector et al., 2015; Sacha et al., 2020, 2022; Stern et al., 2022).

Quanto aos distúrbios metabólicos, há evidências de aumento nos níveis de glicose em jejum e maior composição de gordura corporal nesta população em comparação com aquelas concebidas naturalmente. A incidência de obesidade e resistência à insulina é maior entre os filhos concebidos por FIV convencional e ICSI, possivelmente devido a alterações no desenvolvimento fetal. No entanto, mesmo com melhorias nas técnicas de estimulação ovariana e na transferência de embrião único (SET), que podem ter reduzido as modificações epigenéticas adversas ao longo do tempo, essas condições ainda parecem aumentar a predisposição dessas crianças a desenvolver doenças crônicas na vida adulta, principalmente, devido ao maior potencial à resistência insulínica (Guo et al., 2017).

Além desses, essa população apresenta um risco aumentado de distúrbios respiratórios e condições alérgicas, como asma, eczema e rinite alérgica. Estudos mostram que a prevalência de asma entre essas crianças é cerca de 30% maior em comparação com aquelas concebidas naturalmente. Um estudo sueco de 2013 mostrou que o risco de asma aumenta de 4,4% para 5,6% entre crianças nascidas por RA, especialmente em prematuros. Adicionalmente, um estudo no Reino Unido revelou que crianças de pais subférteis, particularmente aquelas concebidas por RA, demonstram maior predisposição a essas condições. Fatores epigenéticos e genéticos associados ao ambiente gestacional podem afetar o desenvolvimento pulmonar e a resposta imunológica, exacerbando o risco de problemas respiratórios (Kallen et al., 2013; Carson et al., 2013).

As crianças concebidas por RA ainda podem enfrentar maior risco de problemas de fertilidade na vida adulta devido a anomalias genéticas e/ou associadas aos tratamentos. Há evidências de que homens concebidos por ICSI têm concentrações de espermatozoides e contagens significativamente mais baixas do que

os homens concebidos naturalmente, o que eleva as chances de infertilidade. Entretanto, os estudos não encontraram uma correlação clara entre a qualidade do sêmen dos filhos e a dos pais, sugerindo que os filhos podem ser até mais inférteis que os pais, devido a fatores epigenéticos relacionados ao procedimento. Em contraste, as mulheres concebidas por ICSI não apresentam impactos significativos na saúde reprodutiva (Belva et al., 2016a; Belva et al., 2017a; Belva et al., 2017b; McDonald et al., 2009; Spector et al., 2015).

Por fim, embora haja poucos estudos de grandes coortes que examinem a associação entre RA e câncer, evidências mostram que as taxas de câncer em crianças nascidas após RA são comparáveis às de crianças concebidas naturalmente. Um estudo britânico de 2013, que incluiu 106.013 crianças, não encontrou aumento no risco geral de câncer (SIR 1,04; IC 95%: 0,80–1,33), e uma coorte nórdica com 91.796 crianças também não identificou elevação significativa no risco de câncer (HR ajustado 1,08; IC 95%: 0,91–1,27). Da mesma forma, um estudo israelense de 2017 com 9.042 crianças não mostrou aumento significativo no risco de câncer geral (RR 1,32; IC 95%: 0,80–2,17). No entanto, essas pesquisas indicam que certos subgrupos, como crianças nascidas após transferência de embriões congelados, podem apresentar um risco aumentado de leucemia linfoblástica aguda (LLA) e câncer hepático (Williams et al., 2013; Sundh et al., 2014; Lerner-Geva et al., 2017; Berntsen et al., 2019).

Adicionalmente, um estudo, que utilizou dados do Registro Nacional Mãe-Criança da França, investigou a relação entre RA e o risco de câncer infantil e notou que crianças concebidas por FIV convencional apresentaram uma probabilidade 61% maior de desenvolver LLA (HR 1,61; IC 95%: 1,04–2,50). Além disso, o estudo encontrou um aumento no risco de câncer hepático em crianças nascidas após transferência de embriões congelados, embora a relação com outros tipos de câncer, como linfomas e tumores do sistema nervoso central, não tenha sido significativa (Rios et al., 2024).

No entanto, o risco de câncer em crianças concebidas por RA é influenciado não apenas pelo método de concepção, mas também pela presença de defeitos congênitos. Crianças com anomalias cromossômicas e não cromossômicas apresentam um risco significativamente maior de desenvolver câncer,

especialmente quando esses estão combinados. Por exemplo, aquelas com defeitos cromossômicos têm um risco oito vezes maior de desenvolver qualquer tipo de câncer (HR 8,70) e um risco 21 vezes maior de leucemia (HR 21,90). Esse risco é ainda mais elevado quando as crianças têm tanto defeitos cromossômicos quanto não cromossômicos (HR 64,83 para leucemia). Essas descobertas destacam que, embora o risco geral de câncer entre crianças nascidas por RA não seja drasticamente diferente do das concebidas naturalmente, subgrupos específicos, especialmente aqueles com defeitos congênitos, são mais vulneráveis, o que exige uma melhor vigilância e acompanhamento desses indivíduos (Luke et al., 2022).

