

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Maternidade de Júlio Dinis



centro hospitalar
do Porto

COMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ GEMELAR

FERTILIZAÇÃO IN VITRO VERSUS ESPONTÂNEA

Vanessa Filipa Guedes da Silva

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano profissionalizante

Ano Letivo 2012/2013

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Maternidade de Júlio Dinis

centro hospitalar
do Porto



COMPLICAÇÕES NA GRAVIDEZ GEMELAR

FERTILIZAÇÃO IN VITRO VERSUS ESPONTÂNEA

Vanessa Filipa Guedes da Silva:

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano profissionalizante

Ano Letivo 2012/2013

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto

Endereço: vgilva10@gmail.com

Orientadora:

Dr.^a Filomena Taborda

Assistente Graduada do Centro Hospitalar do Porto, Maternidade Júlio Dinis

Coorientadora:

Dr.^a Rosa Rodrigues

Chefe de Serviço de Obstetrícia, Maternidade Júlio Dinis

Abreviaturas

BA - Biamniótica;

BC - Bicoriónicas;

DG - Diabetes gestacional;

DPPNI - Descolamento prematuro de placenta normalmente inserida;

DZ - Dizigótica;

FIV - Fertilização *in vitro*;

g - Gramas;

GG - Gravidez gemelar;

IG - Idade gestacional;

IMA - Idade materna avançada;

MA - Monoamniótica;

MC - Monocoriónicas;

MFIU - Morte fetal *in útero*;

mg - Miligramas;

ml - Mililitro;

mmHg – Milímetros de Mercúrio;

MZ - Monozigótica;

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAPP-A - Proteína A plasmática associada à gestação

PMA - Procriação Medicamente Assistida;

PPT - Parto pré-termo;

RCIU - Restrição de crescimento *in útero*;

RPM - Rotura prematura de membranas;

STFF - Síndrome de transmissão feto-fetal;

TN - Translucência da nuca;

β-hCG - Gonodotrofina Coriônica Humana;

Resumo

Ao longo dos últimos anos houve um aumento da gestação gemelar, principalmente devido ao incremento de concepção por técnicas de procriação medicamente assistida, como a fertilização *in vitro*. A gravidez gemelar espontânea ocorre em 1% de todas as gravidezes e está associada a complicações obstétricas e perinatais importantes.

Com este artigo de revisão bibliográfica pretende-se identificar quais as complicações mais frequentes na gravidez gemelar, verificar se as complicações são mais frequentes na gravidez gemelar espontânea ou na gravidez por fertilização *in vitro* e identificar fatores que influenciam os resultados maternos e perinatais.

Os resultados perinatais e maternos são influenciados por fatores como a idade materna, paridade, raça, nível socioeconómico, modo de concepção, gemelaridade, prematuridade, baixo peso ao nascer, corionicidade, zigoticidade e género.

Com base na literatura verifica-se que os resultados dos estudos são contraditórios. No entanto, quando se compara a gravidez gemelar espontânea e por fertilização *in vitro*, não se encontram diferenças significativas relativamente à maioria das complicações.

A bibliografia utilizada durante o trabalho foi pesquisada a partir do PUBMED e UpToDate.

Palavras-chave

Complicações maternas, Complicações perinatais, Fertilização “*in vitro*”, Gravidez gemelar, Procriação medicamente assistida, Resultados maternos, Resultados perinatais.

Abstract

Over the last several years there has been an increase in twin pregnancy, mainly due to the increase of conception assisted by reproductive techniques such as *in vitro* fertilization. Spontaneous twin pregnancy occurs in 1% of all pregnancies and is associated with important perinatal and obstetric complications.

The aims of this literature review are to identify the most common complications in twin pregnancy, to check if the complications are more common in spontaneous twin pregnancy or by *in vitro* fertilization and to identify which factors influence maternal and perinatal outcomes.

