

**ARTIGO ORIGINAL****Malformações em fetos por técnicas de reprodução assistida. Problema?**

Birth defects in assisted reproduction techniques. Trouble?

Paulo Franco Taitson¹, Fernanda Oliveira Prado de Vasconcelos², Laura Figueiró Euler
Vaz de Melo Fernandes³, Marco Aurélio dos Santos Borges⁴

RESUMO

O objetivo foi observar o aumento ou não da incidência dos tipos de malformações de fetos oriundos de tecnologia de reprodução assistida. Foi realizada um levantamento nas bases de dados bibliográficos MEDLINE® com os seguintes descritores: fetus malformation and assisted reproduction sendo encontrado um total de 521 artigos. Foram excluídos do estudo 161 trabalhos. Período de seleção de publicação de 2010 a 2022. Os resultados mostraram 24.800 malformações. As malformações cardíacas estiveram presentes em 40,2% dos casos. As alterações na parede abdominal e/ou do trato digestório em 22,3%. Os defeitos de formação óssea 13,2%, alterações do sistema nervoso central 7,7% e do trato genitourinário com 7,0%. Outras malformações 9,6% dos casos. Não se observou um aumento considerável das malformações entre todos os nascimentos vivos, quando se comparado com a incidência de malformações em fetos não oriundos de técnicas de reprodução assistida.

Descritores: malformação em fetos, reprodução assistida, morfologia.

ABSTRACT

The aim was to observe whether or not the increase in the incidence types of malformations of fetuses resulting from assisted reproductive technology. A survey was conducted in the bibliographic databases MEDLINE ® with the following keywords: fetus malformations and assisted reproduction. Found a total of 521 articles. The study excluded 161 studies. Selection period of publication from 2010 to 2022. The results showed 24.800 malformations. The cardiac malformations were present in 40.2% of the cases. Changes in the abdominal wall and / or digestive tract in 22.3%. The defects of bone formation by 13.2%, central nervous system disorders 7.7% and 7.0% with the genitourinary tract. Other isolated malformations 9.6% of cases. We did not observe a significant increase in malformations among all live births, when compared with the incidence of malformations in the fetus does not come from assisted reproduction techniques.

Key-words: fetus malformations, assisted reproduction, morphology.

1 – Ph.D. Professor de Anatomia Humana e Reprodução Humana na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Presidente da Fundação Hospital São Francisco de Assis. Coordenador do grupo de pesquisa Anatomia Funcional do Aparelho Urogenital, CNPq.

2 – Aluna do Curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano, UNIFENAS. Integrante do grupo de pesquisa Anatomia Funcional do Aparelho Urogenital, CNPq.

3 - Aluna do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Integrante do grupo de pesquisa Anatomia Funcional do Aparelho Urogenital, CNPq.

4 – M.Sc. Professor contratado de Anatomia Humana na Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a infertilidade é um problema vivido por 8% a 15% dos casais. No Brasil, estima-se que mais de 278 mil casais tenham dificuldade para gerar um filho em algum momento de sua idade fértil. Ressalta-se ainda que a esterilidade e a infertilidade são doenças devidamente registradas na Classificação Internacional de Doenças – CID 10 e, como tal, podem ser tratadas em muitos casos¹.

Entre as técnicas de baixa complexidade podemos incluir o coito programado e a inseminação intra-uterina (IIU) que apresentam menores custos. Entre as técnicas de alta complexidade incluímos a fertilização *in vitro* (FIV) convencional e a injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI). Casais que desejam ter filhos e que por algum motivo não os pode ter de maneira natural, recorrem a tais tecnologias disponíveis, na expectativa de poderem realizar o sonho de ter um filho.

Entretanto, o casal deve ser informado dos riscos existentes tanto para a mãe quanto para o feto após a realização destes procedimentos^{2,3}.

