

## RISCO DE CARDIOPATIAS CONGÊNITAS EM FETOS E CRIANÇAS CONCEBIDAS ATRAVÉS DE TECNOLOGIAS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Aída Maria Ferrário de Carvalho Rocha Lobo<sup>1</sup>, Júlia Britto Rocha<sup>1</sup>, Samir Buainain Kassar<sup>2</sup>

### Revisão sistemática

#### RESUMO

**Introdução:** As cardiopatias congênitas (CC) são caracterizadas por anormalidades estruturais e funcionais do sistema cardiovascular, podendo ou não estar relacionada com aspectos ambientais. Como fatores de risco para CC, tem-se causas hereditárias e não hereditárias, entre as quais o papel das tecnologias de reprodução assistida (TRA) perdura controverso.

**Objetivo:** Avaliar o risco de CC em fetos, lactentes e crianças concebidas por Fertilização In Vitro (FIV) e Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), em comparação com aquelas concebidas espontaneamente. **Materiais e Métodos:** O presente estudo consiste em uma revisão sistemática de estudos observacionais, através de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: MedLine via Pubmed, LILACS via BVS, Cochrane library, Scopus via CAPES. **Resultados:** 10 estudos foram identificados para revisão, incluindo 07 estudos de coorte e 03 estudos de caso-controle. Desses, 07 afirmaram que fetos, lactentes e crianças únicas concebidas por FIV/ICSI têm risco ligeiramente maior de cardiopatia congênita do que aqueles concebidos naturalmente (0,7%-2,1%). Cinco afirmavam que a TRA estava associada a um risco maior de Tetralogia de Fallot (TF). **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que fetos, lactentes e crianças únicas concebidas por FIV/ICSI têm ligeiramente mais risco de CC do que aquelas concebidas naturalmente. Nesse sentido, observou-se uma frequência aumentada de CC após TRA com um espectro heterogêneo de anomalias cardíacas, principalmente defeitos maiores, sendo os mais frequentes a TF, os Defeitos Cardíacos Septais (DCS) e a Persistência do Canal Arterial (PCA). Este maior risco de CC não variou de acordo com o método de TRA.

**Palavras-chave:** Cardiopatia congênita; Reprodução assistida; Fertilização In Vitro; Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides.

## RISK OF CONGENITAL HEART DISEASE IN FETS AND CHILDREN CONCEIVED THROUGH ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGIES: A SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

**Introduction:** Congenital heart disease (CHD) is characterized by structural and functional abnormalities of the cardiovascular system, which may or may not be related to environmental factors. Risk factors for CHD include hereditary and non-hereditary causes, among which the role of assisted reproductive technologies (ART) remains controversial. **Objective:** To evaluate the risk of CHD in fetuses, infants and children conceived by In Vitro Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), compared to those conceived spontaneously. **Materials and Methods:** This study consists of a systematic review of observational studies, through electronic searches in the following databases: MedLine via Pubmed, LILACS via BVS, Cochrane library, Scopus via CAPES. **Results:** Ten studies were identified for review, including 07 cohort studies and 03 case-control studies. Of these, 7 stated that singleton fetuses, infants and children conceived by IVF/ICSI have a higher risk of congenital heart disease than those conceived naturally (0.7%-2.1%). Five stated that ART was associated with a higher risk of Tetralogy of Fallot (TF). **Conclusion:** The present study demonstrates that singleton fetuses, infants and children conceived by IVF/ICSI have a higher risk of CHD than those conceived naturally. In this sense, an increased frequency of CHD was observed after ART with a heterogeneous spectrum of cardiac anomalies, mainly major defects, the most frequent being TF, Septal Heart Defects (SCD) and Patent Ductus Arteriosus (PDA). This higher risk of CHD does not vary according to the ART method.

**Keywords:** Congenital heart disease; Assisted reproduction; In vitro fertilization; Intracytoplasmic sperm injection.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup>Graduado em Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. <sup>2</sup>Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco e Professor titular do Centro Universitário de Maceió.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 02 de Julho e publicado em 22 de Agosto de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-3693-3713>

**Autor correspondente:** Aída Maria Ferrário de Carvalho Rocha Lobo ([aidaferrario@hotmail.com](mailto:aidaferrario@hotmail.com)).

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

As cardiopatias congênitas (CC) são caracterizadas por anormalidades estruturais e funcionais do sistema cardiovascular, podendo ou não estar relacionada com fatores ambientais (OMS, 2021). Apesar da evolução no processo diagnóstico durante o período de pré-natal, bem como dos avanços cirúrgicos dentro da temática de lactentes portadores de CC, os riscos de morbidade e mortalidade permanecem significativos para os casos graves destes pacientes (PINTO *et al.* 2015; IGE *et al.* 2021).

Como fatores de risco para CC, tem-se causas hereditárias e não hereditárias (PIERPONT *et al.* 2007; JENKINS *et al.* 2007), entre as quais o papel das tecnologias de reprodução assistida (TRA) perdura controverso.

Entre as reproduções humanas assistidas, existem diversas técnicas, porém as principais são a Fertilização *In Vitro* (FIV) e a Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI, na sigla em inglês) (MIRANDA, 2022; NIEDERBERGER C *et al.* 2018).

