



Possíveis repercussões da reprodução assistida na saúde materno-infantil

Possible repercussions of assisted reproduction on maternal and child health

Posibles repercusiones de la reproducción asistida en la salud materno-infantil

Vitória Aires Barbosa de Andrade e Borba¹, Yasmin Godinho Fernandes¹, Luiza Emylce Pêla Rosado¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar os possíveis impactos da terapia da reprodução assistida (RA) na saúde materna e infantil, tanto a curto quanto a longo prazo. **Revisão bibliográfica:** Gestações por RA podem apresentar maior tendência a complicações, como pré-eclâmpsia, parto prematuro e tromboembolismo venoso. Nos neonatos, notou-se maior ocorrência de alterações cromossômicas e consequências da prematuridade. Nas crianças, observou-se tendência à hipertensão, obesidade e resistência insulínica, além de maior risco de reações alérgicas, problemas respiratórios, transtorno do espectro autista e atrasos no desenvolvimento psicomotor. Em casos específicos ainda nota-se aumento de leucemia linfoblástica aguda e carcinoma hepático. As mulheres submetidas à RA, principalmente aquelas com histórico de infertilidade, demonstram maior prevalência de câncer de mama, de endométrio e de ovário, embora a relação direta com a técnica seja controversa, devido à influência de fatores subjacentes à subfertilidade. **Considerações finais:** Apesar dos benefícios, os riscos associados à RA são importantes. As indicações devem ser acompanhadas por abordagens individualizadas e orientações claras aos pacientes, para que estes estejam cientes dos possíveis riscos e desafios à saúde materno-infantil. Ademais, é necessário o incentivo a pesquisas futuras e a realização de estudos de seguimentos longos, considerando vieses de confusão, para garantir uma orientação segura por parte dos profissionais de saúde.

Palavras-chave Gravidez, Neoplasias, Saúde materno-infantil, Técnicas de reprodução assistida.

ABSTRACT

Objective: To analyze the possible impacts of assisted reproduction therapy (ART) on maternal and child health, both in the short and long term. **Bibliographic review:** Pregnancies resulting from ART may present a higher tendency for complications, such as preeclampsia, preterm birth, and venous thromboembolism. In neonates, there is a higher occurrence of chromosomal alterations and consequences of prematurity. In children, there is a tendency for hypertension, obesity, and insulin resistance, as well as a higher risk for allergic reactions, respiratory problems, autism spectrum disorder, and delays in psychomotor development. In specific cases, there is an increased incidence of acute lymphoblastic leukemia and hepatic carcinoma. Women undergoing ART, particularly those with a history of infertility, show a higher prevalence of breast, endometrial, and ovarian cancer, although the direct relationship with the technique remains controversial due to underlying subfertility factors. **Final considerations:** Despite the benefits, the risks associated with ART are significant. The indications should be followed by individualized approaches and clear guidance for patients, so they are aware of the potential risks and challenges to maternal and child health. Moreover, future research should be encouraged, and long-term follow-up studies should be conducted, considering confounding biases, to ensure safe guidance by healthcare professionals.

Keywords: Pregnancy, Neoplasms, Maternal and child health, Assisted reproduction techniques.

¹ Pontifícia Universidade Católica (PUC-GO), Goiânia - GO.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los posibles impactos de la terapia de reproducción asistida (RA) en la salud materna e infantil, tanto a corto como a largo plazo. **Revisión bibliográfica:** Los embarazos por RA pueden presentar una mayor tendencia a complicaciones, como preeclampsia, parto prematuro y tromboembolismo venoso. En los neonatos, se observa una mayor presencia de alteraciones cromosómicas y consecuencias de la prematuridad. En los niños, se observa una tendencia hacia la hipertensión, obesidad y resistencia a la insulina, además de mayor riesgo de reacciones alérgicas, problemas respiratorios, trastorno del espectro autista y retrasos en el desarrollo psicomotor. En casos específicos, se observa un aumento de leucemia linfoblástica aguda y carcinoma hepático. Las mujeres sometidas a RA, especialmente aquellas con antecedentes de infertilidad, muestran una mayor prevalencia de cáncer de mama, de endometrio y de ovario, aunque la relación directa con la técnica sigue siendo controvertida debido a factores subyacentes a la subfertilidad. **Consideraciones finales:** A pesar de los beneficios, los riesgos asociados con la RA son importantes. Las indicaciones deben ir acompañadas de enfoques individualizados y orientaciones claras a los pacientes, para que estén al tanto de los posibles riesgos y desafíos para la salud materno-infantil. Además, es necesario fomentar investigaciones futuras y realizar estudios de seguimiento a largo plazo, considerando los sesgos de confusión, para garantizar una orientación segura por parte de los profesionales de salud.

Palabras clave: Embarazo, Neoplasias, Salud materno-infantil, Técnicas de reproducción asistida.

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. Anualmente mais de 300.000 ciclos de FIV são realizados nos Estados Unidos, representando cerca de 2% dos nascimentos nesse país em 2018. Já no Brasil, notou-se crescente popularidade e, em 2021, foram realizados 45.952 ciclos dessa técnica, consolidando o país como líder na América Latina em reprodução assistida (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2022; PEIPERT BENJAMIN J, et al., 2022).

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 possui mecanismos e benefícios próprios, mas também apresentam possíveis riscos e complicações, tornando essencial o entendimento das repercussões maternas e neonatais que podem surgir (GRANER VR, 2009; BENDIKSON K 2023; LI, H.; et al., 2024; SARGISIAN N, et al., 2024).