The maternal and perinatal outcomes are influenced by factors such as maternal age, parity, ethnicity, socioeconomic status, mode of conception, multiple pregnancy, prematurity, low birth weight, chorionicity, zigosity and gender.

Based on the literature, we observed that the results of the studies are contradictory. However, when comparing the spontaneously twin pregnancy versus *in vitro* twin fertilization pregnancy, weren't observed any significant differences for the majority of complications.

The literature used during this paper was searched from PubMed and UpToDate databases.

Keywords:

Maternal complications, Perinatal complications, "In vitro" fertilization, Twin Pregnancy, Assisted reproductive techniques, Maternal outcomes, Perinatal outcomes.

Introdução

A gestação única é a mais frequente na espécie humana. A gravidez múltipla tem uma incidência de aproximadamente 1% de todas as gestações, varia conforme a região geográfica e está geralmente associada a um maior número de complicações maternas e perinatais. As complicações podem ocorrer na gestação, intraparto e pós-parto. Nos últimos anos tem-se observado um aumento global da taxa de GG, em consequência de uma maior procura de soluções para a infertilidade e maior recurso a técnicas de PMA. As técnicas geralmente utilizadas são a Inseminação artificial, FIV e Injeção intracitoplasmática dos espermatozoides. A FIV foi a primeira técnica a surgir, tendo a primeira gestação por FIV ocorrido em 1978. A taxa de gravidez por FIV é inferior a 50% e diminui com o aumento da idade materna [1-20].

As técnicas de PMA são utilizadas no tratamento de infertilidade conjugal, que segundo a OMS é clinicamente definida como a incapacidade de alcançar a conceção ou levar a conceção a termo após um ano de relações sexuais regulares, sem proteção contraceptiva. Estima-se que no ocidente, aproximadamente 1 em cada 10 casais, em idade fértil, sofra de infertilidade, embora não existam estatísticas em Portugal. A infertilidade, só por si, está associada a um maior risco de complicações maternas e perinatais, como complicações hipertensivas, DG, PPT, anomalias congénitas e abortamento. Os tratamentos de infertilidade continuam a estar associados à gemelaridade, mais do que seria desejado pelos especialistas da área. Na procura de maiores taxas de sucesso ocorre transferência de dois ou mais embriões, conduzindo a mais GG e suas repercussões graves maternas, perinatais e até para a sociedade. Portugal tem uma das maiores taxas europeias de gemelaridade por tratamentos de infertilidade [2-17, 21].

A GG classifica-se segundo a zigotidade e a corionicidade, embora os resultados perinatais estejam mais relacionados com a corionicidade. Quanto à zigotidade, pode ser MZ ou DZ. Na MZ um único ovo é fecundado e divide-se precocemente em dois, originando dois embriões, geneticamente idênticos. Na DZ, dois óvulos são fecundados, originando dois embriões, geneticamente distintos, podendo ser do mesmo género ou de género diferente [2, 4, 14].

Aproximadamente 2/3 das GG espontâneas são DZ, e por isso são BC, com duas placentas, enquanto que, 1/3 são MZ, podendo ser MC, com uma placenta, ou BC,

dependendo da divisão do zigoto após a fecundação. As GG MZ são mais frequentes nas gravidezes espontâneas e as GG por FIV quase sempre são DZ [2, 4, 14].

Nos gémeos MZ, as gestações diferem de acordo com o período de divisão do zigoto após a fecundação. Em 30% são BC/BA, com duas cavidades amnióticas, se o zigoto se divide até 3 dias após a fecundação e têm menor número de complicações materno-fetais. Em 65% são MC/BA, se o zigoto se divide entre 4-8 dias após a fecundação. Menos de 1% são MC/MA, apenas uma cavidade amniótica, se o zigoto se divide entre 9-12 dias após a fecundação, sendo este o tipo de gestação com pior prognóstico, estando associado a um maior número de complicações fetais e maior taxa de mortalidade. Raramente ocorre divisão do zigoto após 12 dias da fecundação, nesses casos desenvolvem-se gémeos siameses [2, 4, 14].