No Brasil, como na maioria dos países, existem poucos estudos sobre a evolução dessas crianças, fato de extrema importância para a complementação e continuidade da assistência prestada, desde o início do tratamento da infertilidade à mãe até o nascimento de seu filho. Diante dessa realidade, é imprescindível que estudos sejam feitos para identificar quais são esses riscos e qual a prevalência com que eles ocorrem em fetos oriundos de técnicas de reprodução assistida^{4,5}.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o alcance do objetivo geral, foi realizada uma pesquisa na base de dados do *Medline*[®] através de estudos publicados de 2010 a 2022. Para tal, foi realizado um levantamento no site da PUBMED, com os seguintes descritores: *fetus malformation and assisted reproduction*. Um total de 521 artigos foram encontrados. Durante a análise dos

títulos foram excluídos 161 artigos por não se adequarem ao tema ou por não estarem completos na definição dos objetivos do estudo.

RESULTADOS

Os resultados mostraram a somatória de 24.800 malformações congênitas encontradas. As malformações cardíacas estiveram presentes em 40,2% dos casos

levantados. As alterações parede abdominal e/ou do trato digestório em 22,3% dos casos. Os defeitos de formação óssea, 13,2% seguido das alterações do sistema nervoso central 7,7% e do trato genitourinário com 7,0%. Outras malformações isoladas ou cumulativas atingiram 9,6% dos casos, gráfico 1. As malformações cardíacas levantadas foram: defeito do septo interventricular: (13,2%); comunicação interatrial (CIA) (12,5%), coartação da aorta: (9,2%) e outras: (65,1%), gráfico 2.

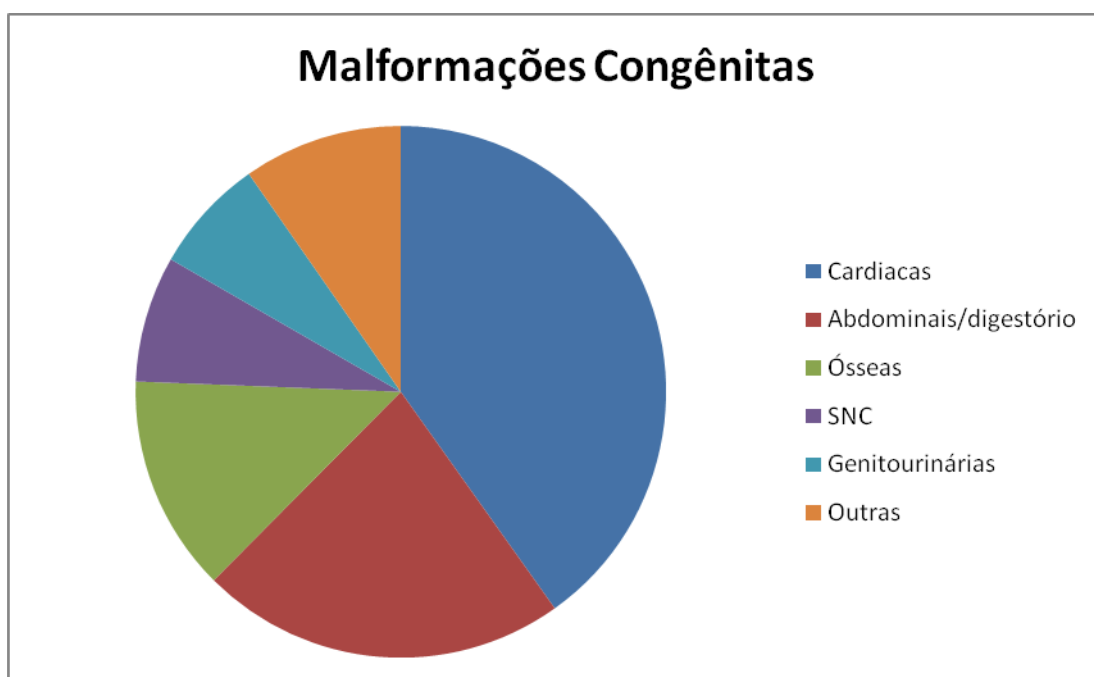


Gráfico 1. Tipo de malformação congênita e sua incidência.