Embora as técnicas de RA envolvam desafios emocionais e físicos, muitos indivíduos que alcançam a gravidez por meio dessas tecnologias relatam grande satisfação e realização pessoal. Casais que obtêm sucesso com essas técnicas frequentemente relatam que o esforço valeu a pena e destacam 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 (MAKUCH MF e FILETTO JN, 2010; BURGIO S, et al., 2022).

Contudo, a crescente adesão às RA levanta questões complexas sobre seus impactos na saúde materno-infantil. 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 é desafiadora, envolvendo o impacto psicológico, custos elevados e incertezas, apesar de gratificante quando o sonho da parentalidade é alcançado (RIOS P, 2024).

Ainda que as técnicas de RA sejam um avanço médico-científico, ainda são poucos os estudos robustos e de longo seguimento para embasar os profissionais de saúde sobre os possíveis riscos e complicações aos quais seus pacientes, mãe e filho, podem estar sujeitos. Logo, o artigo em questão visa promover uma ampla revisão do tema com o fito de elucidar as possíveis repercussões materno-fetais e promover maior conhecimento científico aos profissionais de saúde envolvidos na assistência tanto a curto quanto a longo prazo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As possíveis repercussões gestacionais e neonatais:

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, 2020). Evidências atuais sugerem que o processo gravídico proporcionado por FIV, tanto de embriões criopreservados quanto de embriões frescos, apresentam maiores níveis de complicações do que uma gestação espontânea (SHA T, 2018; BALLESTA-CASTILLEJOS, A., et al., 2019; BANICA, A. M., et al., 2021; NEERUJAH BALACHANDREN, et al., 2024).

Uma meta-análise, em que se analisou 427.501 ciclos de transferência embriões frescos (TEF) e 257.949 ciclos de transferência de embriões congelados (TEC), 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, 2018). Uma complicação importante é a Síndrome de Hiperestimulação Ovariana (SHO), um evento que, mesmo raro, pode evoluir para casos mais graves, como insuficiência renal e tromboembolismo, especialmente no primeiro trimestre.

Uma coorte histórica analisou 214.219 ciclos de RA e detectou 455 gestações cujas mães desenvolveram SHO. Nessas, foi observado uma chance três vezes maior de resultados perinatais adversos, como natimorto, baixo peso ao nascer e prematuridade. Além disso, observou-se que pacientes mais jovens e de cor preta apresentaram um risco 88% maior de desenvolver a síndrome, além de uma chance três vezes maior desta ser grave (LUKE B, 2010). Dando seguimento em relação aos riscos de tromboembolismo venoso (TEV), após as técnicas de RA, um estudo de coorte observou que mulheres que realizaram FIV e que desenvolveram SHO, apresentaram um risco cem vezes maior de TEV durante o primeiro trimestre e as demais tiveram um risco de TEV cinco vezes maior em comparação àquelas que gestaram espontaneamente. O mesmo foi confirmado por uma revisão sistemática que observou maior risco de TEV, no primeiro trimestre, nas pacientes com SHO (NEERUJAH BALACHANDREN, 2024).

Em concordância aos dados anteriores, um estudo de coorte notou que mulheres que gestaram via transferência de embriões frescos estavam oito vezes mais propensas a desenvolverem tromboembolismo venoso e embolia pulmonar em comparação às gestações espontâneas, durante o primeiro trimestre. Todavia, o mesmo não foi encontrado nas mulheres que optaram por transferência de embriões criopreservados (OLAUSSON N, 2020). Isso leva à necessidade de trombopprofilaxia, durante o primeiro trimestre, com heparina de baixo peso molecular, nas gestantes pós FIV que apresentaram a SHO, além de considerá-la naquelas que tiverem dois ou mais fatores de risco associados a TEV, com o fito de reduzir a incidência e complicações da TEV (ROYA K, 2012).

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 114.485 mulheres grávidas, das quais 4.601 conceberam por FIV versus as que gestaram espontaneamente, percebeu um aumento de cerca de 2,6 vezes de PE nas gestantes pós FIV. Além de outras complicações obstétricas como diabetes mellitus gestacional, hipotireoidismo, placenta acreta e hemorragia pós-parto (GUI J, 2019).

Confirmando o achado anterior, uma meta-análise que avaliou 48 estudos reforça um risco relativo de 1,7 vezes maior de desenvolver pré-eclâmpsia no grupo que optou por RA do que o controle. Desta forma, nas gestações provenientes de RA sugere-se realizar profilaxia com aspirina em baixas doses e suplementação de cálcio a partir de 12 semanas, de acordo com o que já é recomendado pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas em casos de prevenção de pré-eclâmpsia (ACOG COMMITTEE OPINION NO 743, 2018; ALMASI-HASHIANI A, 2019; CORHONEN P, et al., 2022; HUANG D, 2024).

Ademais, uma coorte prospectiva europeia que comparou gestações concebidas por FIV versus espontâneas 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, 2023). Além disso, as gestações gemelares, comuns nessas práticas, especialmente, em casos de FIV com múltiplos embriões, são um dos principais fatores que aumentam o risco de complicações na RA. Embora em alguns casos as gestações múltiplas sejam desejadas, elas estão associadas a um aumento significativo nos riscos de prematuridade, baixo peso ao nascer e outras complicações como descolamento prematuro de placenta, malformações congênitas e problemas respiratórios neonatais.

