

Original Article/Artigo Original

Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization (IVF) and ovulation induction compared with those conceived spontaneously.

Resultado do obstétrico de gravidezes gemelares resultantes de Fecundação in Vitro, Microinjeção e Estimulação da Ovulação em comparação com espontâneas.

Teresinha Simões***, Alexandra Queirós**, Lúcia Correia*, Elsa Dias**, Ana Campos****

*Departamento de Medicina Materno-Fetal
Maternidade Dr. Alfredo Costa*

ABSTRACT

Introduction: Uncontrolled studies suggest that twins conceived by in vitro fertilization have increased rates of preterm birth and low birth weight and would warrant increased antenatal monitoring. The objective of this study was to compare the obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) and ovulation induction with those conceived spontaneously.

Methods: All twin deliveries achieved by IVF/ICSI (n=235) and ovulation induction (n=68) from September 1994 through December 2010 were evaluated. Both groups and an additional control group who conceived spontaneously (n=997) and was delivered during the same time period were compared with each other.

Results: In univariate analysis, patients who conceived with the assistance of IVF/ICSI had a significantly higher risk of being older (p=0.01), nulliparous (p=0.01), having hypertensive disorders (p=0.012), gestational diabetes mellitus (p=0.031), cesarean section (p=0.008) and lower gestational age at birth, compared with the control group. Newborns had similar birthweights in all groups (2229±544g; 2102±619g; 2251±553g). Spontaneous pregnancies had a higher risk of being monochorionic 38.4% versus 16.2% and 10.2% (p=0.01). Multivariate analysis however showed that patients who conceived with the assistance of IVF/ICSI only had a higher risk of gestational diabetes (OR=1.91,95%CI 1.168-3.120; p=0.01).

Conclusions: Our study shows that twin pregnancies conceived with the assistance of IVF/ICSI had a higher risk of gestational diabetes and a lower gestational age at birth. Birthweights were similar, as was the incidence of perinatal death, low birth weight infants, and congenital malformations.

Keywords: IVF; ovulation induction; pregnancy; twins; obstetric outcome

* Interna da Especialidade de Ginecologia/Obstetrícia

** Assistente de Ginecologia/Obstetrícia

*** Assistente Graduada de Ginecologia/Obstetrícia; Responsável pela consulta de Gravidez Múltipla

**** Chefe de Serviço de Ginecologia/Obstetrícia ; Directora do Serviço de Medicina Materno-Fetal

INTRODUÇÃO

Os tratamentos de Procriação Medicamente Assistida (PMA) são tratamentos dispendiosos, morosos, com riscos clínicos e psicologicamente desgastantes. No sentido de tentar maximizar as taxas de gravidez deles resultantes, a maior parte dos Centros transfere por norma dois embriões. Mesmo com a política mundial mais restritiva cerca de 20 a 35% das gestações pós Fecundação in Vitro ou Micro Injeção (FIV ou ICSI) são gravidezes múltiplas^{1,2,3}. É também frequente que da Inseminação Intra Uterina (IAC) resulte uma gravidez gemelar como consequência da estimulação da ovulação (EO) que se efectua previamente. A gravidez múltipla está associada a mais complicações maternas, nomeadamente problemas hipertensivos que são 3 a 4 vezes mais frequentes³, diabetes que é 2 vezes mais frequente e parto prematuro que é 6 vezes mais frequente⁴. É a prematuridade, associada ao risco triplo de restrição de crescimento fetal (RCF) que condiciona a maior parte da mortalidade perinatal⁴. A gestação múltipla envolve ainda um risco duplo de hemorragia pré parto⁴ que muitas vezes também condiciona um parto prematuro. No pós-parto o risco de hemorragia é também duas vezes superior neste tipo de gravidez⁴. Nos gémeos aproximadamente 60% dos partos ocorrem por cesariana^{5,6}, ou porque os fetos se apresentam em posições anómalas ou porque a mãe tem uma cirurgia uterina prévia⁶.

