

Artigo Original/Original Article

Estudo comparativo das gestações gemelares após procriação medicamente assistida *versus* gestações gemelares espontâneas

Comparative study of twin pregnancies after assisted reproduction versus spontaneous twin pregnancies

Daniela Couto¹, Ana Patrícia Domingues², Margarida Silvestre³, Ana Peixoto⁴, Etlvina Fonseca⁵, Teresa Almeida-Santos⁶

Hospitais da Universidade de Coimbra

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to compare obstetric and neonatal outcomes of assisted reproduction twin pregnancies with spontaneously conceived twins.

Study design: One hundred ninety-seven twin gestations, all bichorionic and diamniotic, delivered from January 2000 to December 2005 in our institution were reviewed. Cases consisted of 29 assisted reproduction and 168 spontaneously conceived twin pregnancies. They were compared in relation to maternal age, parity, obstetric complications, gestational age at delivery, mode of delivery, birth weight and perinatal outcome. Statistical analysis was performed using the SPSS 14 program.

Results: In assisted reproduction pregnancies, mean maternal age was significantly higher (32.9 years) than in the spontaneous group (30.9 years) ($p=0.004$). In the first group a higher percentage of nuliparity was also found (93.1% vs 44.7%; $p<0.0001$). Concerning birth before 32 weeks, hypertensive disorders of pregnancy, gestational diabetes mellitus, intrauterine growth restriction and oligohydramnios, no significant differences were observed between the two groups. Preterm premature rupture of membranes was significantly more frequent in spontaneous than assisted reproduction pregnancies (22.0% vs 6.8%, $p=0.04$). The cesarean delivery rate was 79.3% in assisted reproduction pregnancies and 48.2% in spontaneous gestations ($p=0.001$). Perinatal mortality rate was not statistically different in both groups (2% vs 0%; $p=0,322$).

¹ Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia dos Hospitais da Universidade de Coimbra; Assistente Convidada de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

² Interna Complementar de Ginecologia/Obstetrícia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Mestre em Medicina Legal e Ciências Forenses.

³ Assistente Hospitalar de Obstetrícia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

⁴ Assistente Hospitalar de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

⁵ Assistente Hospitalar Graduada de Obstetrícia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

⁶ Assistente Hospitalar de Obstetrícia dos Hospitais da Universidade de Coimbra; Directora do Serviço de Genética Médica e Reprodução Humana dos Hospitais da Universidade de Coimbra; Professora Auxiliar de Genética Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Conclusion: Our results show a higher proportion of preterm premature rupture of membranes in spontaneous pregnancies and, as expected, a higher percentage of older women, nuliparity and caesarean delivery rate in the assisted reproduction group. Regarding other obstetric complications and neonatal results no significant differences were observed between the two groups.

INTRODUÇÃO

O recurso crescente a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) tem conduzido a um aumento na incidência de gravidez múltipla. Actualmente, na Europa, 22% das gestações resultantes de PMA são gemelares¹.

A gravidez gemelar é uma situação de alto risco que se associa, de uma forma geral, a uma maior morbidade materna (maior frequência de hipertensão arterial induzida pela gravidez, anemia, fenómenos trombo-embólicos, sépsis associada a rotura prematura de membranas e hemorragia do pós-parto) e a uma maior morbidade e mortalidade perinatal (maior frequência de parto pré-termo, rotura prematura de membranas, síndrome de transfusão feto-fetal, deficiente crescimento fetal, anomalias congénitas, compressão e procidência do cordão umbilical, descolamento prematuro de placenta e complicações da dinâmica e mecânica do parto). Consequentemente, tem sido sugerido que as maiores taxas de prematuridade, de baixo peso ao nascer e de complicações perinatais nos recém-nascidos resultantes de Fertilização *in vitro* / Injecção intracitoplasmática de espermatozóides (FIV/ICSI) possam resultar da maior prevalência de gestação múltipla nesta população².