Nelas, necessita-se de tratamento especializado, acompanhamento rigoroso e, em muitos casos, intervenções precoces para evitar complicações graves, como a SHO e o TEV (GRANER VR, 2009; LUKE B, 2022; NEERUJAH BALACHANDREN, et al., 2024). Quanto às repercussões neonatais propriamente ditas, as técnicas de RA ainda podem apresentar complicações que incluem parto pré-termo, restrição de crescimento e síndromes cromossômicas, que podem afetar a saúde e qualidade de vida dos recém-nascidos. Ademais, o risco de óbito para bebês concebidos por FIV varia entre 2% a 5%, com maior incidência de natimortos (BERNTSEN S, et al., 2019; SARGISIAN N, et al., 2024).

O uso de hormônios para estimulação ovariana e transferência de embriões múltiplos, aumentam as chances de gestações múltiplas, o que eleva o risco de nascimentos prematuros. Um estudo observacional brasileiro, que analisou 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 VR, 2009). Outro estudo brasileiro revelou que recém-nascidos pós RA frequentemente têm pesos abaixo de 2.000 g, que são indicativos de prematuridade e/ou restrição de crescimento (Bastos DG da S, et al., 2024). O mesmo foi observado em estudo realizado nos países nórdicos, que evidenciou que bebês nascidos por reprodução assistida têm 2 a 3 vezes mais chances de nascer prematuros e com baixo peso (HENNINGSEN et al., 2015).

Esses bebês frequentemente necessitam de internação em unidades de terapia intensiva neonatal devido a complicações como síndrome do desconforto respiratório, icterícia e desnutrição, exigindo ventilação mecânica e suporte nutricional intensivo. O tempo médio de internação é de cerca de 20 dias, com alguns casos demandando atenção prolongada (GRANER VR e BARROS SMO, 2009). No que se refere a malformações, as técnicas de FIV, especialmente a ICSI, têm sido associadas a um aumento no risco de defeitos congênitos, como problemas cardíacos, urogenitais e no sistema nervoso central. Um estudo americano notou que crianças concebidas por RA têm até o dobro do risco de defeitos congênitos, sendo o risco ainda maior em gestações múltiplas (LUKE B, 2022).

Por outro lado, estudos suecos apontam que as taxas de anomalias em crianças concebidas por ICSI são 30% mais altas em comparação com as geradas por FIV convencional, com os defeitos cardíacos sendo particularmente os mais significativos no que tange à gravidade. Dessa forma, o risco de defeitos congênitos é particularmente elevado em técnicas que envolvem gestações múltiplas e na utilização de ICSI, procedimento comumente associado a tais riscos (HANSEN M, et al., 2002; HATTORI H, et al., 2019).

Além disso, a ocorrência de síndromes cromossômicas, como a síndrome de Down, parece ser maior em crianças concebidas por FIV convencional. Embora a trissomia 21 seja amplamente reconhecida como diretamente proporcional à idade materna, observa-se que a incidência em bebês nascidos por FIV é de 1,5%, significativamente mais alta do que os 0,1% registrados na população geral (Araújo Filho et al., 2006). Sugere-se que esse aumento pode estar relacionado não apenas à idade avançada das mães que recorrem à RA, mas também ao impacto do manuseio dos embriões e da própria FIV, que podem contribuir para o risco aumentado de anomalias cromossômicas e podem representar um fator adicional de risco para a ocorrência de aneuploidias (LUKE B, 2022).

Em síntese, a RA pode aumentar tanto o risco de complicações gestacionais, quanto neonatais, como gestações gemelares, partos prematuros, SHO, TEV, pré-eclâmpsia e complicações placentárias. Esses fatores, adicionados a condições subjacentes e predisponentes, tornam o acompanhamento médico rigoroso essencial e indicam que o médico assistente deve estratificar o risco de cada mulher e, quando necessário, adotar as devidas medidas profiláticas. Ademais, devido às possíveis complicações, o acompanhamento

dessas gestações e dos bebês deve ser realizado em unidades de referência, com equipes especializadas para gerenciar gravidezes de alto risco.

A reprodução assistida (ra) e as possíveis repercussões infantis:

O número de crianças nascidas por técnicas de RA tem crescido nas últimas décadas, mas suas consequências a longo prazo permanecem incertas. Estudos sugerem possíveis repercussões que essas crianças possam apresentar em várias áreas da saúde, como cardiovascular, metabólica, respiratória, fertilidade futura, condições alérgicas, desenvolvimento neurológico e risco de câncer (SPECTOR LG, 2019; HARGREAVE M, 2024; RIOS P, et al., 2024). Embora as crianças nascidas por RA apresentem maior probabilidade de nascerem prematuras, seus padrões de crescimento são geralmente semelhantes aos de crianças concebidas espontaneamente. Estudos prospectivos realizados nos EUA e na Europa demonstram que até os 3 anos de idade, o desenvolvimento dessas crianças é compatível com as concebidas espontaneamente (HART R e NORMAN RJ, 2013; YEUNG EH, et al., 2016).

No entanto, em relação ao desenvolvimento neurológico, há divergências nos resultados dependendo do tipo de técnica utilizada. Crianças concebidas por doação de óvulos apresentam uma taxa de 1,8% de incapacidades neurológicas severas, conforme demonstrado em uma pesquisa finlandesa. Já uma meta-análise de 2017 identificou um risco 35% maior de transtornos do espectro autista (TEA) em crianças concebidas por FIV (SODERSTROM-ANTTILA, 2010; LIU L, 2017; VELEZ MP, et al., 2023). Além disso, pode ocorrer um pequeno atraso em marcos de desenvolvimento psicomotor. Um estudo dinamarquês revelou que crianças nascidas por RA apresentam 1,36 vezes mais chances de atrasos no desenvolvimento quando comparadas às crianças concebidas naturalmente (HVIDTJØRN D, 2012).