A frequência da GG espontânea MZ é constante e independente de fatores genéticos, familiares e maternos. No entanto, existem fatores que aumentam a probabilidade de gestação espontânea DZ, como a raça negra, IMA, multiparidade, gravidez após interrupção de anticoncetivos orais, história familiar materna, GG prévia, peso e altura [2-4, 7, 8, 14].

O diagnóstico clínico da GG é geralmente tardio e de presunção. Suspeita-se de GG se o volume uterino e aumento de peso materno são desmedidos para a IG, se é possível auscultar mais do que um foco cardíaco fetal e/ou palpar mais do que um feto. Por esta razão, antes da introdução da ecografia obstétrica, 1/3 dos gémeos não se diagnosticavam antes do parto. O diagnóstico definitivo de GG é por ecografia. Com o uso de rotina da ecografia, hoje em dia é possível o diagnóstico precoce e preciso de GG no primeiro trimestre, a correta datação, avaliação do número de fetos e determinação da corionicidade e amniocidade. A precocidade diagnóstica e a definição da corionicidade são a chave para a determinação da morbidade e adoção de protocolos de vigilância precoce e adequados a cada gestação [2, 4, 15, 22, 23].

O diagnóstico pré-natal, para calcular o risco de anomalias cromossómicas, na GG é realizado no primeiro trimestre, de forma igual à gravidez única, a partir do teste combinado, que possui maior sensibilidade. O teste combinado inclui os valores analíticos, β -hCG e PAPP-A e marcadores ecográficos, nomeadamente ausência dos ossos próprios do nariz, aumento da TN e fluxo no ducto venoso. Nas gestações BC o risco é individualizado para cada feto, utilizando o valor de TN de cada feto e a

presença de ossos próprios do nariz. Nas MC é calculado um risco único para os dois fetos, utilizando a média da TN de ambos os gémeos. Em caso de risco elevado e indicação para realização de diagnóstico, a escolha do procedimento invasivo depende da IG. Se o diagnóstico é efetuado até às 12 semanas, realiza-se biópsia das vilosidades coriônicas e se efetuado mais tardiamente, realiza-se amniocentese [2, 4, 15, 22, 23].

É fundamental para uma boa conduta na vigilância da GG determinar a corionicidade. O seguimento deve ser em unidades diferenciadas, tendo como principal objetivo evitar o PPT e identificar precocemente fatores de morbimortalidade materno-fetal [2, 4].

Objetivos

O presente trabalho foi realizado no âmbito da disciplina de Dissertação/Projeto/Relatório de Estágio, sobre um tema da especialidade de Obstetrícia e Ginecologia. O tema abordado visa principalmente a comparação das complicações nas GG por FIV com as espontâneas. Mesmo com uma vasta literatura os autores não são unânimes, sendo os resultados dos estudos efetuados contraditórios quanto à comparação da gemelaridade espontânea com a por FIV. Isto deve-se à constante evolução e aperfeiçoamento de técnicas de diagnóstico, tratamento, do seguimento clínico, analítico e imagiológico, na tentativa de diminuir o risco de complicações maternas e fetais, diminuindo a taxa de mortalidade e morbidade materna e perinatal [2, 3, 9, 10, 24, 25].

Durante o trabalho a técnica de PMA abordada será a FIV, por ser uma das técnicas mais abordada na literatura. Ao mesmo tempo, as comparações efetuadas no trabalho, entre gestação por FIV e espontânea serão de duplos, por serem mais frequentes do que gestações de ordem mais elevada [2, 9-14, 24-30].

Como as complicações que podem ocorrer são muito amplas, será realizada uma abordagem geral das complicações mais frequentes na GG, sendo a abordagem comparativa direcionada para as complicações mais frequentemente abordadas na literatura [2, 9-14, 24, 26-30].