Vários estudos sugerem que o desfecho obstétrico das gravidezes gemelares resultantes de técnicas de PMA é ainda pior que os resultados das gravidezes gemelares espontâneas^{7,8}.

Na Maternidade Dr. Alfredo da Costa (MAC) temos uma Unidade de Medicina da Reprodução onde se efectua todas estas técnicas (EO, FIV, ICSI) e uma Consulta específica de vigilância da Gravidez Múltipla. O objectivo deste trabalho foi avaliar se efectivamente na MAC o resultado das gravidezes bigemelares resultantes de tratamentos FIV/ICSI e IO foi pior que os das gravidezes bigemelares espontâneas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo inclui todas as gravidezes múltiplas de dois fetos que foram vigiadas na Consulta de Gravidez Múltipla da Maternidade Dr. Alfredo da Costa e cujo parto ocorreu na Maternidade entre Setembro de 1994 e Dezembro de 2010. Reuniam estas condições 1300 gestações. Os dados clínicos foram consultados e inseridos no programa Microsoft Office Excel.

Foram considerados 3 grupos: A- Gestações bigemelares resultantes de FIV/ICSI, n = 235 gravidezes; B- Gestações bigemelares resultantes de EO, n = 68 gravidezes e C- Gravidezes bigemelares espontâneas, n = 997.

Foi efectuado o tratamento estatístico utilizando o programa Statistical Packages for Social Science-16 for Windows (SPSS). Aplicaram-se os testes de qui-quadrado ou o teste exacto de Fisher para a análise das variáveis qualitativas. A análise das variáveis quantitativas foi efectuada através da correlação de Pearson e do teste T de Student para variáveis independentes sempre que estas seguiam distribuição normal, ou do teste de Mann-Whitney se não apresentavam distribuição normal ou em variáveis dependentes ordinárias. Na análise comparativa dos 3 grupos recorreu-se a Anova ou ao teste de Kruskal-Wallis dependendo se a distribuição era ou não normal. Aplicou-se o modelo de regressão logística para identificar ou excluir valores preditores de complicações. Valores de $p < 0,05$ foram considerados com significância estatística. As variáveis com um valor de $p < 0,05$ foram avaliadas num modelo binário de regressão.

RESULTADOS

Fomos caracterizar a nossa população e os dados estão sintetizados na Quadro I. As grávidas do grupo A (n=235) eram em média 3 anos mais velhas que as do grupo B (n=68) e C (n=997), diferença com significado estatístico ($p=0,001$); as do grupo A e B eram mais frequentemente nulíparas - 87,7% e 73,5% versus 48% com $p=0,01$, mas não havia diferenças em termos de Índice de Massa Corporal (IMC) entre os grupos. As gestações monocoriônicas (MC) foram mais frequentes no Grupo C - 38,4% versus 10,2% do Grupo A e 16,2% no Grupo B com $p=0,01$.

Em termos de complicações na gravidez, fomos analisar a incidência de ameaça de parto pré-termo (APPT), patologia hipertensiva, diabetes gestacional e a perda de ambos os fetos. Os resultados estão sintetizados no Quadro II. O grupo B apresentou, seguido pelo grupo C, a maior taxa de APPT- 54,4% e 47,7% em comparação com os 40% do grupo FIV/ICSI com $p=0,045$. Pelo contrário, os problemas hipertensivos foram mais frequentes no grupo A- 23,8% versus 17,9% no grupo C, diferença com significado estatístico ($p=0,012$). A incidência de diabetes foi superior nos grupos das mulheres inférteis A e B (13,2%) em relação à encontrada nas gestações espontâneas-8,5% ($p=0,031$).

Em 12 (5,1%) casos no grupo A; 2 (2,9%) casos no grupo B e em 44 (4,4%) casos no grupo C a gravidez bigeme-

Quadro I – Caracterização da população.