Evidências ainda sugerem que essas crianças ainda podem apresentar, a longo prazo, maior risco de problemas cardiovasculares, como pressão arterial elevada, maior predisposição à hipertensão e alterações na espessura das artérias. Estudos indicam que a pressão arterial nessa população pode ser 4-8 mmHg mais alta e a espessura íntima-média arterial 0,02-0,03 mm maior, o que influencia em maior predisposição a aterosclerose. Além disso, ainda existe o risco médio de 40% de desenvolver hipertensão, o que ainda pode ser agravado por complicações gestacionais, como anomalias umbilicais e patologias placentárias (SCHERRER U, 2012; VALENZUELA-ALCARAZ B, 2013; FAUQUE P, et al., 2021; AHMADI H, 2023; SARGISIAN N, et al., 2024).

Em relação aos distúrbios metabólicos, estudos indicam um aumento nos níveis de glicose em jejum e maior gordura corporal entre crianças concebidas por FIV convencional e ICSI, o que pode predispor essas crianças ao desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta, especialmente resistência à insulina e obesidade. Além disso, a prevalência de distúrbios respiratórios e condições alérgicas, como asma, eczema e rinite alérgica, também é maior nessa população, com um risco de asma 30% mais alto em comparação com as CCN (KALLEN B, 2013; CARSON C, et al., 2013; GUO XY, 2017). Suspeita-se que crianças concebidas por RA tenham um risco aumentado de infertilidade. Homens concebidos por ICSI, por exemplo, podem ter concentrações de esperma mais baixas, no entanto, não foram encontradas correlações claras entre a qualidade do sêmen dos filhos e a dos pais.

Por outro lado, as mulheres concebidas por ICSI não apresentam impactos significativos na saúde reprodutiva (McDonald et al., 2009; SPECTOR LG, et al., 2015). Quanto ao risco de câncer, embora grandes estudos de coorte não tenham identificado um aumento geral significativo, pesquisas realizadas na Grã-Bretanha, países nórdicos e Israel sugerem que subgrupos específicos, como os nascidos após a transferência de embriões congelados, apresentam maior risco de leucemia linfoblástica aguda (LLA) e câncer hepático (SUNDH KJ, 2014; LERNER-GEVA L, 2017; WILLIAMS CL, 2018; BERNTSEN S, et al., 2019).

Um estudo francês corrobora esses achados, relatando um aumento de 61% no risco de LLA em crianças concebidas por FIV convencional e risco elevado de câncer hepático em crianças nascidas após transferência de embriões congelados. Ao todo, nessa pesquisa, 5 estudos indicaram aumento no risco de LLA e 4 estudos apontaram aumento no risco de câncer hepático, com a diferença entre eles sendo, principalmente, quanto à metodologia e quanto aos subgrupos avaliados (RIOS P, 2024).

Embora o risco de câncer, em geral, não seja maior entre crianças nascidas por RA, estudos indicam que crianças nascidas com defeitos congênitos, cromossômicos ou não, têm um risco significativamente maior de desenvolver câncer, especialmente leucemia. A relação entre RA e defeitos genéticos é complexa, pois a manipulação embrionária, a idade materna avançada e fatores de infertilidade podem contribuir para a ocorrência de anomalias genéticas, aumentando a predisposição dessas crianças a problemas de saúde, o que inclui o câncer (LUKE B, 2022).

Em conclusão, as crianças nascidas por essas técnicas podem enfrentar diversos riscos a longo prazo, incluindo problemas neurológicos, cardiovasculares, metabólicos, respiratórios, além de questões relacionadas à fertilidade e risco de câncer. Esses achados destacam a importância do acompanhamento contínuo dessas crianças, especialmente para aqueles pertencentes a subgrupos de risco elevado, a fim de oferecer suporte adequado para a sua saúde e bem-estar.

A reprodução assistida (ra) e o possível desenvolvimento do 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 (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 de menarca precoce, a menopausa tardia e a nuliparidade. Isso se deve ao fato de o câncer de mama ser uma neoplasia, na maior parte das vezes, hormônio-dependente, ou seja, quanto maior o tempo de exposição estrogênica, maior risco de desenvolvimento de tal neoplasia (GARCÍA-PLANELLAS J, 2021).

Desse modo, questiona-se acerca da maior possibilidade de neoplasias mamárias em mulheres que buscam reprodução assistida, tendo em vista que a RA envolve níveis suprafisiológicos de esteroides circulantes. Observa-se que a presença de infertilidade influencia o desenvolvimento de neoplasias mamárias e a RA poderia aumentar a sua incidência (GARCÍA-PLANELLAS J, 2021). Um estudo de coorte dinamarquês, que analisou 54.362 mulheres inférteis submetidas à FIV, demonstrou que houve um aumento de casos de neoplasia mamária, mesmo após ajustamento por idade (SIR 1,08; IC95%; 1,01-1,16), especialmente com o aumento do tempo de observação (JENSEN A, 2008). Já um estudo de coorte retrospectivo encontrou 35 CA de mama diagnosticados em 3375 mulheres tratadas com FIV, em comparação com os 24,8 casos que eram esperados (SIR = 1,4; IC de 95% 0,98–1,96), contudo sem significância estatística.