3.3 TRA E CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais prevalente entre mulheres em todo o mundo. Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam que, em 2024, o câncer de mama permanecerá como o mais comum entre as mulheres brasileiras, com estimativas de 73.610 novos casos. Além disso, esse câncer é a principal causa de morte por neoplasias entre mulheres no Brasil, com as maiores taxas de incidência observadas nas regiões Sudeste e Sul (INCA, 2022).

Diversos fatores estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama, incluindo alterações genéticas, exposição a esteroides sexuais exógenos, como algumas terapias hormonais prolongadas, ou ao aumento de esteroides sexuais endógenos, seja através menarca precoce, a menopausa tardia e a nuliparidade (García-Planells, J. et al). Isso se deve ao fato do câncer de mama ser uma neoplasia hormônio-dependente, ou seja, quanto maior o tempo de exposição estrogênica no organismo da mulher, maior risco de desenvolvimento de tal neoplasia.

Desse modo, levantam-se questionamentos acerca da maior possibilidade de neoplasias mamárias em mulheres que buscam reprodução assistida, haja vista o mecanismo de ação da RA que engloba níveis suprafisiológicos de esteroides circulantes.

Observa-se que a própria infertilidade influencia no desenvolvimento de neoplasias mamárias e as RA poderiam aumentar sua incidência. Um estudo de coorte dinamarquês que analisou 54362 mulheres inférteis submetidas à FIV

convencional demonstrou que houve um aumento de casos de neoplasia mamária mesmo após ajustamento por idade com um aumento de 8% (SIR 1,08; IC95%; 1,24-1,71) principalmente com o aumento do tempo de acompanhamento (JENSEN et al., 2008). Já o estudo de coorte retrospectivo Israelense com 3375 mulheres encontrou um aumento de 10 casos de Ca de mama entre elas, contudo sem significância estatística. Porém, aquelas com quatro ou mais ciclos de tratamento apresentaram maiores riscos (SIR 2,0; IC 95%; 1,15-3,27) (Pappo, I. et al, 2008).

Em relação ao número de ciclos, outro grande estudo realizado na Grã Bretanha que englobou 255.786 mulheres, observou o aumento de CA de mama in situ (SIR 1,15; IC 95%; 1,02-1,29) associado a um número crescente de ciclos de tratamento (Williams, C. L. et al, 2018).

Quanto à questão etária, foi levantado, por um estudo caso-controle israelita que analisou mulheres submetidas a FIV convencional que tiveram ou não neoplasia maligna mamária e as comparou com mulheres que não passaram por RA, que a única variável significativamente associada ao Ca de mama foi ter realizado o primeiro ciclo de tratamento após os 30 anos de idade (SIR 1,24; IC95%; 1,03-1,48) (Katz, D. et al, 2008). A mesma tendência foi observada em outro estudo israelense, acima citado, com mulheres acima de 40 anos, porém sem significância estatística (Pappo, I. et al, 2008).

Entretanto, uma coorte histórica holandesa que avaliou 19158 pacientes submetidas à FIV convencional e 5950 que optaram por outras técnicas de fertilização, observou não haver risco elevado de câncer de mama entre os diferentes grupos de RA e desses em relação à população feminina geral, mesmo após um acompanhamento médio de 21 anos (Van Den Belt-Dusebout. et al, 2016).

Em relação aos medicamentos indutores de ovulação, uma coorte sueca prospectiva observou que mulheres inférteis, quando tratadas com clomifeno em altas doses, apresentaram risco quase duas vezes maior para câncer de mama (SIR 1,9; IC95%; 1,08-3,35), especialmente naquelas por causas não ovulatórias, onde o risco foi cerca de 3 vezes maior (SIR 3; IC95%; 1,35-6,67) (Orgeas, C. C. et al, 2009). Em relação às pacientes que utilizaram gonadotrofina menopáusica humana (hMG), por mais de 6 meses ou por pelo menos 6 ciclos, um estudo caso-controle

encontrou um risco relativo de 2,7 a 3,8 de carcinoma mamário em relação às aquelas que nunca fizeram uso de medicamentos para fertilidade (Burkman, R.T. et al, 2003).

Todavia, uma meta-análise de 20 estudos não encontrou aumento significativo no risco de câncer de mama em mulheres tratadas com citrato de clomifeno ou gonadotrofinas, tanto na população geral quanto em mulheres inférteis que não usaram medicação. Esse mesmo estudo ainda comparou se houve aumento desta patologia quando ambas as substâncias foram combinadas e observou não haver alteração significativa em relação aos grupos controle (OR agrupado 0,92; IC 95%; 0,52-1,6) (Yusuf Beebeejaun, et al, 2021).