Em suma, durante o trabalho pretende-se:

- ✓ Identificar fatores que influenciam os resultados maternos e perinatais.
- ✓ Realizar uma breve descrição das possíveis complicações mais frequentes na GG;
- ✓ Verificar se as complicações são mais frequentes na gemelaridade espontânea ou por FIV;

Fatores que influenciam os resultados maternos e perinatais

Vários fatores estão relacionados com um maior número de complicações na gravidez, condicionando os resultados perinatais [3, 6, 7, 9, 11, 17, 22, 24, 26, 31-35]:

a) Idade materna:

Há medida que aumenta a idade existe maior suscetibilidade a gemelaridade, doenças hipertensivas, DG, abortamento, malformações congénitas e PPT, condicionando resultados perinatais mais desfavoráveis.

b) Paridade:

Em geral, as mulheres nulíparas, que são as que mais frequentemente recorrem a PMA, estão sujeitas a mais complicações na gestação, como um maior número de cesarianas. Ao mesmo tempo, quanto maior a paridade maior a probabilidade de GG, que está associada a mais complicações.

c) Raça:

A raça negra tem maior predisposição para GG, fenómenos tromboembólicos e hipertensivos, que podem complicar a gravidez, levando a resultados mais desfavoráveis.

d) Modo de conceção:

Segundo vários autores, a gestação por PMA está sujeita a mais complicações, por causas inerentes à própria infertilidade, pela probabilidade de gemelaridade e por cuidados médicos com intervenções excessivas, que influenciam negativamente os resultados.

e) Doenças maternas prévias:

Co-morbilidades, como obesidade, doenças autoimunes, metabólicas, hipertensivas e tromboembólicas, aumentam a probabilidade de complicações.

f) Nutrição:

Nutrição excessiva ou em carência aumenta o risco de complicações. A deficiência de vitaminas e minerais como a vitamina B12, ácido fólico, ferro, podem provocar anemia ou malformações congénitas, como defeitos do tubo neural.

g) História familiar:

A história familiar de DG, doenças hipertensivas na gestação e de gemelaridade aumentam o risco de complicações na gestação.

h) Pré-conceção e seguimento obstétrico pré e pós-parto:

Geralmente, grávidas com maior assistência médica, sujeitas a prevenção, rastreios, técnicas de diagnóstico e tratamento precoce têm menor incidência de complicações.

i) Nível socioeconómico:

As mulheres de nível socioeconómico mais baixo, recorrem menos a cuidados médicos, estando sujeitas a maiores complicações gestacionais e piores resultados.

j) PPT/IG/Baixo peso ao nascer:

Estes fatores estão relacionados entre si e aumentam a necessidade de internamento em unidades de cuidados intensivos neonatais, aumentando a morbilidade e mortalidade neonatal.

k) Gemelaridade:

Está associada a maior número de complicações e piores resultados maternos e perinatais. O risco de complicações aumenta com o aumento do número de fetos.

l) Género:

Existem poucos estudos que abordem o género na gemelaridade. Choi *et al*, (2006) e Mohammed *et al*, (2012) não observam diferenças significativas de género entre a FIV e espontâneos, nas BC e MC [6, 36]. Koudstaal *et al*, (2000) referem não haver diferenças significativas na incidência de gémeos de género diferente na FIV e espontâneos, mas que existe maior incidência de gémeos de igual género nos espontâneos. Pinborg *et al*, (2004) não observam diferenças significativas na incidência de fetos masculinos nas gestações BC por FIV e espontâneos, mas noutra análise, verifica que os gémeos de igual género são mais frequentes nos espontâneos, comparativamente com os por FIV. Segundo Weghofer *et al*, (2010) os gémeos de género diferente na gestação BC/BA têm maior taxa de PPT na FIV do que os gémeos femininos. Neste estudo sobre gestações BC/BA, refere-se ainda que gémeos do mesmo género têm maior taxa de admissão a cuidados neonatais nos espontâneos e que os gémeos de género diferente têm maior taxa de admissão se por FIV [22, 32, 35].