Entretanto, aquelas com quatro ou mais ciclos de tratamento apresentaram maiores riscos (SIR 2,0; IC 95%; 1,15-3,27). O mesmo foi observado por outro grande estudo realizado na Grã-bretanha um aumento de CA de mama *in situ* (SIR 1,15; IC 95%; 1,02-1,29) com o escalonamento de ciclos de tratamento (PAPPO I, 2008; WILLIAMS CL, et al., 2018). Em relação a idade da paciente, foi observado por um estudo israelita, caso-controle, que o único fator de risco para o desenvolvimento CA de mama foi a mulher ter sido submetida à FIV acima dos 30 anos (SIR 1,24; IC95%; 1,03-1,48).

A mesma tendência foi observada em outro estudo israelense, acima citado, com mulheres acima de 40 anos, porém sem significância estatística (KATZ D, 2008; PAPPO I, et al., 2008). Entretanto, uma coorte histórica holandesa que avaliou 19.158 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 AW, 2016).

Em relação aos medicamentos indutores de ovulação utilizados, 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). 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 àquelas que nunca fizeram uso de medicamentos para fertilidade (BURKMAN RT, 2003; ORGEAS CC, et al., 2009).

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, 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. Aparentemente, a RA poder atuar como um gatilho para o desenvolvimento desta neoplasia em mulheres, porém a 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 essa associação.

A reprodução assistida (ra) e o possível desenvolvimento do 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 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 como fatores protetores (Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer).

Deve-se ressaltar que carecemos de técnicas de triagem eficazes para que haja detecção precoce de câncer de ovário, desse modo o diagnóstico é, frequentemente, realizado em estágios avançados. Sabe-se que taxas elevadas de CA-125 no soro é um sinal de alerta para carcinoma ovariano recorrente, todavia não houve associação do aumento desse marcador a nível intrafolicular nas pacientes submetidas à FIV. 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 (MORDEL N, 1992; LINDSAY, K. et al, 2018; FABBRO M, et al., 2024)

A própria infertilidade pode estar associada a um aumento de CO. Foi observado um aumento no número de câncer de ovário em mulheres inférteis quando comparadas com o esperado para a população feminina geral, mesmo após ajuste para paridade (SIR 1,46; IC95%; 1,24-1,71). O mesmo foi confirmado por uma grande meta-análise que associou infertilidade e CO (RR 1,51; IC 95%; 1-35-1,69) (JENSEN A, 2008; JIANG Y, et al., 2020). Uma revisão sistemática com meta-análise realizada com 109.969 mulheres observou aumento dos casos de câncer de ovários em mulheres submetidas à FIV em relação à população feminina geral (RR 1,5; IC 95%; 1,17-1,92). No entanto, ao utilizar o grupo de mulheres inférteis que não optaram por RA como grupo controle, não houve associação significativa (RR1,26; IC95%, 0,62-2,55). Assim, esse estudo sugere que a FIV não parece aumentar o risco de CO quando se neutraliza o efeito da infertilidade (SIRISTATIDIS C, 2013).

Entretanto, outro estudo de coorte australiano correlacionou a FIV a uma taxa aumentada de tumores ovarianos limítrofes (HR 2,46; IC 95%; 1,2-5,04). Ao se analisar o impacto dos medicamentos indutores de ovulação e CO, uma grande revisão sistemática observou que esses aumentaram as taxas de CO nas mulheres que optaram pela RA, em comparação à população feminina geral e o grupo de mulheres subférteis não tratadas. (STEWART LM, 2013; RIZZUTO L, et al., 2019). Corroborando com os dados anteriores, um estudo de coorte, que seguiu 3.303.880 mulheres por 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. A FIV convencional, especificamente, foi associada a um maior risco de CO (HR 2,05; IC 95%; 1,60-2,64) em comparação às mulheres que gestaram espontaneamente (SANDVEI MS, 2023).

Em relação aos medicamentos utilizados, um estudo de caso-controle norte-americano nega associação significativa entre medicação indutora de ovulação e o CO (OR 0,99; IC 95%; 0,78-1,26). Todavia, um estudo

de revisão observou que altas doses e uso prolongado de medicação para infertilidade, em geral, podem predispor à SHO e cistos ovarianos, sendo esses fatores de risco para desenvolvimento de CO (ASANTE A, 2013; FARHUD D, et al., 2019). Um estudo, que avaliou 2,2 milhões de gestantes por ano de seguimento, observou que mulheres portadoras de endometriose, nulíparas e que fizeram RA apresentaram maior incidência de tumores ovarianos invasivos do que as que conceberam espontaneamente (SIR 2,64; 1,69-3,93).

Foi notado que, no geral, as que fizeram RA tiveram um maior risco de CO (SIR 1,39; IC 95%; 1,26-1,53) e este risco foi maior se o diagnóstico de infertilidade foi 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 nas mulheres que permaneceram nulíparas após o fim do tratamento (SIR 1,57; 1,37-1,79). Deve-se levar em consideração que esses antecedentes são reconhecidos fatores de risco para tumores ovarianos, o que leva à argumentação de que, uma vez combinados às técnicas de RA, potencializam o risco de malignidade (WILLIAMS CL, 2018). Ademais, um estudo de revisão e meta-análise, em que se analisou mulheres sem câncer de ovário que passaram ou não por indução ovariana (IO), 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.

Essas taxas foram determinadas em relação ao grupo controle, isto é, mulheres sem CO que nunca realizaram IO (YU L, 2023). Em síntese, percebe-se que as técnicas de RA estão relacionadas a um leve aumento de CO, especialmente em pacientes que já apresentam fatores de risco como endometriose e nuliparidade, tanto de tumores malignos quanto borderline, em várias populações. Isso poderia estar relacionado ao uso prolongado de medicamentos indutores de ovulação. Portanto, esse fato chama a atenção para um criterioso seguimento e pesquisa desses tumores nessa população.