Assim, embora fatores como infertilidade, tipo de técnica de reprodução assistida, idade materna avançada e características populacionais possam influenciar o risco de câncer de mama, o impacto específico dos indutores de ovulação ainda é incerto. Não obstante, a RA poder atuar como um gatilho para o desenvolvimento desta neoplasia em mulheres, mas variabilidade entre as populações estudadas e a ausência de acompanhamento a longo prazo na maioria dos estudos dificultam conclusões definitivas e destaca a necessidade de mais estudos para esclarecer seu papel.

3.4 TRA E CÂNCER DE OVÁRIO

De acordo com os dados fornecidos pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA,2022), o câncer de ovário (CO) configura a segunda neoplasia ginecológica mais comum. Cerca de 95% das neoplasias ovarianas são derivadas das células epiteliais, deixando com que os 5% restantes representem as células germinativas e estromais. Foi estimado cerca de 7310 casos de câncer de ovário para cada ano do triênio de 2023 a 2025, correspondendo a um risco de 6,62 casos novos a cada 100000 habitantes, e mortalidade de 3920 óbitos no ano de 2020, no Brasil.

Dentre os fatores de risco associados a esse tipo neoplásico, percebeu-se a interferência de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, histórico familiar de câncer ovariano em parentes de primeiro grau, histórico familiar de câncer de mama, menarca precoce, menopausa tardia, terapia de reposição hormonal, entre outros. Enquanto, multiparidade, uso prolongado de contraceptivos orais e ligaduras

tubárias configuram fatores protetores. (Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer).

Quanto ao monitoramento do surgimento de cânceres ovarianos, ainda há falha de técnicas de triagem eficazes para que haja detecção precoce, de modo que são frequentemente diagnosticados em estágio avançado (Lindsay, K. et al, 2018). Nesse sentido, observou-se que densidades elevadas de CA-125 no soro são sinais de alerta para carcinoma ovariano recorrente, todavia no que tange a correlação clínica entre essa neoplasia e RA, a secreção intrafolicular desse marcador não está relacionada à influência da FIV em mulheres com tumores ovarianos (MORDEL, N. et al, 1992). Contudo, não se pode descartar o grau de interferência dessa técnica no surgimento de neoplasias ovarianas, a despeito único e exclusivamente de níveis de CA-125.

Diante disso, uma revisão sistemática realizada entre 1999 e 2012, avaliando 1900 mulheres buscou postular hipóteses que favoreciam a crença da neoplasia ovariana como consequência direta da RA. Assim sendo, a “Hipótese da Ovulação Incessante” defendia que a estimulação ovariana constante promoveria danos no DNA, favorecendo a formação de células malignas, enquanto a “Hipótese da Gonadotrofina” postulava que os altos níveis de gonadotrofinas e sua hiperestimulação no epitélio ovariano ocasionaram um processo tumoral ovariano. Todavia, nenhuma foi totalmente aceita, devido à heterogeneidade de dados, multiplicidades de variáveis e acompanhamentos de curto prazo (Lindsay, K. et al, 2018). Assim, suscita-se questionamentos acerca da RA funcionar como um “estopim” para casos com risco prévio para câncer de ovário (CO), como infertilidade, Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO), endometriose, baixa paridade e doenças tubárias.

A própria infertilidade pode estar associada a um aumento de CO, nesse sentido um estudo de coorte dinamarquês que englobou 54362 mulheres inférteis que buscavam tratamento em clínicas de fertilidade observou um aumento no número de câncer de ovário quando comparadas com o esperado para a população feminina geral, mesmo após ajuste para paridade (SIR 1,46; IC95%; 1,24-1,71) (Jensen, A. et al 2008). O impacto da infertilidade no CO foi evidenciado por uma

meta-análise que reuniu 6278830 mulheres e 10383 casos de CO, associando a infertilidade como um expressivo fator de risco para o CO (RR 1,51; IC 95%; 1-35-1,69) (Jiang, Y. et al, 2020).

Ao se analisar o impacto dos medicamentos indutores de ovulação e CO, foi observado em uma grande revisão sistemática da Cochrane (2023), a qual que analisou 4684724 mulheres, que os medicamentos para infertilidade aumentaram os riscos de CO em mulheres subférteis que optam pela RA quando comparadas com a população feminina geral ou com o grupo de subférteis não tratadas. (Rizzuto, I. et al, 2019). Isso foi reforçado por um estudo de coorte australiano que reuniu mulheres de 20 a 44 anos que buscavam tratamento ou investigação para infertilidade, observando que a FIV convencional predisponha a uma taxa aumentada de tumores ovarianos limítrofes (HR 2,46; IC 95%; 1,2-5,04) (Stewart, L. M. et al, 2013).