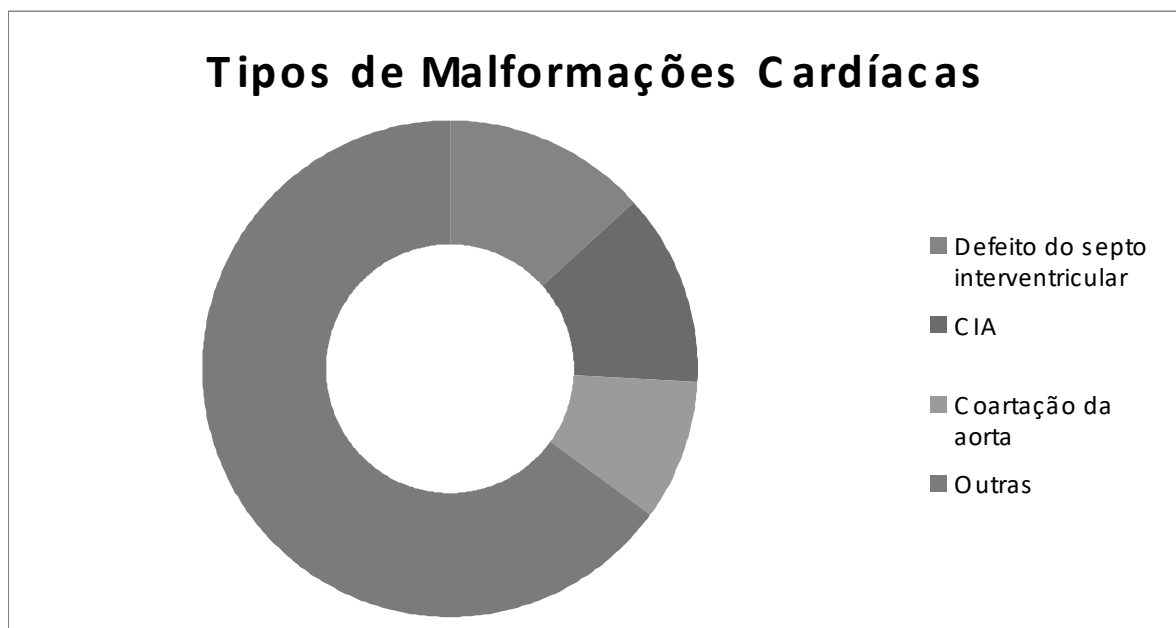


Gráfico 2. Tipos de malformações cardíacas

DISCUSSÃO

Na Inglaterra, desde 1990 existe uma norma estabelecida pelo parlamento para regular e vigiar os procedimentos de reprodução assistida. Também, em muitos outros países existem instituições ou regulamentos similares, que obrigam, na maioria dos casos, a estabelecer registros cuidadosos de todos os casos realizados e comunicar os mesmos, assim como seus resultados, à autoridade sanitária. Esta preocupação tem possibilitado conhecimento mais amplo sobre o verdadeiro impacto destas técnicas

sobre a saúde da mulher, do feto e do recém-nascido. Nestes países, as clínicas devem possuir uma licença oficial de funcionamento, são visitadas pelo menos uma vez por ano por fiscais sanitários, e onde todos os registros de pacientes devem ser acessíveis e abertos para inspeção, o que tem sido motivo de críticas por parte dos diretores das clínicas^{6,7,8}.

A tecnologia em reprodução assistida (ART) é definida como uma abordagem para os casos de infertilidade em que ambos os óvulos e os espermatozóides são preparados fora do corpo, como a fertilização *in vitro* convencional ou bebê de proveta (FIV) e a injeção intracitoplasmática de

espermatozoides (ICSI). Nos EUA, em 2005, mais de 134.000 procedimentos foram realizados com ART e mais de 52.000 crianças foram nascidos vivos, como resultado desses procedimentos, o que representa > 1% de todos os nascimentos nos EUA⁹.

A cada década tem sido observado um aumento da utilização das técnicas de ART. Para citar alguns exemplos, em 1997 na América Latina 78 centros realizaram 11.530 procedimentos, dos quais 5.185 no Brasil. Dentre os procedimentos realizados, 3.789 foram ICSI. Em 1995, dentre os 5.179 procedimentos realizados, 1.549 foram ICSI e em 1996 entre os 8.270, foram ICSI 3.282. Entre os anos de 2000 e 2004 foram realizados na América Latina 58.104 procedimentos de reprodução assistida, dos quais 74,3% foram ICSI. A taxa de má formação tem oscilado entre 1% e 2%, o que não difere de qualquer outro procedimento^{9,10,11}.