A reprodução assistida (ra) e o possível desenvolvimento do câncer de endométrio:

À medida que mulheres, especialmente após os 35 anos, recorrem às técnicas de reprodução assistida e têm gestações tardias, surgem questionamentos sobre os possíveis riscos à saúde a longo prazo, especialmente em relação ao desenvolvimento de cânceres. Pesquisas têm investigado, também, a relação entre medicamentos usados para induzir a ovulação, como o citrato de clomifeno e as gonadotrofinas, e o risco de câncer de endométrio (ALTHUIS MD, 2005; SIRISTATIDIS C, 2013; FUJIMOTO A, 2014; SKALKIDOU A, et al., 2017). O câncer de corpo uterino, especialmente o câncer de endométrio, tem se tornado uma preocupação crescente, afetando cada vez mais mulheres. Em 2020, foi estimado que houve 6,07 novos casos a 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 raro em mulheres com menos de 45 anos.

A obesidade, o diabetes tipo 2, a infertilidade e o câncer de endométrio têm uma relação bem estabelecida, e o uso de medicamentos para estimular a ovulação pode influenciar tanto o desenvolvimento da doença quanto às 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 foi ainda maior 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 MD, 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.

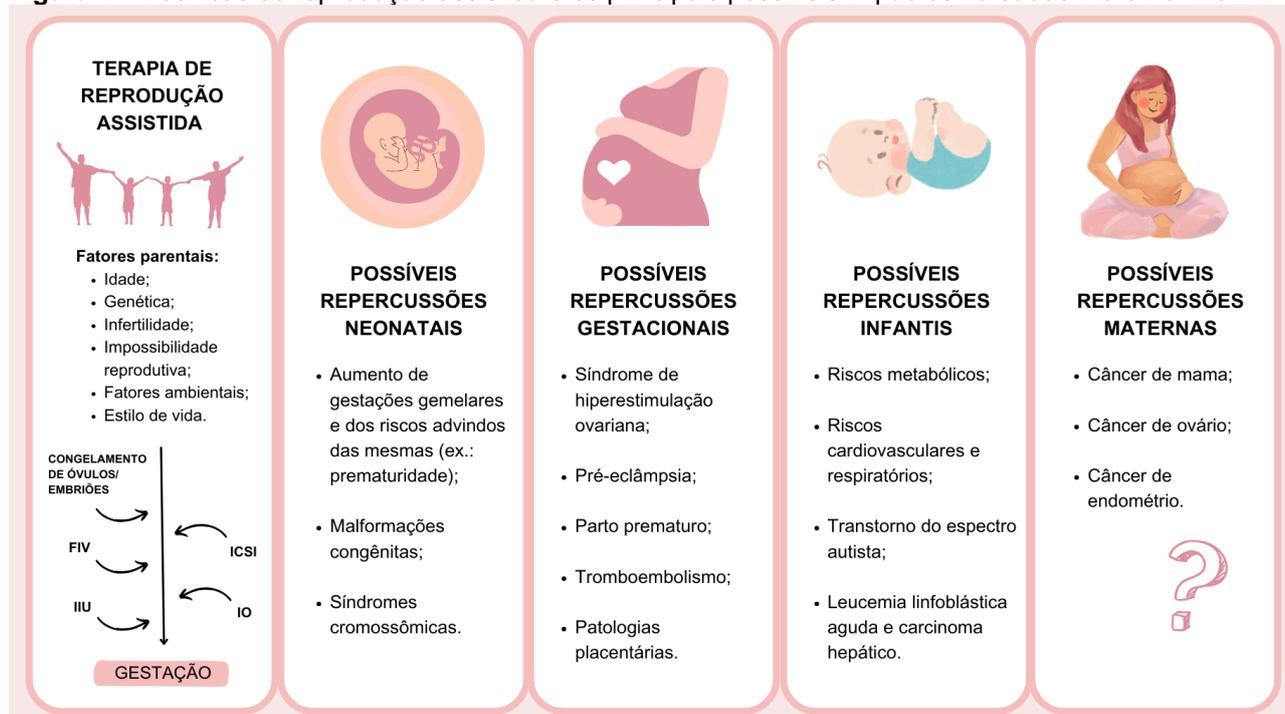
Durante esse período, foram registrados 118 casos de câncer endometrial invasivo, dos quais 38,2% das pacientes foram expostas ao citrato de clomifeno e 9,7% às gonadotrofinas. Embora o citrato de clomifeno

tenha mostrado uma associação não significativa com o risco de câncer endometrial (HR = 1,39), a infertilidade foi identificada como um importante fator de risco. Já as gonadotrofinas mostraram um risco relativo de 1,55, indicando um aumento significativo no risco de câncer endometrial em mulheres que usaram essas substâncias em comparação com aquelas que não utilizaram (SIRISTATIDIS C, 2013).

Uma revisão de literatura publicada em 2017, que analisou 19 estudos com 1.937.880 participantes, reforçou esses achados. A exposição às gonadotrofinas foi associada a um risco relativo de 1,55 para o desenvolvimento de câncer de endométrio em mulheres subférteis (em comparação com quem). Esses resultados indicam que o uso das gonadotrofinas podem estar associados a um maior risco de câncer endometrial, particularmente em mulheres com histórico de anovulação (SKALKIDOU A, et al., 2017).