Outra revisão sistemática e meta-análise, que avaliou 9 estudos de coorte com 109969 mulheres, das quais 76 apresentaram casos de CO, observou um aumento do risco dessa neoplasia em mulheres submetidas à FIV convencional em comparação com a população feminina geral (RR 1,5; IC 95%; 1,17-1,92). No entanto, ao comparar com mulheres inférteis que não realizaram o tratamento, não foi encontrada associação significativa entre o risco de câncer e a RA (RR1,26; IC95%, 0,62-2,55). Assim, esse estudo sugere que a FIV não parece aumentar o risco de CO quando se considera o efeito da infertilidade como fator de risco (Siristatidis, C. et al, 2012).

Todavia, um estudo de coorte que seguiu 3303880 mulheres na Dinamarca, Suécia, Noruega e Finlândia, ao longo de quase três décadas, observou que o risco de CO foi maior em mulheres que realizaram RA (HR 1,7; IC95%; 1,42-2,03) do que aquelas que conceberam espontaneamente. Ademais, a FIV convencional foi associada a um maior risco de CO (HR 2,05; IC 95%; 1,602,64) em comparação às gestações espontâneas, enquanto a associação dessas últimas com a ICSI foi menos clara (HR 1,44; IC95%; 0,93-2,22) (Sandvei, M.S.,et al, 2023).

Em relação à SHO, muitos autores a enxergam como um fator de risco para o desenvolvimento de câncer ovariano. Diante disso, um estudo de revisão iraniano

que analisou mais de 70 artigos observou que altas doses de medicação e uso repetido podem predispor à SHO e cistos ovarianos, sendo esses fatores de risco para desenvolvimento de CO. Vale ressaltar que esse risco de CO está, também, vinculado à duração do tratamento por mais de 12 meses e às altas doses de medicação utilizadas. (Farhud, D. et al, 2019). Todavia, no que tange ao critério medicamentoso, um estudo de caso-controle norte-americano nega associação significativa entre medicamentos para infertilidade e risco de CO (OR 0,99; IC 95%; 0,78-1,26) (Asante, A. et al, 2013).

Quanto à associação entre RA e CO, um estudo conduzido na Grã-Bretanha, entre 1991 e 2010, em que se avaliou 2,2 milhões de gestantes por ano de observação, comparou mulheres que realizaram RA e aquelas que conceberam espontaneamente observou que mulheres portadoras de endometriose, nulíparas e que fizeram RA apresentaram maior incidência de tumores ovarianos invasivos do que o grupo controle (SIR 2,64; 1,69-3,93). Observou-se que todas as mulheres que fizeram RA tiveram um aumento do risco de CO (SIR 1,39; IC 95%; 1,26-1,53), além disso esse risco aumentou em mulheres com diagnóstico de infertilidade por fator feminino (SIR 1,66; IC 95%; 1,46-1,88), endometriose (SIR 2,31; 1,74-3,01), doença tubária (SIR 1,68; 1,43-1,97) e naquelas que permaneceram nulíparas após o fim do tratamento (SIR 1,57; 1,37-1,79). Esses antecedentes femininos são reconhecidos fatores de risco para tumores ovarianos, o que leva a argumentação de que combinados com as RAs potencializam o risco de malignidade, e se associados a um acompanhamento médico mais vigilante, pode causar um viés de observação (WILLIAMS, C. L. et al, 2018).

Comparativamente, um estudo de revisão e meta-análise que reuniu 34 artigos, demonstrou que mulheres nulíparas que realizaram RA apresentaram maiores riscos de desenvolver tumor ovariano borderline (BOT), porém o mesmo não foi observado para mulheres múltíparas que aderiram à técnica (YU, L. et al, 2023).

Em síntese, percebe-se que fatores de risco como endometriose e nuliparidade são predisponentes para tumores ovarianos invasivos, fato que independe de uma adoção ou não da RA. Além disso, percebeu-se que a infertilidade por si só já é um indicativo de maiores chances de câncer de ovário.

Quanto ao que tange as RA, as medicações indutoras de ovulação podem induzir a formação de cistos, ocasionando, possivelmente, neoplasias ovarianas, isso associado ao fato de nulíparas que realizam RA serem mais propensas a desenvolver tumor ovariano borderline, chama a atenção para uma criteriosa pesquisa desses tumores nessa população.

3.5 TRA E CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

À medida que mais mulheres, especialmente após os 35 anos, recorrem às técnicas de reprodução assistida e têm gestações tardias, surgem questionamentos sobre possíveis riscos à saúde a longo prazo, especialmente em relação ao desenvolvimento de cânceres. Pesquisas têm investigado a relação entre medicamentos usados para induzir a ovulação, como o citrato de clomifeno e as gonadotrofinas, e o risco de câncer de endométrio (Fujimoto et al., 2014).