O impacto da PMA no desfecho adverso das gestações gemelares é ainda desconhecido, uma vez que, ao contrário do que acontece nas gestações de feto único em que está bem estabelecida a sua associação a um maior risco de parto pré-termo, baixo peso ao nascer, necessidade de indução do trabalho de parto, cesariana e hipertensão arterial induzida pela gravidez³⁻⁵, os estudos que comparam os resultados obstétricos e neonatais das gestações gemelares após PMA com os das gestações gemelares espontâneas são bastante contraditórios. Alguns descrevem maior mortalidade perinatal^{6,7} e maior taxa de prematuridade⁷⁻¹⁰ e de baixo peso ao nascer^{6,7,9,11} nas gestações

resultantes de PMA, outros não mostram diferenças significativas^{5,12,13} e Fitzsimmons e colaboradores¹⁴ mostram mesmo um menor risco de resultados adversos, nomeadamente menor taxa de mortalidade perinatal, comparativamente às gestações espontâneas.

O nosso estudo teve como objectivo comparar a morbidade obstétrica e neonatal das gestações gemelares após fertilização *in vitro* (FIV) / injecção intra-citoplasmática de espermatozóides (ICSI) com a das gestações gemelares espontâneas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas, retrospectivamente, todas as gestações gemelares cujo parto ocorreu na Maternidade Dr. Daniel de Matos no período que decorreu entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2005. A recolha de dados foi efectuada através da consulta dos processos clínicos.

Foram incluídas no estudo apenas as gestações gemelares bicoriónicas biamnióticas (com confirmação histológica da corionicidade), espontâneas e conseguidas após fertilização *in vitro*/injecção intracitoplasmática de espermatozóides. Excluíram-se as gestações conseguidas com indutores da ovulação e/ou inseminação intra-uterina.

Foram constituídos 2 grupos: um grupo de gestações obtidas após FIV/ICSI e um grupo de gestações espontâneas, tendo-se avaliado em cada grupo os seguintes parâmetros: idade materna, paridade, complicações obstétricas (diabetes gestacional, complicações hipertensivas da gravidez, restrição do crescimento intra-uterino (RCIU), oligoâmnios, ameaça de parto pré-termo (APPT), parto pré-termo (<37 semanas) e muito pré-termo (<32 semanas) e descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI)), idade gestacional à data do parto, tipo de parto (vaginal versus cesariana), peso do recém-nascido, proporção de muito baixo peso e de

crescimento discordante (diferença de peso ao nascimento igual ou superior a 20%), índices de Apgar, necessidade de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos do Recém-Nascido (UCIRN), malformações fetais e mortalidade perinatal.

A análise estatística dos dados foi efectuada através do programa Statistical Packages for Social Sciences – 14, utilizando-se os testes de qui-quadrado ou a prova exacta de Fisher e a correlação de Pearson para a análise das variáveis qualitativas e o teste T de Student para variáveis independentes na análise das variáveis quantitativas. Considerou-se estatisticamente significativo um valor de p inferior a 0.05.

RESULTADOS

No período de tempo em estudo, ocorreram na Maternidade Dr. Daniel de Matos 329 partos gemelares. Após a exclusão de 112 gestações monocoriônicas e 20 conseguidas com indução da ovulação e/ou inseminação intra-uterina, restaram 197 gestações gemelares bicoriônicas biamnióticas que foram incluídas neste estudo: 29 obtidas após FIV/ICSI e 168 espontâneas.

A idade materna média no início da gravidez foi de 32,9 anos no grupo de gestações obtidas após FIV/ICSI e 30,4 anos no grupo de gestações espontâneas ($p=0,004$). No primeiro grupo, a proporção de nulíparas foi superior (93,1% vs 44,7%; $p<0,0001$).

Em relação às complicações da gravidez (Quadro 1), houve uma maior prevalência de diabetes gestacional, RCIU, parto muito pré-termo e DPPNI no grupo

de gestações obtidas após FIV/ICSI e uma maior prevalência de complicações hipertensivas, oligoâmnios e APPT no grupo de gestações espontâneas, sem no entanto haver diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. A rotura prematura de membranas pré-termo foi mais frequente no grupo de gestações espontâneas (22,0% vs 6,8%, $p=0,04$), com significado estatístico.