Reefhuis e colaboradores em 2009, analisaram dados do Estudo Nacional de Prevenção de Defeitos de Nascimento, de base populacional, multicêntrico, estudo caso-controle de defeitos de nascimento durante o período de Outubro de 1997 a dezembro de 2003 em 10 estados americanos: (Arkansas, Califórnia, Georgia, Iowa, Massachusetts, New Jersey, New York, Carolina do Norte,

Utah e Texas), utilizando método comparativo entre as mães que relataram uso ART (FIV ou ICSI) para engravidar, com aquelas que tiveram concepções espontâneas e ainda levando em consideração algumas características e comportamentos tais como: raça materna / etnia, idade materna, tabagismo e paridade, verificou-se neste estudo que em uma total de 9.584 casos e 4.792 mães controle, o uso da ART foi relatado por 51 (1,1%) mães de controle e 230 (2,4%) mães caso¹².

É prudente não negar que o índice de nascidos a partir da ART nos últimos 15 anos, mesmo que seja substancial e em crescimento, é ainda muito pequeno em relação aos nascidos sem assistência reprodutiva e, conseqüentemente, é necessário acompanhar o seguimento deste tipo de nascimentos para apurar conclusões. Porém, se deve ter em conta que a associação observada de procedimentos de reprodução assistida e aumento das malformações não significa relação causal.^{13,14,15}

Nenhuma diferença significativa foi encontrada na prevalência entre os diversos tipos de malformações quando comparado *in vivo*. Parece que o tratamento da infertilidade não aumentam o risco de transportar um feto citogeneticamente anormal no final do

primeiro trimestre, nem aumenta a preponderância de qualquer tipo específico de anormalidade.

Um dos problemas para comparar séries de casos, ou estudos de corte com estes procedimentos, é a disparidade de definições entre os trabalhos, assim como os grupos utilizados como controles. Apesar de que alguns estudos tenham estratificado os casos e controles por idade e paridade, outros ignoram esta necessidade. Também em alguns trabalhos são eliminados os casos de aborto e de morte fetal intra-útero, muitos dos quais poderiam corresponder a casos de malformação. Em outros que tiveram esta preocupação, a idade gestacional não permitiu analisar estes aspectos^{16, 17, 18}.

Entretanto, poder-se concluir que os problemas detectados nas séries revisadas são resultado das características das mulheres submetidas a estes tipos de procedimentos e que número significativo destas gravidezes são duplas ou triplas, o que eleva a prematuridade e aumenta a morbimortalidade. Também é importante considerar que quando o tempo de tratamento para engravidar supera os três anos, independente do tratamento realizado, as chances de apresentar crianças com malformações é reconhecidamente maior. Deste modo,

tem-se recomendado que estes casais sejam orientados quanto ao risco aumentado de malformações, e a realizar ultra-sonografia de alta resolução para detectar precocemente quaisquer problemas^{8, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27}.

Como o número de gravidezes múltiplas em ART é alto que na população geral, levando a taxas maiores de prematuridade, isto tem levado a maiores custos, alguns inerentes ao procedimento em si, a internações das mulheres mais longas e mais freqüentes e, a isto, se devem somar os gastos com unidades de cuidado intensivo destas crianças. De qualquer forma, mais estudos serão necessários para poder elucidar estes aspectos da reprodução humana.

REFERÊNCIAS

- 1 WHO. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 6th ed. Geneva: WHO Press; 2021.
- 2 Bergh T, Ericson A, Hillensjo T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;354: 1579-85.
- 3 Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995

infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod*. 2002;17: 671-94.

4 Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med*. 2011 Jan 4;8(1):e1000386.

5 Cozzolino M, Troiano G, Coccia ME. Spontaneous pregnancy versus assisted reproductive technologies: implications on maternal mental health. *Women Health*. 2021 Mar;61(3):303-312.