O câncer de corpo uterino é uma doença ginecológica importante e afeta um número crescente de mulheres. Em 2020, estimou-se que 6,07 novos casos para cada 100 mil mulheres, com a maioria dos diagnósticos ocorrendo em mulheres na pós-menopausa, com média de idade em torno dos 60 anos, sendo rara em mulheres com menos de 45 anos. A conexão entre a obesidade, o diabetes tipo 2, a infertilidade e o câncer de endométrio é bem estabelecida, e o uso de medicamentos para estimular a ovulação poderia influenciar o curso da doença e as opções de tratamento (American Cancer Society, 2021).

O citrato de clomifeno, introduzido na década de 1960 no tratamento da infertilidade, estimula a ovulação ao bloquear os receptores de estrogênio no hipotálamo, o que leva à liberação de FSH e LH pela hipófise. No entanto, o uso prolongado e em altas doses deste medicamento traz indícios quanto ao aumento do risco de câncer do corpo uterino. Nos Estados Unidos, um estudo epidemiológico revelou que mulheres tratadas com esse medicamento apresentaram um risco 2,14 vezes maior de desenvolver câncer de endométrio em comparação com a população geral (SIR = 2,14). Esse risco aumentou ainda mais em mulheres que realizaram seis ou mais ciclos (RR = 2,16) ou usaram o medicamento por longos períodos (RR = 2,50). Além disso, fatores como obesidade (RR = 6,02) e

nuliparidade (RR = 3,49) intensificaram esse risco, sugerindo que o clomifeno pode interagir com outros fatores predisponentes (Althuis et al., 2005).

Uma meta-análise realizada na Inglaterra em 2012 acompanhou 9.832 mulheres por uma média de 26,4 anos, avaliando os efeitos a longo prazo dos tratamentos de fertilidade. Durante esse período, foram registrados 118 casos de câncer endometrial invasivo, dos quais 38,2% das pacientes foram expostas ao citrato de clomifeno e 9,7% às gonadotrofinas. O clomifeno apresentou uma associação não significativa com o risco de câncer endometrial (HR = 1,39), enquanto a infertilidade destacou-se como um importante fator de risco. Para as gonadotrofinas, o risco relativo foi de 1,55, sugerindo um aumento significativo no risco de câncer endometrial em comparação com mulheres que não utilizaram esses medicamentos. Assim, esses dados indicam que tanto o clomifeno quanto as gonadotrofinas podem ter implicações a longo prazo na saúde endometrial, especialmente em mulheres com histórico de infertilidade (Siristatidis et al., 2013).

Uma revisão de literatura posterior, em 2017, reforçou esses achados ao analisar 19 estudos com 1.937.880 participantes, mostrando que a exposição às gonadotrofinas estava associada a um risco de 1,55 para o desenvolvimento de câncer de endométrio em mulheres subférteis. Esses resultados sugerem que o uso de gonadotrofinas pode estar relacionado a um risco elevado de câncer endometrial, especialmente em mulheres com histórico de anovulação, indicando que a própria subfertilidade pode ser um fator de risco subjacente significativo (Sergentanis et al., 2017).

Em suma, os estudos demonstram que tanto o citrato de clomifeno quanto as gonadotrofinas, amplamente utilizados nesses tratamentos, podem estar associados a um leve aumento no risco de câncer endometrial, particularmente em mulheres com histórico de infertilidade e anovulação. Apesar de algumas dessas associações não terem atingido significância estatística em certos estudos, o impacto do uso prolongado e em altas doses de medicamentos como o clomifeno, somado a fatores de risco como obesidade e nuliparidade, aponta para a importância de um monitoramento contínuo e avaliações rotineiras dessas pacientes. A relação entre subfertilidade, tratamentos hormonais e câncer endometrial ainda requer mais estudos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, a crescente adesão às RA levanta questões complexas sobre seus impactos na saúde materno-infantil. Embora essas técnicas representem um avanço significativo na medicina reprodutiva e ofereçam oportunidades significativas para famílias que enfrentam dificuldades para conceber, também estão associadas a impactos a curto e a longo prazo que não podem ser negligenciados.

A FET está relacionada a riscos mais elevados de hemorragia pós-parto, pré-eclâmpsia e fetos GIG. Por outro lado, essa técnica demonstrou menor risco de complicações como placenta acreta, descolamento prematuro de placenta, mortalidade perinatal, baixo peso ao nascer e fetos PIG, em comparação à ET.

Quanto à FIV, as gestações apresentaram maior chance de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, alterações placentárias e hemorragia pós-parto. Além disso, mulheres jovens e negras que utilizaram as RA demonstraram maior probabilidade de complicações gestacionais, como hemorragias e hipertensão, especialmente em gestações gemelares, o que traduz a importância de limitar o número de embriões transferidos para reduzir os riscos associados a gestações múltiplas e a prematuridade.

