

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO - FEVASF INSTITUIÇÃO
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE – ESMA
CURSO DE BIOMEDICINA
ANA GABRIELA FILIPE RAMOS VALENTE

INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL: técnicas utilizadas e seu contexto atual no Brasil

Iguatama

2023

ANA GABRIELA FILIPE RAMOS VALENTE

INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL: técnicas utilizadas e seu contexto atual no Brasil

Trabalho de conclusão de curso II
apresentado ao curso de Bacharel em
Biomedicina da Faculdade Iguatama –
FEVASF, como requisito para a obtenção
do título de bacharel em nome do curso.
Orientadora: Prof^a. MSc. Mariana Teixeira
de Faria

Iguatama
2023

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central “Alto São Francisco”

V154i Valente, Ana Gabriela Ramos.

Inseminação artificial: / Ana Gabriela Ramos Valente. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2023.

32 f.

Orientador: Prof. Ma. Mariana Teixeira de Faria.

Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2023.

1. Reprodução assistida. 2. Infertilidade. 3. FIV. 4. Biomedicina. I. Título.

CDU 618:612.6

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária
Letícia Helena Melo- CRB6-2953

ANA GABRIELA FILIPE RAMOS VALENTE

INSEMINAÇÃO ARTIFICIAL: técnicas utilizadas e seu contexto atual no Brasil

Trabalho de conclusão de curso II apresentado ao curso de Bacharel em Biomedicina da Faculdade Iguatama – FEVASF, como requisito para a obtenção do título de bacharel em nome do curso.
Orientadora: Prof^a. MSc. Mariana Teixeira de Faria.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Ma. Mariana Teixeira de Faria
Orientadora

Prof^a. Rayane Gabriela Pedrosa
Examinadora

Prof. Me. João Arthur de Carvalho
Examinador

Iguatama, 18 de dezembro de 2023.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, pela oportunidade de cumprir uma nova etapa em minha vida.

Aos meus pais, pelo apoio e carinho incondicional, e por dar-me força necessária em todos os momentos difíceis.

À minha orientadora Mariana Teixeira de Faria, pela disponibilidade, amizade e contribuição ímpar, que me possibilitou chegar até aqui.

Aos mestres com quem tive a honra que conviver durante todo o curso e que contribuíram para minha formação.

À FEVASF, onde tive a oportunidade de dar um importante rumo ao meu crescimento profissional. Aos colegas de turma, pela ajuda, companheirismo e aos bons momentos.

A todas as pessoas que participaram, contribuindo por mais essa conquista, fica aqui o meu MUITO OBRIGADA!

RESUMO

A fertilização *in vitro*, um procedimento em que a manipulação farmacológica e tecnológica é utilizada para promover a gravidez, oferece ajuda aos casais inférteis, contornando a seleção ao nível mais fundamental. A fertilidade é, claramente, um dos principais impulsionadores da promoção da aptidão física em todas as formas de reprodução sexual da vida, e a fertilização e a gravidez são processos evolutivos fundamentais que envolvem uma série de mecanismos de rastreamento pré e pós-zigóticos. O estudo teve como objetivo analisar a evolução das técnicas utilizadas para inseminação artificial. Para tanto, foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema, possibilitando, dessa forma, promover uma discussão acerca dos aspectos da reprodução assistida num contexto evolutivo. A revisão da literatura sobre o desenvolvimento da reprodução assistida mostrou explicitamente que esse processo é excepcionalmente longo e complexo, o que exigiu trabalho árduo, abordagens interdisciplinares e cooperação de muitos especialistas de diferentes áreas. Os dados apresentados neste artigo representam os momentos mais importantes no desenvolvimento das tecnologias de reprodução assistida, desde o seu início até as conquistas modernas. A importância do desenvolvimento das tecnologias reprodutivas pode ser melhor ilustrada pela informação de que esse método ajudou mais de cinco milhões de bebês a serem concebidos e trazidos para este mundo, e é muito provável que este número aumente. Muitos casais tiveram a oportunidade, com esse método, de se realizarem como pais, o que classifica a reprodução assistida como uma das conquistas mais valiosas da medicina.

Palavras chave: Reprodução assistida. Infertilidade. FIV. Biomedicina.

ABSTRACT

In vitro fertilization, a procedure in which pharmacological and technological manipulation is used to promote pregnancy, offers help to infertile couples, bypassing selection at the most fundamental level. Fertility is clearly one of the main factors promoting physical fitness across all forms of sexual reproduction in life, and fertilization and pregnancy are fundamental evolutionary processes that involve a series of pre- and postzygotic screening mechanisms. The study aimed to analyze the evolution of techniques used for artificial insemination. To this end, a review of the literature on the topic was carried out, thus making it possible to promote a discussion about the aspects of assisted reproduction in an evolutionary context. The literature review on the development of assisted reproduction explicitly showed that this process is exceptionally long and complex, which required hard work, interdisciplinary approaches and cooperation from many experts from different fields. The data presented in this article represent the most important moments in the development of assisted reproductive technologies, from their beginnings to their current achievement. The importance of developing reproductive technologies can be best illustrated by the information that this method has helped more than five million babies to be conceived and brought into this world and it is very likely that this number will increase. Many couples have had the opportunity, with this method, to fulfill themselves as parents, which classifies assisted reproduction as one of the most valuable achievements in medicine.

Keywords: Assisted reproduction. Infertility. IVF. Biomedicine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ART - Assisted Reproductive Technologies

CDC - Center for Disease Control

FIV-TE - Fertilização In Vitro com Transferência de Embriões

IA – Inseminação artificial

ICSI - Injeção intracitoplasmática

OMS – Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	Objetivos	10
1.1.2	Objetivo geral	10
1.1.2	Objetivos específicos	10
1.2	Justificativa	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1	Indicações e contraindicações	13
2.2	A técnica da fertilização <i>in vitro</i>	13
2.3	Fecundação	15
2.4	Maturação <i>In Vitro</i>	16
2.5	Transferência de embriões	18
2.6	Complicações pré-natal e neonatais	19
3	METODOLOGIA	21
4	RESULTADO E DISCUSSÃO	22
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Desde meados da década de 1970, a idade da maternidade passou a aumentar, em grande parte dos países desenvolvidos, fazendo com a idade média na qual as mulheres tivessem seu primeiro filho, fosse em torno de 31 anos. Na atualidade, é possível observar que esta é uma tendência cada vez mais comum em um mundo globalizado, onde as mulheres têm adiado cada vez mais a maternidade e, ao mesmo tempo, reduzido o número de filhos (PITA, 2021).