Em resumo, os estudos demonstram que tanto o citrato de clomifeno quanto as gonadotrofinas podem estar associados a um leve aumento no risco de câncer de endométrio, especialmente em mulheres com histórico de infertilidade e anovulação. Embora algumas associações não tenham atingido significância estatística em determinados estudos, o uso prolongado e em altas doses de medicamentos, aliado a fatores como obesidade e nuliparidade, aponta para a importância de um monitoramento contínuo e avaliações regulares dessas pacientes, em relação às possíveis alterações endometriais.

Figura 1 – Técnicas de reprodução assistida e os principais possíveis impactos na saúde materno-infantil.



Fonte: Andrade e Borba VAB, et al., 2025.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora essas técnicas de reprodução assistida (RA) representem um avanço significativo na medicina reprodutiva, também estão associadas a impactos a curto e a longo prazo que não devem ser negligenciados. As terapias de RA estão relacionadas a maiores riscos gestacionais, de modo que os profissionais de saúde, que atendem estas gestantes, devem estar aptos a reconhecer esses riscos e adotar medidas profiláticas, como nos casos de pré-eclâmpsia, parto prematuro e TEV. Quanto às complicações neonatais e infantis, há evidências que indicam um aumento na predisposição a complicações, principalmente, em gestações múltiplas. Quanto ao risco de cânceres ginecológicos associado às RAs, os achados ainda são controversos, haja vista a dificuldade em determinar se as RAs são a causa direta desse aumento, ou se reflete condições subjacentes à infertilidade. A dificuldade em isolar o impacto dessa técnica contribui para a falta de clareza a

respeito de sua real influência. Em suma, as orientações sobre as RAs devem ser acompanhadas de estratégias personalizadas e orientações bastante claras para garantir que os pacientes compreendam não apenas os riscos à saúde materno-infantil, mas também os desafios potenciais ao longo do processo. Para isso, é fundamental a realização de estudos contínuos e de longo prazo, como meta-análises, que possam aprofundar o conhecimento sobre os possíveis impactos dessas técnicas. A geração de dados robustos e atualizados é essencial para orientar de maneira segura e fundamentada as escolhas tanto dos profissionais de saúde quanto dos pacientes, proporcionando um cuidado mais preciso e alinhado com as necessidades de cada indivíduo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à banca avaliadora, Dra. Mylena Naves Rocha e Dr. Vinícius de Oliveira, pelo tempo dedicado e pelas valiosas considerações. Expressamos nossa gratidão aos Drs. Nathalia Godinho Fernandes, Rafael Salles e Euler Barbosa da Silva que nos auxiliaram na identificação de eventuais erros e correções, contribuindo significativamente para a melhoria desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. ACOG COMMITTEE. Committee Opinion No. 743 Summary. *Obstetrics & Gynecology*. 2018; 132(1): 254-256.
2. AHMADI H, et al. Long-term effects of ART on the health of the offspring. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(17): 13564-13564.
3. ALMASI-HASHIANI A, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2019; 19(1): 149.
4. ANVISA. 2022. Divulgado relatório sobre fertilização in vitro no país em 2020 e 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/divulgado-relatorio-sobre-fertilizacao-in-vitro-no-pais-em-2020-e-2021>.
5. ARAÚJO FILHO E, et al. Incidência de malformações congênitas em crianças concebidas através de injeção intracitoplasmática de espermatozoides. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2006; 28(2): 81-90.
6. BALACHANDREN N, et al. Venous thromboembolism associated with medically assisted reproduction (MAR): British fertility society policy and practice guidance for assessment and prevention. *Human Fertility*, 2024; 27(1).
7. BALLESTA-CASTILLEJOS A, et al. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. *J Assist Reprod Genet*, 2019; 36(12): 2435–2445.
8. BANICA AM, et al. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive techniques – review. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*, 2021; 16(3): 493–498.
9. BASTOS DG da S, et al. Técnicas de reprodução humana nos casos de infertilidade secundária. *Contribuciones a las ciencias sociales*, 2024; 17(13): 13227.
10. BERNTSEN S, et al. The health of children conceived by ART: “the chicken or the egg?” *Human Reproduction Update*, 2019; 25(2): 137-158.
11. BITTAR RE, et al. Repercussões neonatais das gestações múltiplas resultantes de técnicas de reprodução assistida. *Revista de Ginecologia e Obstetrícia*, 2016; 38(1): 45-50.
12. CARSON C, et al. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod*, 2013; 28: 471–479.
13. FABBRO M, et al. HE4 and CA-125 kinetics to predict outcome in patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma: the META4 clinical trial. *Front Oncol*, 2024; 13: 1308630.
14. FARHUD DD, et al. In-vitro fertilization impact on the risk of breast cancer: A review article. *Iran J Public Health*, 2021; 50(3): 438–447.
15. FARHUD DD, et al. Strong evidences of the ovarian carcinoma risk in women after IVF treatment: A review article. *Iran J Public Health*, 2019; 48(12): 2124-2132.
16. FAUQUE P, et al. Do in vitro fertilization, intrauterine insemination or female infertility impact the risk of congenital anomalies in singletons? A longitudinal national French study. *Human Reproduction*, 2021; 36(3): 808-816.
17. 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*, 2014; 31(9): 1189-1194.
18. GARCÍA-PLANELLAS J, et al. BRCA, breast cancer and in vitro fertilization: How should we advise our patients? *Fertil Steril*, 2021; 116(2): 359-360.
19. GRANER VR e BARROS SM O de. Complicações maternas e ocorrências neonatais associadas às gestações múltiplas resultantes de técnicas de reprodução assistida. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2009; 43(1): 103-109.
20. GUI J, et al. In vitro fertilization is associated with the onset and progression of preeclampsia. *Placenta*, 2020; 89: 50-57.
21. GUO XY, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2017; 107(3): 622-631-5.
22. HARGREAVE M. Cancer risk among children born after fertility treatment. *JAMA Network Open*, 2024; 7(5): 249435.