O parto (Quadro 2) ocorreu por cesariana em 79,3% de gestações obtidas após FIV/ICSI e em 48,2% das gestações espontâneas ($p=0,001$). Nas situações em que o parto ocorreu por via vaginal, este foi instrumentado em 20% dos casos, no grupo de gestações obtidas após FIV/ICSI, e em 1,2% no grupo de gestações espontâneas. Analisando a natureza electiva ou urgente da cesariana, verificamos que em ambos os grupos predominaram as cesarianas electivas. Foi realizada cesariana ao 2º gêmeo numa gestação do grupo de FIV/ICSI e em cinco gestações espontâneas (3,4 vs 2,9%; $p=0,620$).

A idade gestacional média à data do parto foi de 35,5 semanas no grupo das gestações obtidas após FIV/ICSI e 34,7 semanas no grupo de gestações espontâneas. O parto pré-termo ocorreu em 41,4% (14/29) das gestações de FIV/ICSI e em 61,9% (104/168) das gestações espontâneas ($p=0,065$). O parto muito pré-termo foi mais frequente no grupo de FIV/ICSI: 13,8% (4/29) vs 11,3% (19/168), mas sem significado estatístico ($p=0,449$) (Gráfico 1).

O peso médio ao nascimento foi semelhante nos dois grupos (2323 g vs 2317 g). Não houve diferenças

Quadro 1. Complicações obstétricas

Complicações Obstétricas	Gestações pós-FIV/ICSI	Gestações espontâneas	p
HTA/Pré-eclâmpsia / HELLP	1 (3,4%)	11 (6,5%)	0.448
Diabetes gestacional	1 (3,4%)	2 (1,2%)	0.381
RCIU	3 (10,3%)	9 (5,3%)	0.251
Oligoâmnios	0 (0%)	2 (1,2%)	0.727
RPM-PT	2 (6,8%)	37 (22%)	0.042
APPT	3 (10,3%)	25 (14,9%)	0.378
DPPNI	1 (3,4%)	2 (1,2%)	0.381

Legenda: HTA – hipertensão arterial; RCIU – restrição do crescimento intra-uterino, RPM-PT – rotura prematura de membranas pré-termo; APPT – ameaça de parto pré-termo; DPPNI – descolamento prematuro de placenta normalmente inserida.

Quadro 2. Tipo de Parto

Tipo de Parto	Gestações pós-PMA	Gestações espontâneas	p
Parto vaginal	5 (17,3%)	82 (48,9%)	0.001
Cesariana	23 (79,3%)	81(48,2%)	0.001
Electiva	17 (73,9%)	64 (79,0%)	0.291
Urgente	1 (4,3%)	8 (9,9%)	0.012
Outra indicação	5 (21,8%)	9 (11,1%)	0.042
Cesariana ao 2º gémeo	1(3,4%)	5 (2,9%)	0.620

estatisticamente significativas no que diz respeito à proporção de recém-nascidos com muito baixo peso (10,3% vs 10,7%; $p=0,575$) e de crescimento discordante (34,5% vs 22%; $p=0,114$). A totalidade dos recém-nascidos das gestações obtidas após FIV/ICSI e 98,8% dos recém-nascidos de gestações espontâneas tiveram um índice de Apgar ao 5º minuto de vida, igual ou superior a 7. A proporção de recém-nascidos com necessidade de internamento na UCIRN foi semelhante nos dois grupos (17,2% vs 22,6%; $p=0,354$) (Quadro 3). As principais indicações para o internamento foram a prematuridade (12,9%) e a síndrome de dificuldade respiratória (4,8%),

sem diferenças significativas quando se analisa a distribuição pelos dois grupos. No grupo de gestações obtidas após FIV/ICSI, verificou-se a ocorrência de uma anomalia cromossômica (um dos recém-nascidos era portador de uma Trissomia 21), enquanto que no grupo das gestações espontâneas, se verificou uma maior proporção de anomalias morfológicas: um feto anencéfalo e outro polimalformado, uma situação de atresia duodenal, um recém-nascido portador de cardiopatia congénita e um caso de malformação adenomatóide quística. A mortalidade perinatal não foi estatisticamente diferente nos dois grupos (2,0% vs 0%; $p=0,322$) tendo ocorrido 7