Muitos são os motivos que influenciaram a modificação do padrão reprodutivo, como a incorporação da mulher na vida profissional ou o acesso ao ensino superior, sendo cada vez mais comum que as mulheres queiram ter filhos depois dos 35 ou até 40 anos. Além disso, o mundo tem enfrentado importantes mudanças culturais, sociais e econômicas, e, na sociedade atual, a estabilidade econômica ou a consolidação de uma carreira profissional tem prioridade sobre a formação de uma família (LUNA, 2015).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) (2022) define infertilidade como a incapacidade de engravidar após 12 meses ou mais de relação sexual sem contracepção. As causas dos problemas reprodutivos são multifatoriais, embora sejam divididas principalmente em fatores femininos, masculinos e mistos ou idiopáticos. Alguns dos principais fatores que causam a esterilidade estão relacionados à idade, pois, nas mulheres, a partir dos 28 anos, a capacidade reprodutiva tende a diminuir consideravelmente.

Por outro lado, Pita (2021) destaca que a capacidade reprodutiva das pessoas está intimamente relacionada aos seus comportamentos e estilos de vida, alimentação, presença de certas doenças, como obesidade, consumo de substâncias tóxicas, estresse, alterações emocionais ou exposição a diferentes substâncias, estes são alguns dos fatores que também são importantes na saúde reprodutiva.

Estima-se que entre 15-20% dos casais em idade reprodutiva tenham problemas de infertilidade. O que significa que cerca de 1 em cada 4 casais terá problemas para conceber um filho. Devido a estas taxas de infertilidade, cada vez mais casais necessitam de Técnicas de Reprodução Assistida, embora apenas 56% solicitem ajuda e apenas 22% recebam assistência médica, o acesso a tratamentos reprodutivos depende prioritariamente da condição econômica dos candidatos aos tratamentos de inseminação artificial (BAHAMONDES; MAKUCH, 2012).

As Técnicas de Reprodução Assistida são um conjunto de procedimentos realizados para conseguir a gravidez quando esta não é possível naturalmente. Desde então, inúmeros avanços ocorreram nesse campo, como o congelamento e descongelamento de oócitos humanos, a aplicação da Fertilização In Vitro com Transferência de Embriões (FIV-TE) em 1986, ou a revolução provocada pelo surgimento da injeção intracitoplasmática (ICSI) (SULLIVAN *et al.*, 2013).

Atualmente, as técnicas mais utilizadas são a Inseminação Artificial (IA) e a Fertilização In Vitro com Transferência de Embriões (FIV-TE). A taxa de sucesso dessas técnicas depende principalmente da idade da mulher, da história pessoal das pacientes em termos de estilo de vida e estado nutricional, do tipo de infertilidade que sofrem e do tipo de técnica utilizada. Tendo em conta este último, verifica-se que cada técnica tem diferentes taxas de sucesso, e de especial interesse a inseminação artificial, que possui cerca de 14% e entre 20-30% para os processos de fertilização *in vitro* (KOCOURKOVA *et al.*, 2014).

Diante das evoluções dos processos de inseminação artificial, este estudo teve como objetivo realizar, por meio de uma revisão da literatura, uma discussão acerca das técnicas utilizadas e seu contexto atual no Brasil, de modo a permitir uma discussão sobre o tema.

1.1 Objetivos

1.1.2 Objetivo geral

O objetivo geral da pesquisa é analisar a evolução das técnicas utilizadas para inseminação artificial.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Apresentar o contexto histórico da reprodução humana assistida;
- b) Identificar os avanços e obstáculos na reprodução assistida;
- c) Discutir a importância da reprodução assistida na sociedade.

1.2 Justificativa

Desde a primeira introdução da contracepção hormonal, o planejamento familiar e a procriação tornaram-se cada vez mais medicalizados. A rápida disseminação da tecnologia de reprodução assistida faz parte desse desenvolvimento natural da sociedade moderna (KOCOURKOVA *et al.*, 2014).

À medida que os protocolos de estimulação ovariana atingiram níveis mais elevados de eficácia e à medida que a composição dos meios de cultura utilizados para o desenvolvimento embrionário em laboratório se tornou mais elaborada, a taxa de implantação dos embriões transferidos tem melhorado constantemente levando a taxas mais altas de gravidez, mas também resultando em um risco maior de partos múltiplos. Partos de múltiplos, incluindo aqueles com gêmeos, muitas vezes ocorrem prematuramente, causando significativa morbidade e mortalidade materna e neonatal (SULLIVAN *et al.*, 2013).

Sob essa perspectiva, Luna (2015), destacou que uma melhor avaliação do potencial de desenvolvimento dos embriões, junto a protocolos eficientes de congelamento, levou ao desenvolvimento de técnicas de seleção e transferência de um único embrião por ciclo de tratamento em um número crescente de países. Essa estratégia tem se mostrado muito eficaz na prevenção de partos múltiplos sem comprometer as taxas gerais de gravidez.

Dessa forma, este estudo tem como justificativa a necessidade iminente de um debate sobre o futuro papel da medicina reprodutiva moderna e de suas potencialidades e limitações no âmbito da pesquisa acadêmica e no contexto da atuação dos diversos profissionais de saúde. Assim, essa discussão deve centrar-se não só nos riscos da inseminação artificial, mas também nas suas oportunidades.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A ideia de que a fecundação pode ocorrer sem o coito desperta interesse desde a antiguidade. No século II d.C., foi registrada uma discussão hipotética a respeito de uma mulher que havia sido inseminada por sêmen previamente depositado na água do banho em que se banhava. Em 1322, um árabe usou inseminação artificial com cavalos. Um chumaço de lã foi introduzido na vagina de uma égua e deixado durante a noite, e, depois, segurado sobre as narinas de um garanhão. Com este estímulo o garanhão ejaculava em um pano mantido em prontidão. O material ejaculado foi, então, introduzido na vagina de uma égua, que pariu após o período de tempo apropriado (MOURA; SOUZA; SCHEFFER, 2009).

Badalotti (2010) destaca que, durante os anos 1700, casos isolados de inseminação artificial humana foram relatados, quase sempre usando o sêmen do marido. Nos Estados Unidos, a inseminação artificial humana usando sêmen de doador foi praticada pela primeira vez pelo Dr. Robert L Dickinson, em 1890. Seu trabalho foi feito inicialmente em segredo, embora posteriormente ele tenha feito muitos para treinar outros na técnica e ganhar aceitação pública do procedimento.

Moura, Souza e Scheffer (2009) citaram que as tecnologias reprodutivas assistidas (ART), pela definição do *American Center for Disease Control* (CDC), são quaisquer tratamentos relacionados à fertilidade nos quais ovos ou embriões são manipulados. Procedimentos em que apenas espermatozóides são manipulados, como inseminações intrauterinas, não são considerados sob essa definição. Além disso, procedimentos nos quais a estimulação ovariana é realizada sem um plano de recuperação de óvulos também são excluídos da definição.