Quanto às complicações neonatais e infantis, há evidências que indicam um aumento na predisposição a complicações, principalmente, em gestações múltiplas. Observou-se maior incidência na prematuridade, no baixo peso ao nascer e nos riscos de malformações congênitas, como as cardiovasculares, as gastrointestinais e as urogenitais. Também foi notado indícios de maior necessidade de internação em unidades de terapia intensiva neonatal, ventilação mecânica e suporte nutricional. Já em crianças, as síndromes cromossômicas foram prevalentes, bem como perfis metabólicos desfavoráveis e maior predisposição à hipertensão, à obesidade e à resistência insulínica. Além disso, as RAs estão associadas a maior risco de reações alérgicas, problemas respiratórios, TEA, dificuldades no desenvolvimento psicomotor e infertilidade masculina. Com relação ao câncer, destaca-se o aumento de casos de leucemia linfoblástica aguda e carcinoma hepático, especialmente em crianças com anomalias congênitas.

Além dos aspectos clínicos e riscos das técnicas de RA, a satisfação dos casais está intimamente ligada ao sucesso do tratamento e à obtenção de uma gestação saudável. A jornada, embora desafiadora devido ao impacto psicológico, custos elevados e incertezas, traz um grande grau de realização e felicidade quando o sonho da parentalidade é alcançado. Mesmo com os desafios emocionais e o desgaste, muitas pessoas relatam um saldo positivo quando suas expectativas são atendidas.

Quanto ao risco de cânceres ginecológicos associado às RAs, os achados ainda são controversos. Percebeu-se que mulheres inférteis que utilizaram RA apresentaram maior incidência de câncer de mama, especialmente com o aumento do número de ciclos e da dose dos tratamentos. Além disso, os medicamentos indutores da ovulação também foram associados a um risco elevado de CO,

principalmente em mulheres subférteis, com endometriose ou nulíparas. O câncer de endométrio também mostrou maior risco em mulheres inférteis, especialmente após tratamentos hormonais prolongados, com fatores como obesidade e nuliparidade, podendo agravar esses riscos. No entanto, é difícil determinar se as RAs são a causa direta desse aumento ou se reflete condições subjacentes à infertilidade, já que a dificuldade em isolar o impacto dessa técnica contribui para a falta de clareza a respeito de sua real influência.

Em suma, os resultados ressaltam que, por mais que as RA ofereçam grandes benefícios, é importante avaliar cuidadosamente os riscos à saúde, especialmente para mulheres e crianças com fatores de risco adicionais. As indicações das RAs devem ser acompanhadas de orientações claras aos pacientes, para que estes estejam cientes dos possíveis riscos à saúde materno-infantil e preparados para os potenciais desafios. A abordagem individualizada e a atenção a essas questões são fundamentais para esclarecer os riscos gestacionais e as complicações oncológicas, já que a qualidade de vida e o bem-estar a longo prazo de mães e crianças são impactados diretamente.

Por fim, a escolha pela RA deve ser uma decisão consciente e bem informada, levando em conta não apenas o desejo de ter filhos, mas também os possíveis impactos na saúde da mãe e da criança. Para garantir uma decisão mais embasada e segura, é essencial ampliar a compreensão das técnicas por meio de estudos mais aprofundados e de longo prazo, que considerem os vieses de confusão e incluam um maior número de grupos analisados. A realização de meta-análises e o acompanhamento contínuo são fundamentais para elucidar com maior precisão os impactos das TRA na saúde materno-infantil, proporcionando dados robustos e atualizados para orientar as escolhas de forma segura e fundamentada, não só dos profissionais de saúde, mas também dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMASI-HASHIANI, A. et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 19, n. 1, p. 149, 2 maio 2019.
2. ALTHUIS, M. D. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. **American Journal of Epidemiology**, v. 161, n. 7, p. 607–615, 1 abr. 2005.
3. ARAÚJO FILHO, E. de et al. Incidência de malformações congênitas em crianças concebidas através de injeção intracitoplasmática de espermatozoides. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 2, p. 81–90, fev. 2006.
4. ASANTE, A. et al. Fertility drug use and the risk of ovarian tumors in infertile women: a case-control study. **Fertility and Sterility**, v. 99, n. 7, p. 2031–2036, 1 jun. 2013.