Quadro 3. Resultados neonatais

Resultados neonatais	Gestações pós-PMA	Gestações espontâneas	p
Peso médio do recém-nascido	2323 g	2317 g	0.456
Crescimento discordante	10 (34,5%)	37 (22%)	0.381
Apgar < 7 ao 5º minuto	0 (0%)	4 (1,2%)	0.526
Internamento na UCIRN	5 (17,2%)	38 (22,6%)	0.354

Legenda: UCIRN – unidade de cuidados intensivos do recém-nascido.

casos de morte perinatal no grupo da gravidez espontânea: uma morte *in utero* às 35 semanas, uma morte intra-parto e 7 mortes neo-natais por anencefalia, cardiopatia congénita, recém-nascido polimalformado, prematuridade de 27 semanas e sepsis por *Citrobacter Kosei*.

DISCUSSÃO

O objectivo primário do nosso estudo foi avaliar se as gestações gemelares obtidas após PMA apresentam um maior risco de complicações obstétricas e neonatais, comparativamente com as espontâneas.

Não foram incluídas no nosso estudo as gestações gemelares monocoriónicas, menos frequentes após PMA e associadas a maior morbidade e mortalidade, o que poderia condicionar resultados mais desfavoráveis no grupo das gestações espontâneas.

Os nossos resultados mostram, como seria de esperar, uma idade materna média mais avançada e uma maior proporção de nuliparidade no grupo de gestações após PMA, o que está de acordo com o descrito na literatura^{10,12}, já que as mulheres que recorrem a técnicas de procriação medicamente assistidas são geralmente mais velhas e mais frequen-

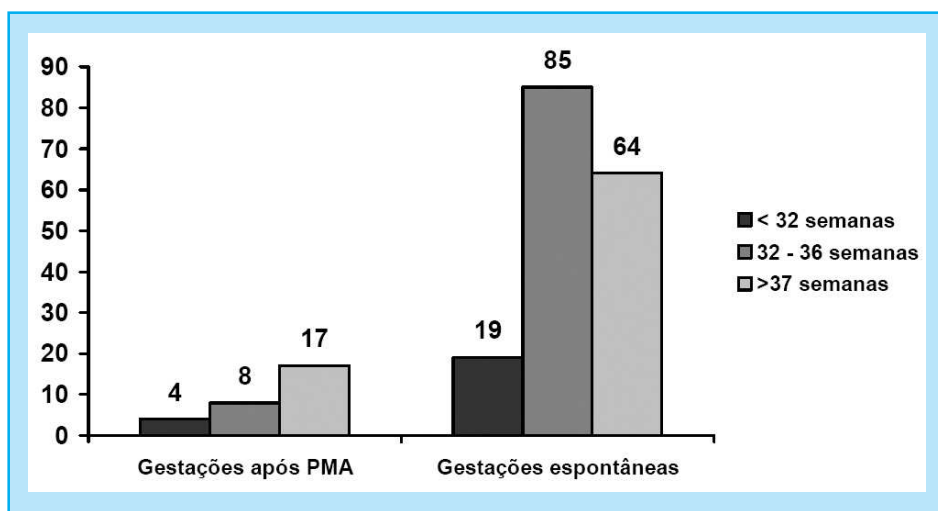


Gráfico 1. Idade Gestacional no Parto

temente nulíparas do que as que engravidam espontaneamente. Estas grávidas podem constituir, por isso, um grupo com maior risco de complicações obstétricas, nomeadamente complicações hipertensivas, diabetes gestacional, parto pré-termo e mortalidade intra-uterina, o que, no entanto, não se verificou no nosso estudo.