De acordo com Freitas, Siqueira e Segre (2008), o primeiro tratamento de fertilização *in vitro* (FIV) bem sucedido em humanos foi realizado, em 1978, na Inglaterra – uma mulher tinha um ciclo menstrual não estimulado, e os médicos realizaram uma recuperação laparoscópica de um único ovócito do ovário. O oócito foi, então, fertilizado *in vitro* e, posteriormente, transferido como um embrião para o útero. Desde então, a tecnologia de FIV desenvolveu e expandiu-se no acesso em todo o mundo.

2.1 Indicações e contraindicações

As tecnologias reprodutivas assistidas são mais frequentemente realizadas secundárias à infertilidade. Em pacientes com infertilidade fator tubal, a FIV contorna diretamente os tubos de falópio. Outras etiologias de infertilidade nas quais a FIV é empregada incluem infertilidade de fator masculino, diminuição da reserva ovariana, insuficiência ovariana (com óvulos doados), disfunção ovulatória e infertilidade inexplicável (BADALOTTI, 2010). Em pacientes para os quais a gravidez é relativamente contraindicada (discutida a seguir) ou com infertilidade de fator uterino, a FIV pode ser usada com um portador gestacional.

A FIV também é usada fora das configurações de infertilidade. Pode ser usada em pacientes que desejam testes genéticos pré-implantação antes da concepção (como aqueles conhecidos como portadores de determinadas doenças genéticas), preservação da fertilidade, como antes da terapia gonadotóxica, ou em pacientes que desejam retardar a gravidez. Essas mulheres podem optar por congelar seus óvulos ou embriões se estiverem em uma relação estável (RAMIREZ-GALVEZ, 2003).

Antes do início da TARV, os riscos maternos das técnicas de TARV e da própria gravidez são discutidos com a paciente. Certas condições maternas, particularmente as condições cardiopulmonares, como hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca, são condições relativamente contraindicadas para a gravidez. O aconselhamento e avaliação preconcepção para triagem para tais condições devem ser realizados. Mesmo nesses pacientes, podem ser utilizadas opções de portador gestacional (COSTA, 2008).

2.2 A técnica da fertilização *in vitro*

A fertilização *in vitro* é a tecnologia reprodutiva assistida mais utilizada. Envolve a coleta de oócitos do ovário, seguido de fertilização *in vitro*, e é completada com a transferência do embrião resultante para um útero. Envolve várias etapas descritas, a seguir, incluindo estimulação ovariana controlada, recuperação de oócitos, fertilização, cultura de embriões e transferência de embriões. Além disso, testes genéticos de pré-implantação e injeção intracitoplasmática de espermatozoides também podem ser incluídos no processo. A criopreservação com vitrificação é, então, usada

para congelar embriões em excesso ou para preservação da fertilidade de ovos ou embriões (RAMIREZ-GALVEZ, 2003).

Os primeiros casos de FIV utilizaram um ciclo menstrual natural em que um único ovócito foi recuperado. O ciclo natural de FIV ainda está na prática. No entanto, a estimulação controlada dos ovários é agora mais comumente realizada para maximizar o número de oócitos ganhos por ciclo. Este último também oferece uma chance muito maior de sucesso na gravidez (KUSHNIR, 2016).

De acordo com Zang *et al.* (2014), existem múltiplos agentes e regimes para estimulação ovariana controlada. Moduladores seletivos de receptores de estrogênio (SERM) como citrato de clomifeno e tamoxifeno são um desses caminhos para isso. Os benefícios dos protocolos mínimos de estimulação ("mini-FIV") utilizando sêmens incluem um risco reduzido de síndrome de hiperestimulação ovariana e gestação multifetal. No entanto, também resulta em uma menor taxa de natalidade viva (49% versus 63% de taxa de natalidade entre mini-FIV e FIV convencional, respectivamente).

A injeção de gonadotropinas exógenas, como hormônio estimulante do folículo (FSH) e hormônio luteinizador (LH), é frequentemente usada para estimulação controlada. Maximiza o número de folículos em desenvolvimento durante um único ciclo. Os seguintes protocolos de gonadotropina são mais populares, atualmente (ALFANO, 2016).

Alfano (2016) destaca que os ciclos antagonistas de gonadotropina (GnRH) os ciclos antagonistas - Medicamentos mistos de gonadotropina são usados através de dois tipos de injeção, um com atividade FSH (Recombinante FSH) e outro que tem atividade FSH e LH. A onda prematura de LH é protegida de ocorrer por um antagonista do GnRH. Esses ciclos podem ser iniciados com meses após os parâmetros normais da linha de base serem confirmados com ultrassom e níveis hormonais normais de FSH e níveis de estradiol. Em muitas ocasiões, o ciclo começa após o pré-tratamento com contraceptivos orais por 2-4 semanas.

Ciclos Agonistas GnRH- gonadotropinas mistas também são usadas através de dois tipos de injeção, um com atividade FSH (Recombinante FSH) e outro com atividade FSH e LH. A onda prematura de LH é protegida de ocorrer por um agonista GnRH. O agonista GnRH é iniciado na fase luteal do ciclo antes do início das gonadotropinas. Quando as gonadotrofinas são iniciadas, a dose do agonista GnRH é normalmente reduzida pela metade até que um gatilho seja dado para a maturação

final antes da recuperação do óvulo. O pré-tratamento com contraceptivos orais também pode ser usado nesses ciclos (RAMIREZ-GALVEZ, 2003).

O monitoramento do ultrassom transvaginal é utilizado para acompanhar o número e o crescimento dos folículos. Testes de laboratório de soro também são realizados, medindo mais frequentemente os níveis de estradiol (E2) para rastrear a resposta ovariana. Uma vez que os folículos ovarianos são maduros (tipicamente quando 2-3 folículos atingem 18mm de tamanho), a maturação final é artificialmente desencadeada através de gonadotropina coriônica exógena humana (hCG) ou com uma administração agonista GnRH.

2.3 Fecundação

A fertilização ocorre *in vitro* misturando oócitos obtidos da recuperação com espermatozoides em um meio de cultura. Os espermatozoides são obtidos através de uma amostra de ejaculação ou recuperação cirúrgica em casos de azoospermia obstrutiva e isolados por meio de centrifugação de densidade e lavagem em meios culturais. Para pacientes com histórico de falha de fertilização ou com infertilidade de fator masculino, a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) é considerada como tendo sido demonstrada para melhorar as taxas de fertilização (FRANCO *et al.*, 2008). O ICSI usa um único espermatozoide que é injetado diretamente no citoplasma do oócito. Embriologistas escolhem espermatozoides para ICSI utilizando parâmetros morfológicos.

Os embriões são incubados para uma transferência do dia 3 (estágio de decote) ou do dia 5 (estágio blastocisto). As transferências do dia 5 são mais comuns e têm maior chance de sucesso. A avaliação do aparecimento de embriões é mais preditiva de sucesso no dia 5 no estágio blastocisto do que no dia 2 ou 3 no estágio de decote em que os embriões são apenas 4 ou 8 células, respectivamente (GLUJOVSKY *et al.*, 2016).