	Grupo A FIV/ICSI n = 235	Grupo B EO n = 68	Grupo C Espontâneos n = 997	Valor p
Idade materna (anos)	33,2±4,1	30,1±3,9	29,8±5,2	p=0,001
Nulíparas	206 (87,7%)	50 (73,5%)	479 (48%)	p=0,01
IMC (kg/m ²)	23,5±4,0	23,6±3,9	23,7±4,5	p=0,544
Monocoriônicos (MC)	24 (10,2%)	11 (16,2%)	393 (38,4%)	
Corionicidade				p=0,01
Bicoriônicos (BC)	211 (89,8%)	57 (83,8%)	614 (61,6%)	

Quadro II – Complicações na gravidez.

	Grupo A FIV/ICSI n=235	Grupo B EO n=68	Grupo C Espontâneos n=997	Valor p
Ameaça Parto Prétermo	94 (40%)	37 (54,4%)	476 (47,7%)	p=0,045
Parto <32 sem	21 (8,9%)	8 (11,8%)	83 (8,3%)	p=0,597
Restrição crescimento fetal	70/446 (15,7%)	19/126 (15,1%)	32/1890 (16,9%)	p=0,881
Patologia Hipertensiva	56 (23,8%)	6 (8,8%)	178 (17,9%)	p=0,012
Diabetes	31 (13,2%)	9 (13,2%)	85 (8,5%)	p=0,031
Perda de toda a gravidez	6 (2,6%)	4 (5,9%)	30* (3%)	p=0,213

*6 por Síndrome de transfusão feto-fetal (STFF)

Quadro III – IG no parto. Tipo de parto e dados dos recém-nascidos.

	Grupo A FIV/ICSI n=235	Grupo B EO n=68	Grupo C Espontâneos n=997	Valor p
Idade Gestacional no parto (IG)	34,9±3,1	33,5±4,3	35,2±2,9	p=0,263
Tipo de Parto (% cesarianas)	173 (73,6%)	38 (65,9%)	625(62,7%)	p=0,008
Peso médio dos recém nascidos	2228,6±545g	2101,8±619g	2251,4±553g	p=0,097
Malformaçõesfetais	19/458 (4,1%)	4/128 (3,1%)	73/1934 (3,8%)	p=0,715
Mortes Neonatais precoces	4/446 (0,9%)	2*/126 (1,6%)	16/1890 (0,8%)	p=0,699

*1 malformado incompatível com a vida

lar de 2 fetos reduziu-se espontaneamente a 1 feto. Todos estes casos foram incluídos no estudo.

Em termos de idade gestacional no parto, apesar da maior incidência de gestações MC, o grupo das gestações espontâneas (C) apresentou uma idade gestacional (35,2 semanas) superior, embora sem significado estatístico (p=0,26). Fomos ainda avaliar os partos abaixo das 32 semanas verificando que ocorreram em 21 casos (8,9%) no grupo A, 8 casos (11,8%) no grupo B e 83 casos (8,3%) no grupo C (p=0,597).

O grupo A apresentou a maior taxa de cesarianas (73,6% versus 65,9 e 62,7%, p=0,008). O peso médio dos recém nascidos foi muito semelhante nos 3 grupos - 2228±545g para o grupo A, 2102±619g para o grupo B e 2251±553g para o grupo C (p=0,097). Fomos também avaliar a existência de RCF em pelo menos um dos fetos e os grupos apresentavam respectivamente 15,7%, 15,1% e 16,9%, diferenças sem significado estatístico (p=0,881). As malformações foram mais frequentes no grupo A (4,1% versus 3,1 e 3,8% respectivamente, p=0,715). O grupo B

Quadro IV – Análise de Regressão Logística.

	<i>p</i>	<i>Odds ratio e IC</i>
Diabetes	p=0,01	OR=1,909,IC=1,168-3120
HTA	p=0,938	OR=1,011,IC=0,669-1329
CST	p=0,130	OR=1,313,IC=0,923-1868

apresentou a maior incidência de morte neonatal precoce, mas dois dos gémeos falecidos nasceram prematuramente com 25 semanas; tratou-se de uma situação em que a grávida contraiu uma infecção a CMV e entrou em trabalho de parto muito prematuramente. Os grupos A e C apresentaram valores muito semelhantes (0,9 e 0,8%). Todos estes dados estão sintetizados no Quadro III.