5. Azevedo, R.; Castro, J.; Pires, R. Impacto das técnicas de reprodução assistida na saúde materna e neonatal. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 302, n. 6, p. 1157-1163, 2020.
6. BHADURI, M. et al. Systematic review of pregnancy and renal outcomes for women with chronic kidney disease receiving assisted reproductive therapy. **Journal of Nephrology**, v. 35, n. 9, p. 2227–2236, 1 dez. 2022.
7. BENDIKSON, K. et al. Congenital anomalies in children conceived via ART: Implications and management. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, 2023.
8. BITTAR, R. E.; ALMEIDA, A. F.; LIMA, C. A. Repercussões neonatais das gestações múltiplas resultantes de técnicas de reprodução assistida. **Revista de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 38, n. 1, p. 45–50, 2016.
9. BERNTSEN, S. et al. The health of children conceived by ART: “the chicken or the egg?” **Human Reproduction Update**, v. 25, n. 2, p. 137–158, 1 mar. 2019.
10. BUCKETT, W. M. et al. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. **Obstetrics & Gynecology**, v. 110, n. 4, p. 885–891, out. 2007.
11. BURKMAN, R. T. et al. Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women’s Contraceptive and Reproductive Experiences Study. **Fertility and Sterility**, v. 79, n. 4, p. 844–851, 1 abr. 2003.

12. D FARHUD, D. et al. Strong evidences of the ovarian carcinoma risk in women after IVF treatment: A review article. **Iranian Journal of Public Health**, v. 48, n. 12, p. 2124–2132, 2019.
13. FARHUD, D. D. et al. In-vitro fertilization impact on the risk of breast cancer: A review article. **Iranian Journal of Public Health**, 1 mar. 2021.
14. FUJIMOTO, A. et al. The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 31, n. 9, p. 1189–1194, 10 ago. 2014.
15. GARCÍA-PLANELL, J.; BLANCA SIMÓN FRANCÉS; DIEZ-JUAN, A. BRCA, breast cancer and in vitro fertilization: How should we advise our patients? **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 2, p. 359–360, 1 ago. 2021.
16. GRANER, V. R.; BARROS, S. M. O. DE. Complicações maternas e ocorrências neonatais associadas às gestações múltiplas resultantes de técnicas de reprodução assistida. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 43, n. 1, p. 103–109, 1 mar. 2009.
17. GUI, J. et al. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. **Placenta**, v. 89, set. 2019.

18. HARGREAVE, M. Cancer risk among children born after fertility treatment. *JAMA Network Open*, v. 7, n. 5, p. e249435, 2 maio 2024.
19. HANSEN, M. et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *New England Journal of Medicine*, v. 346, n. 10, p. 725–730, 2002.
20. ICHINOSE, M. et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 23, n. 2, p. 288–293, fev. 2013.
21. JENSEN, A. et al. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. *American Journal of Epidemiology*, v. 168, n. 1, p. 49–57, 13 maio 2008.
22. JIANG, Y. et al. Infertility and ovarian cancer risk: Evidence from nine prospective cohort studies. *International Journal of Cancer*, v. 147, n. 8, p. 2121–2130, 25 abr. 2020.
23. JIMENA, P. et al. Follicular fluid α -fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and CA-125 levels in relation to in vitro fertilization and gonadotropin and steroid hormone concentrations. *Fertility and Sterility*, v. 59, n. 6, p. 1257–1260, 1 jun. 1993.

24. KATZ, D. et al. Beginning IVF treatments after age 30 increases the risk of breast cancer: Results of a case-control study. **The Breast Journal**, v. 14, n. 6, p. 517–522, nov. 2008.
25. KRISTIANSSON, P.; BJÖR, O.; WRAMSBY, H. Tumour incidence in Swedish women who gave birth following IVF treatment. **Human Reproduction**, v. 22, n. 2, p. 421–426, 27 out. 2006.
26. LABARTA, E. et al. Moderate ovarian stimulation does not increase the incidence of human embryo chromosomal abnormalities in in vitro fertilization cycles. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 10, p. E1987–E1994, out. 2012.
27. LARCHER, L. et al. Ultrasound diagnosis of placental and umbilical cord anomalies in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization. **Placenta**, v. 131, p. 58–64, 1 jan. 2023.
28. LINDSAY, K.; DANIEL, D.; ZAIN, A.-S. Use of fertility medications and cancer risk: A review and update. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 29, n. 4, p. 195–201, 1 ago. 2017.
29. LUKE, B. et al. Factors associated with ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and its effect on assisted reproductive technology (ART) treatment and outcome. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 4, p. 1399–1404, set. 2010.