O teste genético pré-implantação é comumente realizado em conjunto com a FIV. Refere-se a vários ensaios genéticos realizados em embriões antes da transferência para identificar possíveis distúrbios genéticos. Por exemplo, testes genéticos de pré-implantação para exames de aneuploidia (PGT-A) para anormalidades cromossômicas inteiras, enquanto testes genéticos de pré-

implantação para doenças monogênicas (PGT-M) para distúrbios de um único gene em pacientes de alto risco (BREZINA; ANCHAN; KEARNS, 2016).

De acordo com Franco *et al.* (2008), o PgT pode ser realizado com corpos polares ou um blastômero isolado de um embrião em estágio de decote, geralmente a partir de um embrião do dia 3. Também pode ser realizada a partir de uma amostra de células do *trophectoderm* de um embrião em estágio de blastocisto. O benefício de uma amostra de *trophectoderm* é evitar biópsia da massa de células internas que dá origem ao feto. No entanto, no caso do mosaico, pode não representar a constituição do tecido fetal. Há também a possibilidade de resultados falso-positivos.

Secundário aos dados mistos e limitados, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (2018), atualmente, não recomenda a favor ou contra o uso universal do PGT-A. No entanto, reconhece potenciais benefícios e a consequente diminuição nas gestações multigestação.

Embora o PGT seja usado de forma clássica para seleção contra aneuploidias e distúrbios genéticos, ele pode ser usado em caminhos mais eticamente controversos, como na seleção sexual. Além disso, indivíduos de comunidades específicas, como a comunidade anã e surda, têm sido denunciados a solicitar seleção para nanismo ou surdez genética. Recomenda-se um modelo de tomada de decisão compartilhada nessas circunstâncias (DINIZ; COSTA, 2006).

2.4 Maturação *In Vitro*

De acordo com Alfano (2014), a maturação *in vitro* (MIV) é uma alteração da FIV tradicional que pode ser usada em pacientes selecionados, como aqueles em risco de síndrome de hiperestimulação ovariana ou mulheres com cânceres sensíveis ao estrogênio que requerem tratamento gonadotóxico sensível ao tempo.

O processo de MIV consiste na incubação de ovócitos imaturos por um período de tempo que, geralmente, varia de 24 a 48 horas e em meio de cultura com condições controladas. Assim, a principal diferença em relação aos ciclos convencionais de FIV é que nos casos de MIV o paciente não recebe ou recebe em doses muito baixas do tratamento hormonal prévio. Portanto, a MIV não requer estimulação ovariana, ao contrário dos ciclos usuais de FIV (VARGAS TOMINAGA *et al.*, 2012).

Essa é uma das principais vantagens da MIV, pois minimiza o risco de síndrome de hiperestimulação ovariana que pode ocorrer como resultado da estimulação ovariana. Portanto, Souza (2022), destacou algumas das situações em que a IVM seria indicada são as seguintes:

- Mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) ou ovários policísticos - a MIV é ajustada como tratamento de reprodução assistida para SOP, uma vez que essas pacientes têm uma grande contagem de folículos (as estruturas onde os óvulos estão localizados no ovário) e um risco maior de hiperestimulação ovariana com a FIV convencional.
- Pacientes em risco de hiperestimulação ovariana ou que desejam evitar a estimulação ovariana para reduzir o desconforto e os custos associados à medicação.
- Preservação da fertilidade - a IVM é uma alternativa para pacientes que não podem se submeter à estimulação ovariana porque têm um tumor hormônio-dependente ou porque não devem atrasar o início do tratamento do câncer. No caso da estimulação ovariana, a MIV de ovócitos imaturos pode aumentar o número de ovócitos disponíveis para preservação. Além disso, a MIV também pode ser realizada em conjunto com a preservação do tecido ovariano.
- Pacientes com baixa resposta - nessas pacientes, é comum o cancelamento do ciclo de FIV convencional, com estimulação ovariana, devido à baixa resposta, mas a obtenção de ovócitos imaturos e sua MIV pode ser uma alternativa ao cancelamento.

Outra opção para pacientes com baixa resposta é realizar uma MIV de "resgate". Nesse caso, o ciclo começa com a estimulação ovariana de um tratamento de fertilização *in vitro* convencional. Todos os óvulos são coletados por punção folicular e a MIV de ovócitos imaturos é realizada para "resgatá-los". O objetivo é adicioná-los aos ovócitos obtidos já em estado maduro, para aumentar as chances de gestação dessas pacientes (SOUZA, 2022).

Alves e Oliveira (2014) destacaram que na MIV, folículos imaturos são coletados com minimização à não exposição à estimulação hormonal durante a vesícula germinal ao estágio metafásico II. Normalmente, um curso curto de administração FSH é realizado, com ou sem administração hCG para *priming* folicular.

A recuperação e a cultura precisam ser modificadas para obter e amadurecer os oócitos imaturos antes da fertilização. Os candidatos ao MIV são novamente aqueles que têm uma contraindicação relativa à FIV, e os pacientes devem ser aconselhados que a taxa de realização para o estágio blastocisto é menor com MIV. Provavelmente, as taxas de gravidez são mais baixas com esse método também.

2.5 Transferência de embriões

A Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) desenvolveu um protocolo padronizado para transferência de embriões com base em uma força-tarefa que avaliou as respostas da pesquisa sobre práticas individuais entre os diretores médicos da *Society for Assisted Reproductive Technology* (SART, 2017). O impulso para o desenvolvimento de uma diretriz de prática padronizada baseou-se em evidências de treinamento limitado na transferência de embriões em bolsas de estudo e resultados variados de FIV com base no provedor que realiza a transferência.

A diretriz do protocolo, com base no levantamento e nas evidências existentes, é a seguinte:

- Deve-se preparar para a transferência de embriões revisando notas anteriores de simulação/transferência
- A preparação do paciente para o procedimento deve incluir analgésicos para o conforto do paciente. No entanto, os analgésicos não são mostrados para melhorar os resultados da gravidez.

O processo de controle de tempo é baseado em *checklist* para garantir a identificação adequada do paciente e do embrião, para tanto é necessária:

- Orientação transabdominal para visualizar a cavidade endometrial e anatomia pélvica, bem como para orientação de ultrassom da transferência
- Preparação padrão de esterilidade com lavagem das mãos e luvas estéreis
- Colocação do espécuro. A lavagem da vagina é recomendada com um cotonete ou gaze utilizando soro fisiológico ou mágica como solução de limpeza
- Remoção de muco do canal colo-endocervical cervical, com algumas evidências para melhora nas taxas clínicas de gravidez (MOINI et al., 2011).