A FIV é uma terapia de reprodução assistida que consiste em realizar a fecundação do óvulo com o espermatozoide em ambiente laboratorial, formando embriões que serão cultivados, selecionados e transferidos para o útero. Pode ocorrer via FIV convencional ou ICSI (MIRANDA, 2022; DE FREITAS, 2008).

A técnica de ICSI é a mais utilizada na realização de FIV, método este que consiste na seleção do espermatozoide com melhor motilidade e morfologia normal, e sua posterior injeção dentro do óvulo (MIRANDA, 2022; NIEDERBERGER C *et al.* 2018).

Essas técnicas são cada vez mais utilizadas em muitos países, em parte devido às tendências de atraso na gravidez (JÚNIOR *et al.* 2021). No mundo todo, mais de 1 milhão de bebês são concebidos após TRA a cada ano. Em algumas regiões, 1-6% das crianças nascem através de tratamentos de fertilidade e estimado que mais de 5 milhões de crianças da população mundial tenham sido concebidas através de FIV/ICSI (TALEBI *et al.* 2022).

Em uma meta-análise por Hansen *et al.* (2005), restou demonstrado que houve um aumento considerável no risco de patologias congênitas em crianças concebidas após a TRA, quando comparados com aquelas concebidas naturalmente. Também

houve um excesso de cardiopatias maiores (razões de [OR]: 3,99). Notavelmente, uma outra metanálise relatou taxas de CC de 0,68% no grupo de concepção espontânea e 1,30% no grupo FIV-ICSI. (GIORGIONE *et al.* 2018).

Desse modo, dado o uso crescente de TRA e evidências sobre sua associação com CC, o objetivo desta revisão sistemática de estudos observacionais é avaliar o risco de CC em fetos, lactentes e crianças concebidas por FIV/ICSI em comparação com aquelas concebidas espontaneamente, uma vez que o resultado esperado é que este risco seja maior.

## **METODOLOGIA**

O processo metodológico caracterizou o presente estudo em uma revisão sistemática de estudos observacionais, orientada a partir de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: MedLine via Pubmed, LILACS via BVS, Cochrane library e Scopus via CAPES. Ademais, como integrante da literatura cinzenta, foi pesquisado no Google Scholar e também realizado busca manual nos artigos constantes nas referências dos estudos selecionados. Não houve restrição quanto ao ano de publicação do objeto desse estudo, ou seja, foram analisadas as publicações realizadas até março de 2023. Não houve restrição de idioma, sendo os artigos selecionados posteriormente por critérios de inclusão e de exclusão, conforme explicado nos tópicos abaixo relacionados.

Para cada uma dessas referidas bases de dados foi elaborada uma estratégia específica para o cruzamento dos descritores (DeCS e MeSH). Os descritores utilizados para localização dos estudos foram: Fertilization in Vitro; Heart Defects, Congenital; Sperm Injections, Intracytoplasmic; Fertilização In Vitro; Cardiopatias Congênitas; e Injeções de Esperma Intracitoplásmicas.

## **ESTRATÉGIA DE BUSCA**

A estratégia de busca é a sintaxe da estratégia usada para o levantamento bibliográfico nas bases de dados (TANAMATI *et al.*, 2011). Esta foi direcionada mediante uma questão específica: "Qual o risco de cardiopatias congênitas em fetos, lactentes e crianças concebidas por FIV/ICSI em comparação com aquelas concebidas espontaneamente?".

## **PICOS**

A questão da pesquisa foi criada usando o formato PICO (População, Intervenção, Comparação, Resultado, Desenho do Estudo). População: Fetos, lactentes e crianças; Intervenção: FIV e ICSI; Comparação: Concepção Espontânea; Resultados: Presença de cardiopatia congênita; Desenho do estudo: Revisão sistemática de estudos observacionais.

### **DESCRITORES UTILIZADOS**

Visando identificar os artigos pertinentes com a questão proposta, foi elaborada uma estratégia de busca que empregou os descritores em grupos com, no mínimo, duas palavras-chave, como pode ser visto na tabela 1.

No Pubmed, os cruzamentos foram: (("Fertilization in Vitro"[Mesh] OR (In Vitro Fertilization\*) OR (Test-Tube Fertilization) OR (Fertilization\*, Test-Tube) OR (Test Tube Fertilization\*) OR (Fertilizations in Vitro) OR (Test-Tube Baby\*) OR (Baby\*, Test-Tube) OR (Test Tube Babies)) AND ("Heart Defects, Congenital"[Mesh] OR (Defect\*, Congenital Heart) OR (Abnormality, Heart) OR (Heart Abnormality) OR (Congenital Heart Defect\*) OR (Heart, Malformation Of) OR (Malformation Of Heart\*) OR (Heart Abnormalities) OR (Heart Defect, Congenital) OR (Congenital Heart Diseases) OR (Disease, Congenital Heart) OR (Heart Disease, Congenital))) AND ("Sperm Injections, Intracytoplasmic"[Mesh] OR (Injection\*, Intracytoplasmic Sperm) OR (Intracytoplasmic Sperm Injection\*) OR (Sperm Injection, Intracytoplasmic) OR (ICSI) OR (Injections, Sperm, Intracytoplasmic)) = 80 resultados