A menor incidência de rotura prematura de membranas pré-termo, verificada no grupo de gestações após PMA, pode resultar de uma maior vigilância e cumprimento da prescrição obstétrica por parte destas grávidas. No que diz respeito às restantes complicações obstétricas avaliadas, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. De referir que, também, a maioria dos estudos publicados, não mostra diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito à incidência de diabetes gestacional ou HTA induzida pela gravidez^{7,8,10,13}. Já no que diz respeito à incidência de parto pré-termo, Nassar *et al*⁸, Moise *et al*⁶ e McDonald *et al*⁹ mostraram ser mais frequente no grupo de gestações que ocorreram após FIV.

A maior percentagem de cesarianas no grupo de PMA, tal como descrita noutros estudos^{4,10}, é atribuível à maior ansiedade parental e obstétrica que rodeia estas gestações. No entanto, quando analisamos as indicações das cesarianas verificamos uma maior proporção de cesarianas electivas no grupo das gestações espontâneas, embora sem significado estatístico.

Koudstaal *et al* e Bernasko *et al* documentaram uma maior incidência de crescimento discordante nos

gémeos resultantes de FIV. Moise *et al*⁶ descreveram uma maior incidência de baixo e de muito baixo peso e, tal como Nassar *et al*⁸, maior morbidade neonatal com necessidade de oxigenoterapia e ventilação mecânica, também nos gémeos resultantes de FIV.

No nosso estudo, relativamente às complicações perinatais, nomeadamente, prevalência de muito baixo peso e de crescimento discordante, índices de Apgar, necessidade de internamento na UCIRN, malformações fetais e mortalidade perinatal, não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos, corroborando os resultados de McDonald *et al*⁹ e de Dhont *et al*⁴.

Os nossos resultados, comparáveis entre os dois grupos, não corroboram os estudos que defendem que os casais inférteis possuem factores intrínsecos responsáveis por resultados obstétricos desfavoráveis, independentemente de uma concepção espontânea ou com recurso a técnicas de PMA¹⁴⁻¹⁶.

De referir que, obviamente, o nosso estudo apresenta outras limitações, nomeadamente no que diz respeito, por um lado, à sua natureza retrospectiva, e por outro lado, ao facto de ser realizado num centro de cuidados terciários para onde são referenciadas as gestações de alto risco.

REFERÊNCIAS

1. Nyboe Andersen A, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by

- ESHRE. Human Reprod 2007;22: 1513-25.
- Victoria M Allen, R Douglas Wilson. Pregnancy outcome after assisted reproductive technology. J Obstet Gynaecol Can 2006; 28(3): 220-233.
 - Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. Fertil Steril 1998; 7: 240-5.
 - Reubinoff B, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker J, Lewin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilized singleton gestations different from natural ones? A controlled study. Fertil Steril 1997; 67: 1077-83.
 - Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 688-95.
 - Lambalk C, Van Hooff M. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. Fertil Steril 2001; 75: 731-36.
 - Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. Human Reprod 1998;13: 1702-5.
 - Koudstaal J, Bruns H, Helmerhorst F, Vermeiden J, Willemsen W, Visser G. Obstetric outcome of twin pregnancies after in vitro-fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. Human Reprod 2000; 15: 935-40.
 - Nassar A, Usta I, Rechdan J, Harb T, Adra A, Abu-Musa A. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 513-18.
 - McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 141-52.
 - Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz R. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. Obstet Gynecol 1997; 89: 368-72.
 - Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff Roos J, Andersen A. Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 75-84.
 - Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, Fanchin R, Fernandez H, Frydman R. Perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. Fertil Steril 1996; 66: 105-9.
 - Fitzsimmons B, Bebbington M, Fluker M. Perinatal and neonatal outcomes in multipl gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 1162-7.
 - Joffe M, Li Z. Association of time to pregnancy and the outcome of pregnancy. Fertil Steril 1994; 62: 71-5.
 - Thomson F, Shanbhag S, Templeton A, Bhattacharya S. Obstetric outcome in women with subfertility. Br J Obstet Gynecol 2005; 112: 632-7.
 - Bosso O, Baird DD. Infertility and preterm delivery, birthweight and caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. Human Reprod 2003; 18: 2478-84.