Diniz e Costa (2006) ressaltam o uso de um cateter de transferência de embrião macio para passar pelo colo uterino para a cavidade endometrial. Dessa forma, a

transferência pode ocorrer diretamente na qual o cateter é carregado com os embriões antes da colocação do cateter, com uma transferência de ensaio seguida pela transferência real (cateter vazio é passado através do colo uterino antes de carregar o cateter com um embrião para transferência), ou a transferência de pós-carga. O cateter interno é, então, carregado com o embrião e substituído para a colocação do embrião no útero.

Deve-se colocar a ponta do cateter no terço superior ou médio da cavidade endometrial. Há algumas evidências de que essa posição melhora as taxas de gravidez (ALFANO, 2014).

Não há evidência de repouso após a transferência do embrião. Enquanto a grande maioria das transferências de embriões são realizadas dessa forma transvaginalmente, para pacientes com anomalias uterinas ou difícil acesso transcervical, a transferência intrafalopiana é uma possível técnica alternativa de transferência laparoscópica (ALVES; OLIVEIRA, 2014).

As diretrizes atuais da ASRM recomendam a transferência de embriões únicos em pacientes com prognóstico favorável, considerando um máximo de dois e três embriões blastocistos transferidos de uma só vez na faixa etária de 38 a 40 e 41 a 42 anos, respectivamente (FRANCO et al., 2008). Essas diretrizes são feitas para reduzir a gestação multifetal. Após a transferência do embrião, a fase lútea é tipicamente suportada com suplementação de progesterona e estrogênio para promover a implantação e a continuação da gravidez.

2.6 Complicações pré-natal e neonatais

A complicação mais comum da TARV é o risco de gravidez multifetal. Em 2009, 41,1% dos bebês concebidos via TARV eram de gestações multifetais (contra 3,5% dos bebês na população geral) (SUNDERAM et al., 2015). O esforço para reduzir a gestação multifetal através da redução do número de embriões transferidos de uma só vez resultou em uma redução significativa — em 2017, 73,6% dos bebês concebidos com TARV eram de gestações de singulares (SUNDERAM *et al.*, 2020).

Alves e Oliveira (2014) destacaram que gestações multifetais têm consequências maternas e fetais. As gestações têm maior probabilidade de serem complicadas por várias condições pré-natais, incluindo hiperêmese gravídica, diabetes gestacional e doenças hipertensivas da gravidez. As gestações multifetais

também têm piores desfechos fetais e neonatais do que as gestações de singulares, com aumento significativo no nascimento prematuro e aumento associado no risco de natimorto (cinco vezes) e morte neonatal (sete vezes).

Os provedores de FIV limitam as gestações multifetais por meio de regimes de estimulação de baixa dose, monitoramento hormonal e folículo durante ciclos estimulados e limitação do número de embriões transferidos por ciclo. Uma vez diagnosticada uma gestação multifetal, deve-se discutir o aconselhamento adequado sobre os riscos aumentados na gravidez e a opção de redução multifetal, quando apropriado, deve ser oferecida (SOUZA, 2014).

Além da gestação multifetal, as gestações de fertilização *in vitro singleton* também estão possivelmente associadas a vários riscos aumentados em comparação com gravidezes concebidas naturalmente. Esses riscos incluem mortalidade perinatal, parto prematuro, baixo peso ao nascer, cesariana, placenta previa, abrupta placentária e pré-eclâmpsia (DINIZ; COSTA, 2006). Esses possíveis riscos também devem ser discutidos no aconselhamento dos pacientes, mas com cautela, uma vez que a qualidade dos dados é limitada pelos projetos de estudo existentes. O rastreamento padronizado dos resultados das gravidezes de TARV para incluir esses desfechos melhoraria a qualidade das evidências a favor ou contra esses riscos potenciais de gravidez concebida por FIV (SHEVELL *et al.*, 2005).

Há também evidências limitadas de um baixo nível de aumento do risco de defeitos congênitos em pacientes submetidos à FIV, particularmente com ICSI, embora, novamente, a qualidade das evidências seja baixa. É razoável oferecer vigilância ultrassonográfica durante a gravidez concebida pela FIV, como com a ecocardiografia fetal (HANSEN *et al.*, 2013).

3 METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo desenvolvido a partir da revisão de literatura, apresentando caráter descritivo e não sistemático. A pesquisa bibliográfica foi realizada, no primeiro semestre de 2023, a busca foi realizada nas bases de dados Lilacs, BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), Periódicos da CAPES, Google Scholar e Scielo. Os descritores utilizados foram previamente consultados no DeCS (Descritores em Ciência da Saúde), como estratégia de procura. Foram utilizados os Operadores Booleanos “AND” para a combinação dos descritores, traduzido para os idiomas inglês e espanhol: Fertilização AND reprodução assistida AND inseminação artificial AND tecnologias.

Para inclusão dos artigos, a autora utilizou os respectivos critérios: inclusão de artigos cujos títulos tinham informações condizentes com a temática em estudo; posteriormente, foi feita a leitura dos resumos desses artigos, e excluídos aqueles que não possuíam relações com os objetivos propostos no estudo. Por fim, os artigos foram selecionados nesta segunda etapa, para serem lidos na íntegra, possibilitando selecionar aqueles que atendem aos pré-requisitos do presente estudo, o quais foram discutidos posteriormente.

Após selecionados, os estudos ainda passaram pelos critérios de inclusão e exclusão, assim, foi utilizado como critério de inclusão, artigos publicados no período compreendido entre 2005 a 2022, nos idiomas inglês, espanhol e português, com textos completos disponibilizados gratuitamente. Foram excluídos desta pesquisa artigos classificados como estudos de revisão ou que não tenham relação com o presente estudo.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

O surgimento da tecnologia de reprodução assistida (TRA) em humanos, há mais de 40 anos, tem sido uma importante ferramenta para a infertilidade. Algumas dessas TRA são fertilização *in vitro* (FIV), transferência de embriões, transferência intrafalopiana de gametas, transferência intrafalopiana de zigoto, transferência de embriões tubários, criopreservação de gametas e embriões, doação de ovócitos e embriões e barriga de aluguel gestacional. A inseminação assistida ou artificial com espermatozoides do parceiro da mulher ou de um doador de esperma não está incluída na TRA (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2009; SUN *et al.*, 2019). Os avanços tecnológicos e científicos na reprodução humana assistida têm possibilitado o tratamento da maioria dos casos de infertilidade.

A reprodução define o início do ciclo de vida humano e está sujeita à intensa seleção. Não só a seleção sexual, em relação à escolha de um parceiro, é uma barreira evolutiva crucial, mas também a seleção de gametas individuais para a fecundação, a implantação do blastocisto no endométrio e o desenvolvimento do embrião. Essas barreiras pré e pós-zigóticas são bem descritas na literatura sobre especiação (SEEHAUSEN *et al.*, 2014) e, em princípio, as mesmas barreiras se aplicam dentro de uma espécie.