No Lilacs, os cruzamentos foram: MH:"Fertilização In Vitro" OR (Fertilization in Vitro) OR (Fertilización In Vitro) OR (Fecundação In Vitro) OR (Fecundação em Tubo de Ensaio) OR (Fertilização em Tubo de Ensaio) OR MH:E02.875.800.750\$ OR MH:E05.820.800.750\$ AND MH:"Cardiopatas Congênicas" OR (Heart Defects, Congenital) OR (Cardiopáticas Congénitas) OR (Anormalidade Cardíaca) OR (Anormalidade do Coração) OR (Anormalidades Cardíacas) OR (Anormalidades do Coração) OR (Defeito Cardíaco Congênito) OR (Defeito Congênito do Coração) OR (Defeitos Cardiovasculares Congênitos) OR (Defeitos Cardíacos Congênitos) OR (Defeitos Congênitos do Coração) OR (Doença Cardíaca Congênita) OR (Doença Congênita do Coração) OR (Doenças Cardíacas Congênicas) OR (Doenças Congênicas do Coração) OR (Malformação Cardiovascular) OR (Malformações Cardiovasculares) OR

MH:C14.240.400\$ OR MH:C14.280.400\$ OR MH:C16.131.240.400\$ AND MH:"Injeções de Esperma Intracitoplásmicas" OR (Sperm Injections, Intracytoplasmic) OR (Inyecciones de Esperma Intracitoplasmáticas) OR ICSI OR (Injeções Intracitoplásmicas de Esperma) OR MH:E02.875.800.750.700\$ OR MH:E05.820.800.750.700\$ = 2 resultados.

Na Cochrane library, os cruzamentos foram: **#1** (Fertilization in Vitro) OR (In Vitro Fertilization\*) OR (Test-Tube Fertilization) OR (Fertilization\*, Test-Tube) OR (Test Tube Fertilization\*) OR (Fertilizations in Vitro) OR (Test-Tube Baby\*) OR (Baby\*, Test-Tube) OR (Test Tube Babies) **#2** (Heart Defects, Congenital) OR (Defect\*, Congenital Heart) OR (Abnormality, Heart) OR (Heart Abnormality) OR (Congenital Heart Defect\*) OR (Heart, Malformation Of) OR (Malformation Of Heart\*) OR (Heart Abnormalities) OR (Heart Defect, Congenital) OR (Congenital Heart Diseases) OR (Disease, Congenital Heart) OR (Heart Disease, Congenital) **#3** (Sperm Injections, Intracytoplasmic) OR (Injection\*, Intracytoplasmic Sperm) OR (Intracytoplasmic Sperm Injection\*) OR (Sperm Injection, Intracytoplasmic) OR (ICSI) OR (Injections, Sperm, Intracytoplasmic) **#4** **#1 AND #2 AND #3** = 36 resultados.

Na Scopus, os cruzamentos foram: = ( TITLE-ABS-KEY ( "Fertilization in Vitro" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Heart Defects, Congenital" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "Sperm Injections, Intracytoplasmic" ) ) = 2 resultados.

No Google Scholar, os cruzamentos foram: "Fertilização In Vitro" + "Cardiopatas Congênitas" + "Injeções de Esperma Intracitoplasmáticas" = 0 resultados.