Atendendo à existência de diversos factores que podiam enviesar os nossos resultados, nomeadamente a corionicidade, a idade materna avançada (>35anos) e a obesidade (IMC≥25) foi efectuada uma análise de regressão logística comparando o grupo A e C para determinação dos factores relacionados de forma independente com as técnicas de PMA e apenas para a diabetes se encontrou significado estatístico, p=0,01, odds ratio (OR) 1,91, 95% intervalo de confiança (IC) = 1,168 – 3,120 (Quadro IV).

DISCUSSÃO

Os nossos resultados estão de acordo com os de Adler-Levy et al⁷, que efectuou um estudo semelhante mas com um total de 4730 gestações múltiplas e no qual após levar em linha de conta a idade materna e a nuliparidade, apenas a diabetes gestacional e a taxa de cesarianas tiveram diferenças estatisticamente significativas quando comparou gémeos de PMA e indução com os espontâneos. Pelo contrário, McDonald et al⁹, que efectuou uma meta-análise encontrou um risco acrescido para os gémeos de PMA de parto prematuro entre as 32 e as 36 sem de gestação, (OR:1,48; IC 95% , 1,05-2,10), e de parto com <37 semanas (OR: 1,57; IC 95%, 1,01-2,44), quando emparelhados pela idade materna com um grupo de gémeos espontâneos, valores que não foram encontrados no nosso estudo. A mesma meta-análise encontrou ainda uma maior incidência de cesariana (OR: 1,33, IC 95% , 1,06-1,67), mas à semelhança do que se verificou no nosso estudo, sem diferenças na incidência de mortes perinatais, baixo peso ou malformações congénitas. Uma outra meta-análise, também de McDonald et al¹⁰ que incluiu 12 estudos num total de 4385 gémeos FIV/ICSI e 11793 espontâneos, depois de emparelhados por idade materna verificou que os gémeos de PMA tinham um

risco acrescido de parto pré termo (RR 1,23, 95% CI 1,09-1,41) e baixo peso (<2500 g, RR 1,14, IC 95%, 1,06- 1,22), com aumento acentuado de parto com <32-33 semanas (RR 1,63, IC 95%, 1,17- 2,27). Contudo, à semelhança do nosso estudo, os autores desta meta-análise não encontraram diferenças estatisticamente significativas quando comparados gémeos FIV/ICSI e espontâneos no que respeita à ocorrência de de parto entre as 32-36 semanas (RR 1,12, IC 95%, 0,85-1,47), incidência de recém-nascidos de muito baixo peso (<1500 g, RR 1,28, IC 95% 0,73-2,24 e <1000 g, RR 0,88, IC 0,04-19,40), restrição de crescimento intra-uterino (RR 1,06, IC 95% 0,72-1,55) e duração da gravidez (-0,5 semanas, IC 95% -1,2 - 0,2).

O estudo português de Figueiredo et al¹¹, publicado em 2010, encontrou, ao contrário do nosso maior taxa de baixo peso (2056g versus 2249g; p=0,029) e maior taxa de admissão na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatal (44,3% versus 26,2%;p=0,003) nos gémeos resultantes de PMA.

Possivelmente, a existência na nossa Maternidade de uma Consulta de Gravidez Múltipla com experiência de vigilância de mais de 1700 múltiplos leva a que se diagnostiquem e se prevejam mais atempadamente as complicações obstétricas mais frequentes^{12,13,14,15}, nomeadamente o risco de parto prematuro pelas medições ecográficas seriadas do colo, a restrição uterina pela avaliação também seriada do crescimento fetal¹⁴; se instituem condutas como o repouso no domicílio, a cardiocografia semanal após as 32 semanas¹³ e o ensino activo dos sinais que implicam vinda imediata ao hospital; se efectuem terapêuticas como tocólíticos e corticoterapia mais precocemente e que, simultaneamente e com maior confiança se prolongue a gravidez até idades gestacionais mais tardias, mesmo em situações de algum risco obstétrico.