Nessa perspectiva evolutiva, é interessante que nossa geração seja capaz de contornar essas barreiras evolutivas fundamentais. A reprodução assistida por FIV, e pela técnica mais avançada da ICSI, tornou-se um serviço consagrado na saúde moderna (KOVACS, 2014; KUPKA *et al.*, 2014). Na atualidade, é possível contabilizar um grande número de pessoas que em contextos naturais e históricos não teriam conseguido se reproduzir, porém, graças aos tratamentos que contornam especificamente a maioria dos obstáculos à reprodução, conceberam filhos. Talvez o mais significativo, como os gametas que são unidos *in vitro*, a fecundação não depende mais da relação sexual. Os embriões podem, em princípio, ser concebidos, armazenados, trocados e implantados em praticamente qualquer útero, e a reprodução é cada vez mais independente da idade, sexo, orientação sexual e outros aspectos do corpo humano (NOVAKOVIC *et al.*, 2019; ROSEBOOM; ERIKSSON, 2021).

Mudanças culturalmente induzidas no genoma humano não são uma novidade. Ao longo da história humana, a interação entre cultura e evolução tem sido acentuada.

Um exemplo é a resposta genética à seleção dietética, claramente ilustrada pela relação entre a expressão de lactase e o consumo de leite em populações humanas (TISHKOFF *et al.*, 2007). Da mesma forma, uma série de características relacionadas tanto ao metabolismo quanto a outros sistemas fisiológicos resultam da coevolução gene-cultura (SABETI *et al.*, 2006; LALAND *et al.*, 2010). Esses casos, frequentemente, implicam que características de um único gene foram persistente e repetidamente selecionadas por gerações consecutivas até a fixação na população.

É imprescindível ressaltar com base em estudos já realizados que as implicações evolutivas de pressões de seleção sistematicamente diferentes na FIV poderiam ser ainda mais influentes, já que a teoria evolutiva sublinha que a seleção funciona por meio do sucesso reprodutivo diferencial e não por intermédio da sobrevivência diferencial. Além disso, e talvez ao contrário da crença popular, os humanos modernos não estão isentos da evolução, como mostram estudos sobre populações humanas contemporâneas em que a idade de primeira reprodução e a pressão arterial sistólica foram dois dos traços influenciados pela evolução (BYARS *et al.*, 2010; MILOT *et al.*, 2011).

Embora esses estudos tenham sido feitos retrospectivamente e mostrem efeitos bastante pequenos de evolução em populações pré-FIV, a FIV poderia potencialmente produzir efeitos maiores mais rapidamente, pois influencia diretamente o sucesso reprodutivo. O cenário evolutivo mais extremo é uma subpopulação em que a reprodução é totalmente dependente da FIV. Embora tais cenários extremos sejam improváveis (MOLINARO, 2021), a herdabilidade dos chamados traços de aptidão, referindo-se a medidas complexas de fertilidade e mortalidade, também foi claramente documentada em populações humanas (KOSOVA *et al.*, 2010; CHI *et al.*, 2020).

Assim, existem características hereditárias que conferem graus variados de infertilidade ou subfertilidade. Parte dessa herdabilidade pode ser genética e ligada a doenças específicas que influenciam diretamente no processo de reprodução. Nas mulheres, dois exemplos primários incluem a endometriose, em que a cicatrização pode levar à oclusão das tubas uterinas, e a síndrome dos ovários policísticos, na qual a anovulação e o hiperandrogenismo são as duas características centrais. Ambas as condições têm um componente hereditário (VINK *et al.*, 2006). Os aspectos hereditários da subfertilidade masculina são geralmente pouco compreendidos. No entanto, para essa condição, também há indicações claras de um componente

hereditário. Como exemplo-chave, alguns casos de oligospermia estão relacionados a microdeleções no cromossomo Y e demonstraram ser propagados de pai para filho por meio da ICSI (SILBER, 2011; PALOMBA *et al.*, 2019).

Em geral, parece claro que a FIV facilita a propagação de características geneticamente hereditárias de casais subférteis, e suspeitamos que estudos em andamento com filhos de FIV mostrarão um risco aumentado de subfertilidade para esse grupo (CHI *et al.*, 2020). A forma como a subfertilidade é medida será importante nesses estudos. O tempo até a gravidez é aumentado em muitas das condições aqui descritas, mas o número de filhos ao longo de toda a carreira reprodutiva pode não ser afetado (LEVI SETTI *et al.*, 2016; FLEMING *et al.*, 2018).

Entre os principais tratamentos disponíveis nas clínicas de reprodução assistida no território brasileiro, a Tabela 1 mostra que os mais relatados foram injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (77/81 clínicas), inseminação artificial (77/81) e fertilização *in vitro* (73/81). A distribuição entre as regiões não apresenta diferenças significativas. Em sua distribuição, há predominância na região Sudeste. No caso do teste genético pré-implantacional (PGT), 84,0% das clínicas afirmam realizar trabalho colaborativo; caso contrário, a maioria dos clientes estava sendo encaminhada para a técnica em outro centro (MARCHIN *et al.*, 2020).

Tabela 1 - Principais tratamentos disponíveis de acordo com as regiões brasileiras

Região	Total	.AI	FIV	ICSI	PGD	Doação de ovócitos	Doação de embriões
NE	N	6	6	4	5	5	4
MW	N	5	5	5	5	4	4
SE	N	51	47	46	48	42	45
S	N	19	19	18	19	17	14
Total	N	81	77	73	77	68	59
	%	100.0	95.1	90.1	95.1	84.0	73.0

NE Nordeste, SE Sudeste, S Sul, MW Centro-Oeste.
Fonte: Marchin *et al.* (2020)

Conforme o SisEmbryo, produzido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2018), órgão responsável pelo fornecimento do registro mais preciso do

número de clínicas que realizam reprodução assistida no Brasil, são registradas informações apenas de clínicas que realizam procedimentos de alta complexidade, ou seja, que possuem bancos de células e tecidos germinativos, com procedimentos como fertilização *in vitro* (FIV) e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). O registro é produzido anualmente, com base nas informações enviadas por cada clínica do país, e é obrigatório (MARCHIN *et al.*, 2020).

Nota-se, dessa forma, o crescimento das práticas no país e a difusão de técnicas reprodutivas, no entanto, a maior parte das clínicas está situada na região Sudeste, devido à maior concentração de renda da população que busca por procedimentos de reprodução assistida.

No entanto, é imprescindível destacar que, após o desenvolvimento contínuo, os procedimentos de reprodução assistida (TRA) têm agora um enorme potencial como ferramenta para o tratamento da infertilidade. Os inúmeros avanços nesse campo nas últimas décadas têm levado ao desenvolvimento de ferramentas diagnósticas e opções de tratamento cada vez mais complexas. Estima-se que mais de 9 milhões de bebês tenham nascido após tratamentos antirretrovirais em todo o mundo, desde que o primeiro bebê de fertilização *in vitro* (FIV) nasceu em 1978. (GAMEIRO *et al.*, 2016).