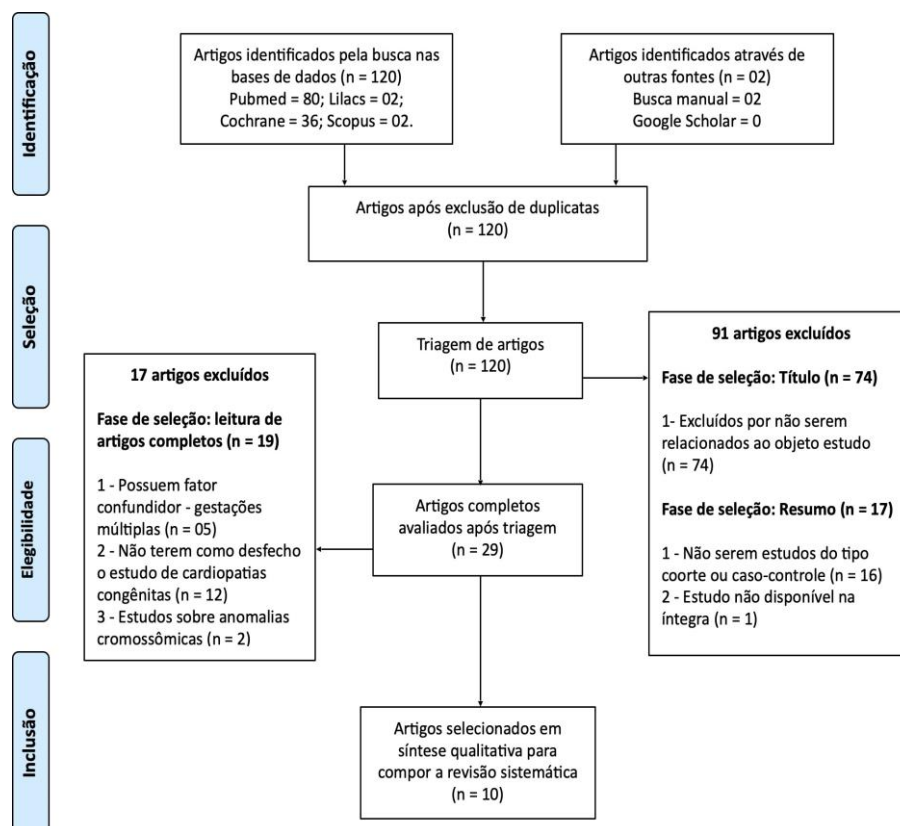
## **RESULTADOS**

### **SELEÇÃO DOS ESTUDOS**

A busca nas bases de dados identificou 120 artigos, sendo 80 do Pubmed, 02 do Lilacs, 36 do Cochrane e 02 da Scopus. Ademais, foi realizado busca manual, sendo selecionado 02 artigos, totalizando assim 122. Foram excluídos 2 artigos duplicados, restando 120 para a análise. Após a leitura de todos os títulos, foram excluídos 74 artigos e após a leitura dos resumos, foram excluídos 17 artigos. Desses, restaram 29 para leitura do texto completo, sendo 05 excluídos por possuírem fator confundidor, 12 por não terem como desfecho o estudo de CC e 02 por serem estudos sobre anomalias cromossômicas.

No fim dessa etapa, 10 artigos foram selecionados em síntese qualitativa para compor esta revisão sistemática (figura 1) e as características gerais dos estudos incluídos na análise estão na tabela 1.

Figura 1 - Fluxograma de artigos encontrados, excluídos e incluídos na revisão sistemática.



Fonte: próprios autores

### SÍNTESE DOS ACHADOS

Autor e ano de publicação	Tipo de estudo / Amostra	Objetivo	Técnica de reprodução assistida	Resultados	Conclusão
Galdini A et al. 2021	Estudo de coorte / 1.511	Avaliar a prevalência de DCC em gestações por TRA em dois centros e analisar as características e desfechos	FIV, ICSI e OD (doação de oócitos)	Foi demonstrada uma prevalência de de 1,85% de CC em gestações únicas de TRA. Ao contrário de alguns outros relatos, foi encontrado uma	Há uma prevalência aumentada de DCC após TRA com um espectro heterogêneo de diagnósticos, principalmente

				menor prevalência de CC nos casos obtidos por ICSI.	defeitos maiores.
Tararbit K et al., 2011	Estudo caso-controle / 9.340	Estimar o risco de defeitos cardíacos congênitos (DCC) associados às tecnologias de reprodução assistida (TRA).	FIV, ICSI e OIAs	O estudo demonstrou um maior risco de CC em fetos e lactentes únicos, sem anormalidades cromossômicas, com aOR de 1.2 com IC de 95% (0,9-1.6).	Casos com CC tiveram maior probabilidade de terem sido concebidos após TRA quando comparados com controles malformados. O maior risco de CC variou de acordo com o método de TRA e o tipo de CC.
Serafin D et al. 2021	Estudo de Coorte / 1.581	Avaliar o risco da ocorrência de defeitos cardíacos e não cardíacos congênitos em fetos com cariótipo normal após FIV em comparação com a fertilização natural com base na ultrassonografia do primeiro trimestre de	FIV, ICSI e IMSI	1.298 gestações foram iniciadas sem o uso de TRA - 82,1%. Em contraste, 283 gestações foram iniciadas por métodos de TRA (17,9%). No grupo de 1.298 mulheres, foram constatadas CC em 11 casos (8,47%). Em contraste, entre 105 mulheres cuja gravidez foi resultado específico da técnica de FIV	Os resultados obtidos não indicaram que o método de fertilização escolhido teve um efeito estatisticamente significativo no risco de desenvolvimento de defeitos cardíacos ou não cardíacos

		gravidez.		(6,64%), CC foram diagnosticados em dois casos, um para cada um dos dois métodos de fertilização (ICSI: 3,77%, IMSI: 3,77 %). p > 0,050	congênitos no feto.
Wen SW et al. 2010	Estudo de Coorte retrospectivo / 2.954	Avaliar a associação entre FIV com ou sem ICSI e resultados adversos no parto.	FIV e ICSI	Das 2.954 gestações, apenas 1044 foram por FIV e ICSI, e dessas, 568 eram de gestações únicas (os outros eram gêmeos). Dentre as crianças de gestações únicas, 4 (0.70%) tiveram CC. Em contrapartida, dentro das 1910 crianças concebidas naturalmente, 1100 foram gestações únicas (o resto eram gêmeos) e 3 (0.27%) tiveram CC.	Bebês concebidos de FIV/ICSI têm 3x mais risco de cardiopatia congênita do que bebês concebidos naturalmente.
Corchia C et al. 2014	Estudo de Coorte / 2.529	Comparar o resultado a curto prazo de bebês concebidos por tecnologia de reprodução assistida e prematuros	FIV e ICSI	Foi constatado que a persistência do canal arterial (PCA) ocorreu em 42,5% dos bebês frutos de concepção espontânea (CE), enquanto que no grupo de concepção assistida	Não foi demonstrado a presença ou ausência de diferentes riscos de mortalidade e sobrevida sem maiores