30. LUKE, B. et al. The risks of birth defects and childhood cancer with conception by assisted reproductive technology. *Human Reproduction*, v. 37, n. 11, p. 2672–2689, 16 set. 2022.
31. MAIA, M.; LEMOS, R.; FERREIRA, D. Complicações obstétricas em gestações múltiplas resultantes de reprodução assistida. **Jornal de Obstetrícia e Ginecologia**, v. 37, n. 2, p. 115–120, 2018.
32. MANTZOURATOU, A.; KARAMOLEGOU, A. Genetic and epigenetic risks associated with IVF and ICSI. **European Journal of Medical Genetics**, v. 62, n. 3, p. 103–112, 2019.
32. MATOUS, A.; FIGUEIRA, P.; TAVARES, A. A infertilidade e as técnicas de reprodução assistida: uma revisão. **Revista Brasileira de Reprodução Assistida**, v. 9, n. 3, p. 113-118, 2005.
33. MORDEL, N. et al. CA-125 is present in significant concentrations in periovulatory follicles of in vitro fertilization patients. **Fertility and Sterility**, v. 57, n. 2, p. 377–380, 1 fev. 1992.
34. NEERUJAH BALACHANDREN et al. Venous thromboembolism associated with medically assisted reproduction (MAR): British fertility society policy and practice guidance for assessment and prevention. *Human Fertility*, v. 27, n. 1, 28 maio 2024.

35. OCUMED, A.; LIMA, F.; CAVALCANTI, F. Infertilidade e os riscos associados às técnicas de reprodução assistida. *Revista Brasileira de Reprodução Assistida*, v. 9, n. 3, p. 113-118, 2005.
36. OLAUSSON, N. et al. Changes in the plasma microvesicle proteome during the ovarian hyperstimulation phase of assisted reproductive technology. Scientific Reports, v. 10, n. 1, 12 ago. 2020.
37. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Infertility: A global perspective. 2020. Disponível em: [link].
38. ORGÉAS, C. C. et al. Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 200, n. 1, p. 72.e1–72.e7, jan. 2009.
39. PAPPO, I. et al. The possible association between IVF and breast cancer incidence. *Annals of Surgical Oncology*, v. 15, n. 4, p. 1048–1055, 1 abr. 2008.
40. RAMOS, M. L.; ARAÚJO, F. S. Complicações maternas e ocorrências neonatais associadas às gestações múltiplas resultantes de técnicas de reprodução assistida. São Paulo: Hospital e Maternidade Santa Joana, 2024.
41. REIGSTAD, M. M. et al. Risk of breast cancer following fertility treatment - A registry based cohort study of parous women in Norway. *International Journal of Cancer*, v. 136, n. 5, p. 1140–1148, 16 jul. 2014.

42. RIOS, P. et al. Medically assisted reproduction and risk of cancer among offspring. *JAMA Network Open*, v. 7, n. 5, p. e249429, 2 maio 2024.
43. RIZZUTO, I.; BEHRENS, R. F.; SMITH, L. A. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. Cochrane Database of Systematic Reviews, 18 jun. 2019.
44. ROVA, K.; PASSMARK, H.; LINDQVIST, P. G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. Fertility and Sterility, v. 97, n. 1, p. 95–100, jan. 2012.
45. RUSSO, J. et al. Pregnancy-induced chromatin remodeling in the breast of postmenopausal women. *International Journal of Cancer*, v. 131, n. 5, p. 1059–1070, 3 jan. 2012.
46. SANDVEI, M. S. et al. Risk of ovarian cancer in women who give birth after assisted reproductive technology (ART)—a registry-based Nordic cohort study with follow-up from first pregnancy. *British Journal of Cancer*, v. 128, n. 5, p. 825–832, 1 mar. 2023.
47. SCHIEVE, L. A.; ROBERTS, E. Assisted reproductive technology and birth defects: Data from the U.S. National ART Surveillance System. *Human Reproduction Update*, 2022.

48. SENNSTRÖM, M. et al. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, v. 96, n. 9, p. 1045–1052, 1 set. 2017.
49. SHARMA, M.; BALASUNDARAM, P. Ovulation Induction Techniques. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574564/>>.
50. SKALKIDOU, A. et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 3, 25 mar. 2017.
51. STEWART, L. M. et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. **Gynecologic Oncology**, v. 129, n. 2, p. 372–376, maio 2013.
52. SIRISTATIDIS, C. et al. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 19, n. 2, p. 105–123, 18 dez. 2012.
53. VAN DEN BELT-DUSEBOUT, A. W. et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization and long-term risk of breast cancer. **JAMA**, v. 316, n. 3, p. 300, 19 jul. 2016.

54. WENG, S.-S. et al. Assisted reproductive technology and risk of childhood cancers. **JAMA Network Open**, v. 5, n. 8, p. e2230157, 31 ago. 2022.
55. WHITTMORE, A. S.; HARRIS, R.; ITNYRE, J. Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case -Control Studies. *American Journal of Epidemiology*, v. 136, n. 10, p. 1184–1203, 15 nov. 1992.
56. WILLIAMS, C. L. et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. **BMJ**, p. k2644, 11 jul. 2018.
57. YU, L. et al. Ovulation induction drug and ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. **Journal of Ovarian Research**, v. 16, n. 1, 24 jan. 2023.
58. YUSUF BEEBEEJAUN et al. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: a systematic review and meta-analysis. **Fertility and Sterility**, v. 116, n. 1, p. 198–207, 1 jul. 2021.