Aproximadamente 2,4 milhões de ciclos de TARV são estimados a cada ano em todo o mundo, com aproximadamente 500.000 bebês nascidos anualmente. No entanto, apesar das melhorias consideráveis nas tecnologias, o processo de TARV permanece ineficiente, com taxas gerais de nascidos vivos por ovócito recuperado relatadas como baixas (5–10%) (11–14). Apenas 40-60% dos casais que visitam centros de infertilidade atingirão o objetivo desejado de um nascimento vivo após o tratamento (ALVIGGI *et al.*, 2016). Além disso, os tratamentos com TARV estão associados ao risco de síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO) e gravidez múltipla, além de uma prevalência potencialmente maior de certos defeitos congênitos, embora atualmente não esteja claro se estes últimos estão relacionados a procedimentos inerentes à TARV ou a fatores da paciente (HANSEN *et al.*, 2013).

As taxas de sucesso em TARV dependem tanto do manejo médico (incluindo as tecnologias relacionadas usadas durante o tratamento da infertilidade) quanto das características dos pacientes, destacando a necessidade de abordagens de tratamento personalizadas. Foram propostas estratégias de gestão personalizadas para otimizar os resultados de eficácia e segurança. Além disso, uma abordagem

personalizada, que inclua a tomada de decisões partilhadas entre doentes e clínicos, poderia ajudar a aliviar a carga psicológica associada ao tratamento. Tais estratégias podem ter o benefício adicional de reduzir as taxas de descontinuação, uma vez que o estresse psicológico é relatado como a razão mais comum, após o financiamento, para a descontinuação do tratamento com TARV (CÁSPER *et al.*, 2017).

Apesar dos consideráveis avanços no tratamento da TARV, menos de um terço dos casais alcança um nascimento vivo após um ciclo de tratamento, com a probabilidade de um nascido vivo melhorar após múltiplos ciclos de tratamento e/ou com o aumento do número de ovócitos recuperados. Quando um ciclo de TARV falha, os casais compreensivelmente querem saber qual é a sua chance de ter um nascimento vivo se continuarem o tratamento (HANSEN *et al.*, 2017).

Ley *et al.* (2021) destacou que convencionalmente, os estudos têm se concentrado no resultado de novos ciclos de TARV; no entanto, a taxa cumulativa de nascidos-vivos, na sequência da transferência de todos os embriões frescos e congelados descongelados/aquecidos, é cada vez mais reconhecida como uma forma adequada de comunicar o sucesso de um programa de tratamento antirretroviral. A taxa cumulativa de nascidos vivos é considerada o desfecho mais significativo do ponto de vista dos pacientes, pois dá ao casal um prognóstico mais preciso de alcançar um nascido vivo após a TARV.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos 20 anos, as tecnologias de reprodução assistida continuaram a crescer, abordando muitas outras questões de preservação do potencial reprodutivo e tratamento da infertilidade. Os métodos mais avançados das tecnologias de reprodução assistida incluem o desenvolvimento do método de criopreservação de gametas e embriões por vitrificação, o rastreamento genético de embriões para prevenir a transmissão de doenças hereditárias e a transferência de embriões com anomalias cromossômicas, dentre outras.

Observou-se, com base na literatura consultada, que os avanços das tecnologias de reprodução assistida no século XX foram e continuam sendo de grande importância, não só porque já existe um arsenal de procedimentos para garantir aos sujeitos que não podem ter filhos por causas orgânicas, a possibilidade de serem mães ou pais, mas também, de forma relevante, por seus efeitos colaterais. Entre elas, a eliminação do contato de corpos, a substituição de processos biológicos, que agora podem ser realizados em condições de laboratório, o fortalecimento da individualidade reprodutiva e da diversidade sexual, a modificação no número de participantes biológicos na reprodução, a modificação do tempo reprodutivo, mudanças nos conceitos de maternidade, paternidade e consanguinidade, que permitem vislumbrar mudanças nas formas de organização familiar e social, o que tem suscitado um grande debate nas sociedades contemporâneas.

Até o momento, as tecnologias de reprodução assistida apresentam um desenvolvimento ininterrupto, intimamente relacionado aos avanços da pesquisa científica e tecnológica. A cada dia, há mais pesquisadores envolvidos com essa área do conhecimento e o número de publicações em revistas especializadas mostra um crescimento incessante. Isso, provavelmente, é reflexo do interesse de mulheres, homens e casais em recorrer a esses procedimentos para ter filhos. Da mesma forma, a discussão em nossas sociedades sobre suas implicações permanece mais viva e expressa a cada dia em diferentes campos, como antropológico, econômico, político, social e filosófico, entre outros.

Ressalta-se que a infertilidade, deixou de ser hoje a única motivação, pois pessoas completamente saudáveis, com plena capacidade biológica, poderiam recorrer a essas tecnologias como, no caso de seu uso para fins não médicos, na criopreservação de gametas ou transplantes de tecido ovariano. Além disso, a

reprodução humana assistida passa a ser orientada não só para a incapacidade de engravidar, mas também para a saúde do produto como nas terapias de reposição mitocondrial. Da mesma forma, decisões reprodutivas individuais ou em casais do mesmo sexo não estão associadas a distúrbios biológicos.

A evolução dessas tecnologias até as duas primeiras décadas deste século e seus efeitos colaterais mostram claramente que uma de suas consequências definitivas é, justamente, o fortalecimento da individualidade e diversidade sexual.

Embora, é claro, seja um território completamente especulativo, no caso da diversidade sexual vislumbram-se cenários muito novos, com transplantes uterinos e produção de gametas a partir de células-tronco, o que também estimula debates atuais do ponto de vista ético. Os avanços no campo dos órgãos artificiais abrem a possibilidade de que, além de processos biológicos que já ocorrem completamente em laboratório, como a fertilização e os estágios iniciais do crescimento embrionário, o desenvolvimento humano no futuro possa ocorrer completamente fora do corpo.