6 Human Fertilisation and Embriology Authority. Guide to infertility and directory of clinics. London: HFEA; 2020

7 Zhao J, Yan Y, Huang X, Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020. Jan;33(2):322-333.

8 Australian In Vitro Fertilisation Collaborative Group. High incidence of preterm births and early losses in pregnancy after in vitro fertilisation. *Br Med J*. 1985;291:1160-3.

9 Conway DA et al. The risk of cytogenetic abnormalities in the late first trimester of pregnancies conceived through assisted reproduction. *Fertility and Sterility*, 2011;95:503-6.

10 Hochschild FZ et al. Glossário revisado da Terminologia das Técnicas de Reprodução Assistida (TRA), Comitê Internacional para Monitorização da Tecnologia Reprodutiva Assistida (ICMART) e Organização Mundial da Saúde

(OMS). *Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida*, 2010;14:14-8.

11 Uk A, Collardeau-Frachon S, Scavion Q, Michon L, Amar E. Assisted Reproductive Technologies and imprinting disorders: Results of a study from a French congenital malformations registry. *Eur J Med Genet*. 2018 Sep;61(9):518-523.

12 Reefhuis J et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Human Reprod*, 2009;24:360-6.

13 Huang N, Zeng L, Yan J, Chi H, Qiao J. Analysis of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women with a history of thyroid cancer: a retrospective study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Jun 4;19(1):82.

14 Lerner-Geva, L, Toren A, Chetrit A, Modan B, Mandel M, Rechavi G. et al. The risk for cancer among children of women who underwent in vitro fertilization. *Cancer*, 2000;88:2845-7.

15 Klip H, Burger CW, de Kraker J, van Leeuwen FE. OMEGA-project group. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*, 2001;16:2451-8

16 Taitson PF, Radaelli RM, Mourthe-Filho, A. Testicular sperm extraction in men with sertoli cell-only testicular histology - 1680 cases. *Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida*, 2019;29:246-9.

17 Fleisch MC, Hoehn T. Intrauterine fetal death after multiple umbilical cord torsion - complication of a twin pregnancy following assisted reproduction. *J Assist Reprod Genet*, 2008;25: 277-9.

18 Fesahat F, Montazeri F, Hoseini SM. Preimplantation genetic testing in assisted reproduction technology. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2020 May;49(5):101723

19 Hui PW et al. Nuchal translucency in pregnancies conceived after assisted reproduction technology. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2006;18:319-24.

20 Nilsson PM, Viigimaa M, Giwerzman A, Cifkova R. Hypertension and Reproduction. Curr Hypertens Rep. 2020 Mar 13;22(4):29.

21 BRASIL. Resolução RDC nº 23, 27 de maio de 2011. Dispõe sobre o regulamento técnico para o funcionamento dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos e dá outras providências. Diário Oficial da União; Brasília, 30 de maio de 2011.

22 Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. Hum Reprod. 2000;15:604-7.

23 FIVNAT (French In Vitro National). Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990. Fertil Steril, 1995;64:746-56.

24 Galdini A, Fesslova VME, Gaeta G, Candiani M, Pozzoni M, Chiarello C, Cavoretto PI. Prevalence of Congenital Heart Defects in Pregnancies Conceived by Assisted Reproductive Technology: A Cohort Study. J Clin Med. 2021 Nov 18;10(22):5363

25 Lancaster PA. Congenital malformations after in-vitro fertilisation. Lancet, 1987;344:1392-3.

26 Maymon Ron et al. Current concepts of Down syndrome screening tests in assisted

reproduction twin pregnancies: another double trouble. Prenatal Diagnosis, 2005;25:746-50.

27 Olivennes F, Kerbrat V, Rufat P, Blanchet V, Fanchin R, Hazout A et al. Follow-up of a cohort of 422 children aged from 6 to 13 and conceived by in vitro fertilization. Contracept Fertil Sex, 1997;25:13-8.

Correspondência:

Paulo Franco Taitson

ICBS/PUC Minas

Av. Dom José Gaspar, 500 prédio 25
30531-901 Belo Horizonte/MG.

E-mail: taitson@pucminas.br.

Recebido em: 20/04/2022

Aceito em: 08/07/2022