		concebidos naturalmente < 32 semanas de gestação.		essa porcentagem subiu para 55,6% (p 0,116). Neste mesmo estudo, as Razões de chances ajustadas (aOR) de desfechos de morbidade e mortalidade neonatal comparando bebês TRA e CE, separadamente para filhos únicos e múltiplos, demonstrou para os bebês únicos a PCA com uma aORs de 1,63 e IC de 95% (0,84-3,16).	morbidades em bebês frutos de TRA em comparação com bebês concebidos sem TRA.
Mozafari Kermani R et al. 2018	Estudo de Coorte / 820	Comparar as malformações congênitas em bebês únicos concebidos por TRA com bebês únicos concebidos espontaneamente (CE).	FIV e ICSI	Dentre os 820 bebês no estudo, 164 foram fruto de TRA e 656 fruto de CE. Os distúrbios mais comuns em lactentes únicos por TRA foram doenças cardíacas congênitas (1,9%). Em lactentes por CE, os distúrbios mais comuns foram relacionados ao sistema urogenital e à obstrução do ducto	Há um risco maior de malformações congênitas maiores em bebês únicos por TRA do que em bebês únicos por CE. DCC, displasia do desenvolvimento do quadril (DDQ) e malformações urogenitais foram as malformações maiores mais

				lacrimal.	relatadas. Foram observadas mais malformações cardiovasculares e endócrinas em bebês únicos por TRA em comparação com bebês únicos por CE.
Bonduelle M et al. 2004	Estudo de Coorte / 566	Investigar o resultado físico em crianças de 5 anos nascidas após ICSI e compará-las com crianças nascidas após concepção espontânea.	ICSI	Das 566 crianças, 300 foram fruto de ICSI e 266 CE. Foram identificadas 19 crianças (6,3%) com malformações maiores no grupo ICSI e oito crianças (3,0%) no grupo controle de concepção natural. Dentre as 19 ocorrências de malformações maiores, 3 foram cardiopatias congênitas - Estenose Aórtica (01), Dextrocardia (01), Tetralogía de Fallot (01). No grupo controle (concepção natural), houve apenas 01 CC	A taxa de malformações foi maior no grupo ICSI, provavelmente devido a um viés de seleção. Porém, não é possível descartar um fator relacionado a alguma etapa do procedimento de reprodução assistida, o que enfatiza a necessidade de mais documentação e acompanhamento de crianças nascidas após ICSI.

				(Situs inversus).	
Bahtiyar MO et al. 2010	Estudo caso-controle / 749	Avaliar a prevalência pré-natal de defeitos cardíacos congênitos entre gestações de fertilização in vitro em um programa de referência nos Estados Unidos.	FIV e ICSI	Dentre as 749 gestações, oito casos de defeitos cardíacos congênitos foram encontrados (1,1%), sendo 4 em gestações únicas.	Não foi observado um aumento na frequência de CC entre gestações únicas frutos de FIV e ICSI em comparação com dados mais contemporâneos.
Reefhuis J et al. 2008	Estudo caso-controle / 14.376	Avaliar as possíveis associações entre tecnologias de reprodução assistida e os principais defeitos congênitos estruturais.	FIV e ICSI	O uso de tecnologias de reprodução assistida foi relatado por 1,1% de todas as mães do grupo controle e por 4,5% das mães do grupo controle com > 35 anos. Entre os nascimentos únicos, o uso de TRA foi associado a defeitos cardíacos septais (odds ratio [aOR] = 2,1, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,1–4,0).	O estudo sugere que alguns defeitos congênitos, como defeitos cardíacos septais, ocorrem com mais frequência em bebês únicos concebidos por tecnologias de reprodução assistida em comparação com concepção espontânea.
Koivurova S et al. 2002	Estudo de Coorte / 873	Comparar os resultados neonatais, a necessidade de	FIV e ICSI	Houve um aumento de quatro vezes na prevalência de malformações	O resultado neonatal após fertilização in vitro, principalmente

	hospitalização após o nascimento e a prevalência de malformações congênitas entre crianças nascidas por FIV e crianças concebidas espontaneamente.		cardíacas no grupo FIV em comparação com o grupo de concepção espontânea [odds ratio (OR) 4,0, intervalo de confiança (IC) de 95% 1,4–11,7] . Dentre os DCC, um excesso de defeitos do septo cardíaco foi encontrado em crianças nascidas por FIV.	malformações cardíacas, é mais prevalente do que no grupo de concepção espontânea. A fim de melhorar o resultado neonatal após FIV, o número de embriões transferidos deve ser limitado ao mínimo.
--	--	--	--	--

Fonte: próprios autores

Foram selecionados 10 artigos para compor este estudo, conforme elucidado na Figura 01.

Desses, 07 afirmaram que fetos, lactentes e crianças únicas concebidas de FIV/ICSI têm risco ligeiramente maior de cardiopatia congênita do que os concebidos naturalmente, sendo constatado o risco mínimo e máximo de 0,7%-2,1%, respectivamente.

Sobre os tipos de CCs, dos 10 artigos utilizados, 7 especificaram as cardiopatias congênitas. A mais frequentemente encontrada neste estudo foi a Tetralogia de Fallot (TF) (5/7), seguida dos defeitos cardíacos septais (DCS) (3/7) e da persistência do canal arterial (PCA) (1/7). Outras CCs citadas foram síndrome da hipoplasia do coração esquerdo (SHCE), comunicação interatrial (CIA), estenose aórtica (EA) e dextrocardia.