23. HART R e NORMAN RJ. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment. Part II—Mental health and development outcomes. *Human Reproduction Update*, 2013; 19(3): 244–250.
24. HATTORI H, et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clinical Epigenetics*, 2019; 11: 21.
25. HVIDTJØRN D, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health*, 2011; 65: 497–502.
26. JIANG Y, et al. Infertility and ovarian cancer risk: Evidence from nine prospective cohort studies. *International Journal of Cancer*, 2020; 147(8): 2121-2130.
27. KÄLLÉN B, et al. Asthma in Swedish children conceived by in vitro fertilisation. *Arch Dis Child*, 2013; 98(2): 92-96.
28. KATZ D, et al. Beginning IVF treatments after age 30 increases the risk of breast cancer: Results of a case-control study. *Breast J*, 2008; 14(6): 517-522.
29. KORHONEN P, et al. Calcium supplementation during pregnancy and long-term offspring outcome: A systematic literature review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*, 2022; 1510(1): 36-51.
30. KROENER L, et al. Use of fertility medications and cancer risk: a review and update. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017; 29(4): 195-201.
31. LABARTA E, et al. Moderate ovarian stimulation does not increase the incidence of human embryo chromosomal abnormalities in in vitro fertilization cycles. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97(10): 1987-1994.
32. LARCHER L, et al. Ultrasound diagnosis of placental and umbilical cord anomalies in singleton pregnancies resulting from in-vitro fertilization. *Placenta*, 2023; 131: 58-64.
33. LERNER-GEVA L, et al. Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel. *Pediatr Blood Cancer*, 2017; 64(4).
34. LIBERMAN RF, et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births. *Birth Defects Research*, 2017; 109(14): 1144-1153.
35. LIU L, et al. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 2017; 7: 46207.
36. 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*, 2010; 94(4): 1399-1404.
37. OCUMED A, et al. Infertilidade e os riscos associados às técnicas de reprodução assistida. *Revista Brasileira de Reprodução Assistida*, 2005; 9(3): 113-118.
38. OLAUSSON N, et al. Changes in the plasma microvesicle proteome during the ovarian hyperstimulation phase of assisted reproductive technology. *Scientific Reports*, 2020; 10(1): 13645.
39. ORGÉAS CC, et al. Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009; 200(1): 72-172-7.
40. PAPPO I, et al. The possible association between IVF and breast cancer incidence. *Ann Surg Oncol*, 2008; 15(4): 1048-1055.
41. PEIPERT BJ, et al. Impact of in vitro fertilization state mandates for third party insurance coverage in the United States: a review and critical assessment. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022; 20(1): 111.
42. REIGSTAD, M. M., et al. Risk of breast cancer following fertility treatment—a registry based cohort study of parous women in Norway. *Int J Cancer*, 2015; 136(5): 1140-1148.
43. RIOS P, et al. Medically Assisted Reproduction and Risk of Cancer Among Offspring. *JAMA Netw Open*, 2024; 7(5): 249429.
44. RIZZUTO I, et al. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019; 6(6): 8215.
45. ROVA K, et al. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*, 2012; 97(1): 95-100.
46. SANDVEI MS, 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*, 2023; 128(5): 825-832.
47. SARGISIAN N, et al. Congenital heart defects in children born after assisted reproductive technology: a CoNARTaS study. *European Heart Journal*, 2024; 45(45): 4840-4858.
48. SCHERRER U, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation*, 2012; 125: 1890–1896.
49. SENNSTROM M, et al. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2017; 96(9): 1045-1052.
50. 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*, 2013; 19(2): 105-123.
51. SKALKIDOU A, et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; 3: CD010931.
52. SPECTOR LG, et al. Association of in vitro fertilization with childhood cancer in the United States. *JAMA Pediatrics*, 2019; 173(6): 190392.
53. SPECTOR LG, et al. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatric Clinics of North America*, 2015; 62(1): 11-25.
54. STEWART LM, et al. In vitro fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecologic Oncology*, 2013; 129(2): 372-376.
55. SUNDH KJ, et al. Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Human Reproduction*, 2014; 29: 2050–2057.

56. VALENZUELA-ALCARAZ B, et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation*, 2013; 128: 1442–1450.
57. VAN DEN BELT-DUSEBOUT AW, et al. Ovarian stimulation for in vitro fertilization and long-term risk of breast cancer. *JAMA*, 2016; 316(3): 300.
58. VELEZ MP, et al. Infertility and risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Network Open*, 2023; 6(11): 2343954.
59. WENG SS, et al. Assisted reproductive technology and risk of childhood cancers. *JAMA Network Open*, 2022; 5(8): 2230157.
60. WILLIAMS CL, 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*, 2018; 362: 2644.
61. YEUNG EH, et al. Infertility treatment and children's longitudinal growth between birth and 3 years of age. *Human Reproduction*, 2016; 31: 1621–1628.
62. YU L, et al. Ovulation induction drug and ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*, 2023; 16(1): 24.
63. 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*, 2021; 116(1): 198-207.
64. ZHU JL, et al. Infertility, infertility treatment and psychomotor development: the Danish National Birth Cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 2009; 23: 98–106.