m) Corionicidade, Amniocidade e zigoticidade:

Estes são fatores muito importantes nos resultados perinatais, principalmente a corionicidade. Gestações MC estão associadas a maior número de complicações, piores resultados perinatais, maior morbimortalidade perinatal do que as BC, segundo Pinborg *et al*, (2004), McDonald *et al*, (2005), Pinborg *et al*, (2005), Domingues *et al*, (2007), Weghofer *et al*, (2010) e Chasen *et al*, (2011). De acordo com Domingues *et al*, (2007) as gestações MC têm maior incidência de PPT, mortalidade fetal, sendo a causa mais frequente o STFF, crescimento discordante, RCIU e necessidade de cuidados neonatais, no entanto, não encontram diferenças entre a incidência de anomalias congénitas, morbidade neonatal e mortalidade neonatal [11, 22, 24, 35, 37, 38].

Os estudos de Lynch *et al*, (2003), Ho *et al*, (2005) e Simões *et al*, (2012) indicam que as gravidezes MC são mais frequentes na gemelaridade espontânea e as BC são mais frequentes na FIV. Contrariamente, Choi *et al*, (2006) não observaram diferenças significativas na incidência de BC na FIV comparativamente aos espontâneos [18, 20, 36, 39].

Outros autores referem que os gémeos DZ são mais frequentes em IMA e na GG por FIV e que os MZ são mais frequentes na gemelaridade espontânea [11, 17, 32, 35]. OS gémeos MZ apresentam piores resultados perinatais, estando associados a maior risco de complicações, como maior risco de malformações congénitas. [11, 24]. Chasen *et al*, (2011) referem que os MZ masculinos possuem maior risco de PPT e que existe maior mortalidade em gémeos MZ, género masculino, raça negra e gestações MC/MA [2, 4].

Complicações na gravidez gemelar

As GG têm maior risco de desenvolver complicações, estando associadas a uma morbimortalidade materna e perinatal 3-7 vezes superior à gravidez única. Quanto maior o número de fetos maior o risco de complicações. As complicações associadas à gravidez são várias, podendo estas serem maternas e/ou perinatais. As complicações mais frequentes na GG estão representadas na Tabela 1 [1-11, 13, 14, 16-18, 22, 24, 25, 27, 29, 30, 35, 36, 40, 41].

Tabela 1: Complicações mais frequentes na gestação gemelar

Complicações mais frequentes na Gestação Gemelar		
Maternas ante-parto	Maternas pós-parto	Perinatais
Hemorragia genital da gravidez	Hemorragia pós-parto	PPT/ RPM
Doenças hipertensivas	Infeção	Crescimento fetal discordante
DG	Fenómenos tromboembólicos	RCIU/Baixo peso ao nascer
Anemia	Alterações psiquiátricas	Mortalidade/morbilidade
Parto por cesariana		Anomalias congénitas
		Apresentação anómala
		Internamento neonatal

1. Complicações maternas

1.1. Hemorragia genital

A hemorragia genital na gravidez é uma das causas mais frequentes de ida das grávidas à urgência hospitalar. As causas mais frequentes de hemorragia genital são o abortamento, gravidez ectópica, doença trofoblástica gestacional, placenta prévia, DPPNI. Os principais fatores de risco são a hipertensão arterial, IMA, traumatismo e tabagismo [2].

Quando ocorre na primeira metade da gravidez a causa mais frequente é o abortamento. Quando ocorre na segunda metade a causa mais frequente é a placenta prévia. A placenta prévia é a implantação da placenta no segmento inferior do útero. Pode ser total se o orifício cervical interno está totalmente coberto pela placenta, parcial se o orifício está parcialmente coberto ou marginal se a placenta apenas atinge a margem do orifício [2].