No que concerne à FIV *versus* ICSI, 7 estudos abordaram a temática; 4 destes não demonstraram resultados significativos sobre riscos mais elevados em decorrência da escolha de um desses dois métodos ou foram inconclusivos (4/7). Dois afirmaram que a ICSI possui mais riscos de CC, quando comparada à FIV convencional (2/7). E, por fim, um tratou da temática de associação entre os dois métodos (1/7) e afirmou que o

*Odds Ratio* ajustado (aOR) para FIV convencional e ICSI foram semelhantes, sendo a exposição combinada de FIV + ICSI relacionada a um aumento de 1,4 vezes nas chances de CC, com aOR 1,4, IC 95% (1,0–2,9).

Em dois dos artigos escolhidos, foi observado que para mulheres com índice de massa corporal > 30, o risco de CC foi substancialmente maior naquelas que conceberam gestação por FIV/ICSI (3,62%), quando comparado àquelas que tiveram CE (0%). Enquanto que, para mulheres com índice de massa corporal < 30, foi observado apenas um aumento moderado do risco de CC em gestações concebidas por FIV/ICSI.

Outro artigo selecionado neste estudo sugeriu que o aumento do risco pode ser explicado através da localidade das pesquisas avaliadas, uma vez que os serviços diagnósticos pré-natais utilizados serviam como centros de referência para a região em análise; concentrando, assim, uma população de alto risco obstétrico, que pode ter uma grande possibilidade de anomalias cardíacas.

O aumento do risco de CC em decorrência de desregulação epigenética causada pela TRA também foi relacionado em dois dos artigos selecionados (2/10).

Por fim, três dos estudos selecionados sugeriram que a triagem ecocardiográfica documenta a verdadeira prevalência de CC e a utilizaram como parte da ferramenta de triagem (3/10). Os outros 7/10 afirmaram somente o uso da ultrassonografia ou não informaram.

### **AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

Os dez estudos incluídos na presente revisão sistemática foram avaliados de forma qualitativa por meio da Escala De Newcastle-Ottawa. Sete estudos obtiveram classificação alta, ou seja, são estudos de baixo risco de viés. Por outro lado, três estudos obtiveram classificação intermediária-alta e compuseram, assim, um risco intermediário-baixo (tabela 2).

Tabela 2 - Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática por meio da Escala de Newcastle-Ottawa.

<b>Estudos de Coorte</b>					
Estudo analisado	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total	Classificação
Galdini A et al. 2021	**	**	***	7*/9*	Alta qualidade
Serafin D et al. 2021	***	**	***	8*/9*	Alta qualidade
Wen SW et al. 2010	***	**	***	8*/9*	Alta qualidade
Corchia C et al. 2014	***	**	**	7*/9*	Alta qualidade
Mozafari Kermani R et al. 2018	**	**	***	7*/9*	Alta qualidade
Koivurova S et al. 2002	**	**	***	7*/9*	Alta qualidade
Bonduelle M et al. 2004	**	**	**	6*/9*	Qualidade Intermediária - Alta
<b>Estudos caso-controle</b>					
Estudo analisado	Seleção	Comparabilidade	Exposição	Total	Classificação
Tararbit K et al. 2011	**	**	**	6*/9*	Qualidade Intermediária - Alta
Bahtiyar MO et al. 2010	***	**	**	7*/9*	Alta qualidade
Reefhuis J et al. 2008	***	**	*	6*/9*	Qualidade Intermediária - Alta

Fonte: próprios autores

## **DISCUSSÃO**

### **DEFINIÇÃO DE CARDIOPATIA CONGÊNITA (CC) E MALFORMAÇÕES CARDÍACAS MAIORES (MCM)**

A CC é definida como qualquer anormalidade na estrutura ou função do coração que surge nas primeiras 8 semanas de gestação (PIERPONT et al., 2007). Para este estudo, malformações cardíacas maiores (MCM) foram estabelecidas como aquelas em que foi necessário a realização de procedimento cirúrgico cardíaco dentro do primeiro ano de vida (BONDUELLE et al., 2004; GALDINI et al., 2021; GIORGIONE et al., 2018; HANSEN et al., 2005).

### **TRIAGEM PRÉ-NATAL**

A possibilidade de risco de CC em fetos por TRA evidencia a necessidade de um método diagnóstico acurado para investigação.

Em um estudo de coorte realizado no Japão, não foram detectadas diferenças significativas por meio do rastreamento ecocardiográfico na prevalência de CC entre

mulheres que conceberam espontaneamente e aquelas que usaram concepção assistida (IWASHIMA; ISHIKAWA; ITOH, 2017).

O American Institute of Ultrasound in Medicine, o American Society of Echocardiography e a American Heart Association (AHA) consideram a FIV como uma indicação para um exame cardíaco detalhado, mas apenas as diretrizes da AHA incluem FIV ou ICSI entre as indicações maternas para ecocardiografia fetal com recomendação classe/nível de evidência de IIa/A, estimando um risco absoluto de 1,1% – 3,3% entre os nascidos vivos (DONOFRIO et al., 2014; GALDINI et al., 2021).