REFERÊNCIAS

- ALFANO, B. **Reprodução assistida**: a organização da atenção às infertilidades e o acesso às técnicas reprodutivas em dois serviços público-universitários no Estado do Rio de Janeiro. 2014. 172 f. Tese. (Doutorado em Ciências Humanas e Saúde). Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.
- ALVES, S. M. A. L.; OLIVEIRA, C. C. Reprodução medicamente assistida: questões bioéticas. **Revista Bioética**, Brasília, v. 22, n. 1, p. 66-75, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422014000100008&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 set. 2023.
- ALVIGGI, C. et al. Uma nova estratificação mais detalhada de baixas respondedoras à estimulação ovariana: de uma resposta ovariana pobre a um conceito de baixo prognóstico. **Fértil Steril**, [S. l.], v. 105, n. 6, p. 1452-1453, 2016.
- BADALOTTI, M. Aspectos bioéticos da reprodução assistida no tratamento da infertilidade conjugal. **Revista da AMRIGS**, [S. l.], v. 54, n.4, p.478-485, 2010.
- BREZINA, P. R.; ANCHAN, R.; KEARNS WG. Teste genético de pré-implantação para aneuploidia: que tecnologia você deve usar e quais são as diferenças? **J Assist Reprod Genet**. [S. l.], v. 33, n. 7, p. 823-832, 2016.
- CÁSPER, R. et al. **Avanços Recentes em Fertilização In Vitro**. [S. l; S. n.], 2017.
- Comitê de Prática da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva; Comitê de Prática da Sociedade de Tecnologia Reprodutiva Assistida. Diretrizes revisadas para laboratórios de embriologia humana e andrologia. **Estéril Fértil**. v. 90, n. 5, p. 45-59, 2008.
- DINIZ, D.; COSTA, R. G. Infertilidade e Infecundidade: Acesso às Novas Tecnologias Conceptionais. In: FERREIRA, V., ÁVILA, M.B., PORTELLA, A.P. (orgs). **Feminismo e Novas Tecnologias Reprodutivas**. Recife: SOS CORPO – Instituto Feminista para a Democracia, 2006, p.49-66.
- FERREIRA, N. P. **Condições e possibilidades do exercício da autonomia em saúde frente as novas tecnologias em Reprodução Assistida**. 2014. 71 f. Tese (Doutorado), Niterói, Rio de Janeiro, 2014.
- FRANCO, H. L. et al. In vivo analysis of progesterone receptor action in the uterus during embryo implantation. **Semin Cell Dev Biol**. v. 19, p. 178-186, 2008. Disponível em: [10.1016/j.semcd.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.semcd.2007.12.001). Acesso em: 23 set. 2023.
- FREITAS, Marcia de; SIQUEIRA, Arnaldo A. F.; SEGRE, Conceição A. M. Avanços em reprodução assistida. **Rev. Bras. Crescimento Desenv. Hum.** [online], v. 18, n. 1, p. 93-97, 2008. Disponível em: http://pepsic.bvs-58psi.org.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010412822008000100012&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 23 set. 2023.

GAMEIRO, S. et al. Por que devemos falar sobre a adesão às tecnologias de reprodução assistida (TRA): uma revisão sistemática e metanálise das taxas de adesão à TARV. **Atualização do Hum Reprod.**, v. 19, n. 2, p. 124-135, 2013.

HANSEN M, et al. Tecnologia reprodutiva assistida e defeitos congênitos: uma revisão sistemática e metanálise. **Atualização Hum Reprod**, v. 19, n. 4, p. 330-353, 2013.

KAHNBERG, A. et al. Previsão da síndrome de hiperestimulação ovariana em mulheres submetidas à fertilização in vitro. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 88, n. 12, p. 1378-1381, 2009.

KUSHNIR, V. A. et al. Efficacy of IVF with preimplantation genetic screening: a reanalysis of US assisted reproductive technology data 2011-2012. **Sterile fertile**, v. 106, n. 1, p. 75-79, 2016.

LEI, Y. J., et al. Existe um número ideal de ovócitos recuperados em que as taxas de nascidos vivos ou as taxas cumulativas de nascidos vivos por aspiração são maximizadas após a TARV? Uma Revisão Sistemática. **Reprod BioMed Online**, v. 42, n. 1, p. 83–104, 2021.

MACHIN, R. et al. Tecnologias de Reprodução Assistida no Brasil: caracterização de centros e perfis de pacientes atendidos. **JBRA Assist Reprod**, v. 14, n. 24, sup. 3, p. 235-240, 2020. Disponível em: 10.5935/1518-0557.20200001. Acesso em: 23 set. 2023.

MOINI, A. et al. Melhoria na taxa de gravidez por remoção da descarga cervical antes da transferência de embriões nos ciclos icsi: um ensaio clínico randomizado. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 51, n. 4, p. 315-320, 2011.

MOURA, M. D. D.; SOUZA, M. D. C. B. D.; SCHEFFER, B. B. Reprodução assistida: um pouco de história. **Revista da Sociedade Brasileira de Psicologia Hospitalar**, v. 12, p. 23-42, 2009. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rsbph/v12n2/v12n2a04.pdf>. Acesso em: 23 set. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Infertility**. [S. l]: OMS, 2022. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1. Acesso em: 23 set. 2023.

RAMIREZ-GALVEZ, M. C. **Novas tecnologias reprodutivas conceptivas: fabricando a vida, fabricando o futuro**. 2003. 272 f. Tese (Doutorado em Ciências Sociais) – Instituto de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

SHEVELL, T. et al. Tecnologia reprodutiva assistida e desfecho da gravidez. **Obstet Gynecol**, v. 106, n. 5, pt. 1, p. 1039-1045, 2005.

SOCIEDADE AMERICANA DE MEDICINA REPRODUTIVA. ASRM modelo padrão de protocolo de transferência de embriões: um parecer do comitê. **Estéril Fértil**. v. 107, n. 4, p. 897-900, 2017.

SOUZA, C. G. de. **Efeitos da adição de neuroregulina 1 em diferentes cenários de maturação oocitária sobre a progressão meiótica e produção embrionária.** Monografia. 2022. 29 f. Trabalho de Conclusão. (Biomedicina). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu-SP, 2022. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/4519228b-79f6-4fc8-90d2-b5ef94a8ea5d/content>. Acesso em: 23 set. 2023.

SOUZA, M. C. B. Latin America and access to assisted reproductive techniques: a Brazilian perspective. **Jornal Brasileiro de Reprodução Assistida**, v. 18, n. 2, p. 47-51, 2014.

SUNDERAM S. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vigilância em Tecnologia Reprodutiva Assistida - Estados Unidos, 2013. **MmWR Surveill Summ**. v. 64, n. 11, p. 1-25, 2015.

SUNDERAM, S. et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - Estados Unidos, 2017. **MmWR Surveill Summ**, v. 69, n. 9, p. 1-20, 2020.

VAN EEKELEN, R. et al. FIV para subfertilidade inexplicável; quem devemos tratar? **Hum Reprod**. v. 34, n. 7, p. 1249-1259, 2019.

VARGAS TOMINAGA, Luis et al. Maduración in vitro de ovocitos: alternativa efectiva en reproducción asistida. **Rev. peru. ginecol. obstet.**, Lima, v. 58, n. 4, p. 263-266, 2012. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322012000400004&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 23 set. 2023.

YANG, Z. et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer only by standard morphology assessment and with matrix cgh for good prognostic IVF patients: results of a randomized pilot study. **Mol Cytogenet**, v. 5, n. 1, p. 1-24, 2015.

ZHANG, J. J. et al. IVF minimal stimulation vs conventional IVF: a randomized controlled trial. **I'm J Obstet Gynecol**. v. 214, n. 1, p. 96-98, 2016.