CONCLUSÕES

Uma gravidez múltipla não é o resultado ideal de um tratamento de infertilidade¹². A única maneira segura de evitar gémeos resultantes de PMA é transferir apenas um embrião, ainda que mesmo assim na nossa casuística tenhamos tido

24 casos (10,2%) em que um dos gémeos se dividiu tendo daí resultado o tipo de gémeos com maior morbidade, os monocoriônicos¹³. Na indução da ovulação é mais difícil evitar os múltiplos a não ser à custa de uma grande taxa de cancelamento do ciclo e mesmo assim, ficamos dependentes de o casal cumprir a abstinência sexual.

Com a melhoria das técnicas de selecção embrionária, baseada na avaliação dos estádios da divisão ovocito/zigoto e na morfologia do embrião/blastócito, assim como na melhoria das características do endométrio no sentido de aumentar a sua receptividade e na selecção de casais de bom prognóstico para a transferência de embrião único, a taxa de gestação gemelar resultante de FIV/ICSI será provavelmente residual no futuro.

Contudo até se mudarem as mentalidades (inúmeros casais inférteis querem gémeos), e a realidade portuguesa, a única maneira de melhorar os resultados das gestações múltiplas é melhorar a sua vigilância canalizando-as após o seu diagnóstico para consultas especializadas que lhe assegurem o melhor resultado obstétrico possível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Society for Assisted Reproductive Technology; American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2007;87:1253-1266.
2. Joanne Gunby, M.Sc.,a Francois Bissonnette, M.D.,b Clifford Librach, M.D.,c and Lisa Cowan, M.Sc.,don behalf of the IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART Register *Fertility and Sterility*. 2011; 95:542-547
3. Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhattacharya S, Felberbaum R, de Mouzon JNygren Kg. The European IVF-monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive and intrauterine insemination in Europe, 2005: results generated from European registers by ESRHE. *Human Reproduction* 2009; 24:1267-1287.
4. Umstad, M. P. and M.J.Gronow. Multiple pregnancy: a modern epidemic? *MJA* 2003;178:613-615
5. Kalish, B. Chervenak F.A. The Optimum Route of Delivery. *Multiple Pregnancy* 2005
6. Simões T, Aboim L, Costa A, Ambrosio A, Alves S, Blickstein I Puerperal complications following elective Cesarean sections for twin pregnancies. *J.Perinat Med*. 2007;35:104-7.
7. Adler-Levy Y, Lunenfeld E, Levy A. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Eur.J. Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 ;133:173-8
8. Morcel K, Lavoué V, Beuchée A, Le Lannou D, Poulain P, Pladys P. Perinatal morbidity and mortality in twin pregnancies with dichorionic placentas following assisted reproductive techniques or ovarian induction alone: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 ;153:138-42
9. 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.
10. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE; Knowledge Synthesis Group Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 148:105-13.
11. Figueiredo S, Dionísio T, Faria D, Almeida M.C, Oliveira O, Silva I.S. Gestações gemelares após PMA versus gestações gemelares espontâneas;avaliação comparativa das complicações obstétricas e dos resultados neonatais. *Acta Obst. Ginecol Port*:2010;4:169-175
12. Källén B, Finnström O, Lindam A, et al Selected Neonatal Outcomes in Dizygotic Twins After IVF vs Non-IVF Pregnancies *BJOG*. 2010; 117:676-682.
13. Simões T, Amaral N, Lerman R, Ribeiro F, Dias E, Blickstein I. Prospective risk of intrauterine death of monochorionic-diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:134-9.
14. Simões T, Julio C, Cordeiro A, Cohen A, Silva A, Blickstein I Abdominal circumference ratio for the diagnosis of intertwin birth weight discordance. *J Perinat Med*. 2011; 39:43-6.
15. Simões T, Cordeiro A, Júlio C, Reis J, Dias E, Blickstein I Perinatal outcome and change in body mass index in mothers of dichorionic twins: a longitudinal cohort study. *Twin Res Hum Genet*. 2008; 11:219-23.