### **RISCO DE CC EM FETOS, LACTENTES E CRIANÇAS CONCEBIDOS POR TRA**

Estudos anteriores a este sugeriram que o risco de CC em gestações únicas é levemente maior nos grupos FIV/ICSI em comparação com o grupo de CE (DAVIES et al., 2012; GALDINI et al., 2021; GIORGIONE et al., 2018; HANSEN et al., 2005). Tal conclusão é compatível com os resultados atuais do presente estudo, onde também restou demonstrado um risco aumentado para CC no mesmo grupo, porém pouco significativo (0,7% - 2,1%) (BONDUELLE et al., 2004; GALDINI et al., 2021; MOZAFARI KERMANI et al., 2018; TARARBIT et al., 2011; WEN et al., 2012).

Nesse contexto, um estudo realizado em 2015 referiu que a prevalência de prematuridade, baixo peso ao nascer e pré-eclâmpsia aumentam significativamente com o uso das técnicas de TRA, o que é, em si, um fator de risco para aumento da morbimortalidade cardiovascular e está em consonância com os achados desta revisão sistemática (GALDINI et al., 2021; SCHERRER et al., 2015).

Um risco maior de CC nas TRA tem sido associado a condições crônicas maternas, como parto prematuro na idade gestacional de 37 semanas, idade materna de 40 anos, diabetes mellitus, hipertensão, DCC e tabagismo no primeiro trimestre (ALVERSON et al., 2011; LIU et al., 2013; TARARBIT et al., 2011). Foi comparado por Iwashima (2016) mães sem complicações e mães com condições médicas crônicas específicas nos grupos TRA e CE e, ao calcular a prevalência de CC, não foram encontradas diferenças significativas.

Vários trabalhos têm confirmado a associação entre distúrbios epigenéticos e TRA, sugerindo que a desregulação epigenética causada pela TRA pode afetar os níveis

de expressão de genes envolvidos na regulação cardiovascular e vias regulatórias, aumentando o risco de CC na população concebida por TRA (CELERMAJER, 2012; DE RYCKE; LIEBAERS; VAN STEIRTEGHEM, 2002).

### **RISCO DE CC DE ACORDO COM O TIPO DE TRA (FIV/ICSI)**

Estudos prévios relataram que o risco de CC varia de acordo com o método de TRA e o tipo de CC (DAVIES et al., 2012; GALDINI et al., 2021). A ICSI é costumeiramente mais associada ao risco de CC, sendo especificamente relacionada à ocorrência de TF (LIE et al., 2005; TARARBIT et al., 2013).

Por outro lado, trabalhos anteriores concluíram que, apesar do risco ligeiramente aumentado de CC em crianças concebidas após FIV/ICSI, a diferença entre os dois métodos não é significativa (HANSEN et al., 2005; NYGREN et al., 2007).

Nesse mesmo sentido, o presente estudo indicou que o método de fertilização escolhido de forma única não tem um efeito significativo no risco de desenvolvimento de CC.

### **TIPO DE CC MAIS FREQUENTE ENTRE AS TRA**

Como já citado anteriormente, os tipos de CCs mais frequentemente encontradas neste trabalho foram a TF, DCS e a PCA. Esta questão permanece controversa, sendo consistente com os resultados relatados por Giorgione et al. (2018) e parcialmente divergente de Tararbit et al. (2011).

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo demonstrou que fetos, lactentes e crianças únicas concebidas por FIV/ICSI têm ligeiramente mais risco de cardiopatia congênita do que aquelas concebidas naturalmente (0,7%-2,1%). Nesse sentido, observou-se uma frequência aumentada de CC após TRA com um espectro heterogêneo de anomalias cardíacas, principalmente defeitos maiores, sendo os mais frequentes a TF, DCS e PCA. Este maior risco de CC não variou de acordo com o método de TRA.

Esses dados quantitativos necessitam ser avaliados no futuro com cautela através de novos estudos, onde possam ocorrer ajustes para fatores de confusão e análise para a possibilidade de viés de seleção relacionado a diferentes abordagens de

pacientes que fizeram uso de TRA e CE, bem como para outros tipos de TRA não abordados neste estudo.

## REFERÊNCIAS

- ALVERSON, C. J.; STRICKLAND, M. J.; GILBOA, S. M.; CORREA, A. Tabagismo materno e defeitos cardíacos congênitos no Estudo Infantil de Baltimore-Washington. **Pediatrics**, v. 127, p. e647–e653, 2011.
- BAHTIYAR, M. O. et al. Is the rate of congenital heart defects detected by fetal echocardiography among pregnancies conceived by in vitro fertilization really increased?: a case-historical control study. **J Ultrasound Med**, v. 29, n. 6, p. 917-922, 2010.
- BONDUELLE, M. et al. Medical follow-up study of 5-year-old ICSI children. **Reprod Biomed Online**, v. 9, n. 1, p. 91-101, jul. 2004. doi: 10.1016/s1472-6483(10)62116-5. PMID: 15257828.
- CELERMAJER, D. S. Manipulating nature: might there be a cardiovascular price to pay for the miracle of assisted conception? **Am Heart Assoc**, v. 125, n. 15, p. 1832–1834, 2012.
- CORCHIA, C. et al. Mortality and major morbidities in very preterm infants born from assisted conception or naturally conceived: results of the area-based ACTION study. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 14, p. 307, 5 set. 2014. doi: 10.1186/1471-2393-14-307. PMID: 25193062; PMCID: PMC4177255.
- DAVIES, M. J. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. **N Engl J Med**, v. 366, n. 19, p. 1803-1813, 10 maio 2012.
- DE FREITAS, M.; SIQUEIRA, A. A. F.; SEGRE, C. A. M. Avanços em reprodução assistida. **Journal of Human Growth and Development**, v. 18, n. 1, p. 93-97, 2008.
- DE LUCA CANTO, G. et al. Revisões Sistemáticas da Literatura: Guia Prático. Curitiba: Brazil Publishing, 2020.
- DE RYCKE, M.; LIEBAERS, I.; VAN STEIRTEGHEM, A. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: risk analysis and epigenetic. **Hum Reprod**, v. 17, n. 10, p. 2487-2494, out. 2002.
- DONOFRIO, M. T. et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 129, n. 21, p. 2183-2242, 2014.
- GALDINI, A. et al. Prevalence of congenital heart defects in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: a cohort study. **J Clin Med**, v. 10, n. 22, p. 5363, 18 nov. 2021.
- GIORGIONE, V. et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v. 51, n. 1, p. 33-42, jan. 2018.
- HANSEN, M. et al. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic

- review. **Hum Reprod**, v. 20, n. 2, p. 328–338, fev. 2005.
- IGE, O. O. et al. Study of congenital heart defects among neonates in Jos, Nigeria: prevalence and spectrum. **Cardiovascular Journal of Africa**, v. 32, n. 1, p. 21-27, 2021.
- IWASHIMA, S.; ISHIKAWA, T.; ITOH, H. Reproductive technologies and the risk of congenital heart defects. **Hum Fertil (Camb)**, v. 20, n. 1, p. 14-21, abr. 2017. doi: 10.1080/14647273.2016.1254352.
- JENKINS, K. J. et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. **Circulation**, v. 115, n. 23, p. 2995-3014, 2007.
- JUNIOR, L.; FILHO, O.; MARQUES, K.; ALVES, P. Reprodução humana assistida: uma revisão sistemática sobre os métodos utilizados e fatores associados ao sucesso e fracasso da inseminação artificial e fertilidade in vitro. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, p. 106682-106693, 2021.
- KLEMETTI, R. et al. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. **Fertil Steril**, v. 84, n. 5, p. 1300–1307, 2005.
- KOIVUROVA, S. et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. **Hum Reprod**, v. 17, n. 5, p. 1391-1398, 2002.
- KURINCZUK, J. J.; BOWER, C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection: an alternative interpretation. **BMJ**, v. 315, n. 7118, p. 1260–1265, 1997.
- LIE, R. T. et al. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. **International Journal of Epidemiology**, v. 34, n. 3, p. 696-701, 2005.
- LIU, S. et al. Associação entre condições crônicas maternas e defeitos cardíacos congênitos: um estudo de coorte de base populacional. **Circulation**, v. 128, p. 583–589, 2013.
- MIRANDA, D. O. R. de. Fertilização in vitro: legislação brasileira e estrangeira. 2022.
- MOZAFARI KERMANI, R. et al. Congenital malformations in singleton infants conceived by assisted reproductive technologies and singleton infants by natural conception in Tehran, Iran. **Int J Fertil Steril**, v. 11, n. 4, p. 304-308, jan. 2018.
- NIEDERBERGER, C. et al. Forty years of IVF. **Fertil Steril**, v. 110, n. 2, p. 185-324.e5, 2018.
- NYGREN, K. G. et al. Population-based Swedish studies of outcomes after in vitro fertilisation. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 86, n. 7, p. 774-782, 2007.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Folha Informativa Sobre Doenças Cardiovasculares.

Genebra: OMS, 2021. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acesso em: 21 maio 2023.

PIERPONT, M. E. et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. **Circulation**, v. 115, n. 23, p. 3015-3038, 2007.

PINTO, V. C. et al. Epidemiologia da cardiopatia congênita no Brasil. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, v. 30, n. 2, p. 219-224, 2015.

REEFHUIS, J. et al.; National Birth Defects Prevention Study. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. **Hum Reprod**, v. 24, n. 2, p. 360–366, 2009.

RIMM, A. A. et al. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. **J Assist Reprod Genet**, v. 21, n. 12, p. 437–443, 2004.

RIMOLDI, S. F. et al. Vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies: underlying mechanisms and future implications. **Swiss Medical Weekly**, v. 144, p. w13973, 2014.

SCHERRER, U. et al. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. **Eur Heart J**, v. 36, n. 25, p. 1583–1589, 2015.

TALEBI, T. et al. The association between in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection treatment and the risk of congenital heart defects. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 35, n. 25, p. 7471-7485, dez. 2022.

TANNER, K.; SABRINE, N.; WREN, C. Mal formações cardiovasculares em prematuros. **Pediatria**, v. 116, p. e833–e838, 2005.

TARARBIT, K. et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: a population-based evaluation. **Eur Heart J**, v. 32, n. 4, p. 500-508, fev. 2011.

TARARBIT, K. et al. The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. **Hum Reprod**, v. 28, p. 367–374, 2013.

VRIJHEID, M. et al. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. **Arch Dis Child**, v. 82, n. 5, p. 349-352, maio 2000.

WEN, J. et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. **Fertil Steril**, v. 97, n. 6, p. 1331–1337, 2012.