Segundo Koudstaal *et al*, (2000), Nassar *et al*, (2003), McDonald *et al*, (2005), Figueiredo *et al*, (2010) e Mohammed *et al*, (2012), não se verificam diferenças significativas na incidência de placenta prévia entre a GG por FIV e espontânea [3, 6, 24, 32, 42]. Pelo contrário, Choi *et al*, (2006), verificam uma incidência significativamente superior de placenta prévia na GG MC por FIV comparativamente à espontânea [36].

Nassar *et al*, (2003), Choi *et al*, (2006) e Couto *et al*, (2007) não verificam diferenças significativas na incidência de DPPNI entre a GG por FIV e espontânea [3, 36, 43].

Koudstaal *et al*, (2000), McDonald *et al*, (2005) e Mohammed *et al*, (2012) não verificam diferenças significativas na incidência de outras hemorragias genitais na GG por FIV e espontânea [6, 24, 32].

As complicações são mais frequentes no pós-parto imediato, primeiras 24 horas, do que no pós-parto tardio, até às 6 semanas. A hemorragia pós-parto é a complicação mais frequente no pós-parto imediato e mais grave no parto gemelar. Considera-se hemorragia pós-parto se a perda hemática é superior a 500ml ou há diminuição de 10% do hematócrito. A etiologia mais frequente é a atonia uterina, que na gravidez gemelar ocorre por hiperdistensão uterina. Outras causas são o traumatismo do trato genital,

retenção de tecido placentário, subinvolução do leito placentário, coagulopatia materna e inversão uterina [2].

Mohamed *et al*, (2012) referem que não existe diferença significativa entre a incidência de hemorragia pós-parto na FIV e espontânea [6].

1.2. Doenças hipertensivas

Na GG os distúrbios hipertensivos são mais frequentes que na única. A doença hipertensiva é a complicação materna mais frequente, estando geralmente associada à GG e ao aumento da morbimortalidade materna e perinatal. Existem diferentes tipos de doença hipertensiva, como Pré-eclâmpsia, Eclâmpsia, Síndrome de HELLP, Hipertensão crónica e Hipertensão crónica com pré-eclâmpsia sobreposta. Devido a maior acesso a seguimento obstétrico e melhoria dos cuidados médicos a incidência de Eclâmpsia e Síndrome de HELLP diminuiu [2, 4, 5].

A forma mais frequente de doença hipertensiva na gravidez é a pré-eclâmpsia, sendo a maior causa de mortalidade materna e perinatal. É uma doença sistémica que geralmente se manifesta depois das 20 semanas de gestação, em que existe uma tensão arterial superior ou igual a 140/90 mmHg, em duas medições com diferença de 6 horas, proteinúria de 24 horas igual ou superior a 300 mg. Esta condição desaparece, em regra, 6-12 semanas após o parto [2, 3, 6, 18, 44].

A sua etiologia é desconhecida, mas pensa-se que esteja relacionada com o aumento da sensibilidade aos vasoconstritores, aumento da enzima conversora da angiotensina e aumento da resistência vascular ao fluxo feto-placentar [2].

Os fatores de risco para a doença são a Pré-eclâmpsia prévia, Diabetes mellitus, Lúpus eritematoso sistémico, Hipertensão arterial crónica, Insuficiência renal, história familiar de Pré-eclâmpsia, primigesta, gesta tardia, raça negra, Obesidade, Trombofilia, intervalo prolongado entre gravidezes e baixo nível socioeconómico [2].

A hipertensão arterial gestacional é transitória, repouso e medidas de suporte são suficientes e permitem o evoluir da gravidez sem repercussões fetais. O tratamento definitivo para a pré-eclâmpsia é o parto [2, 24].

De acordo com a literatura, Koudstaal *et al*, (2000), Nassar *et al*, (2003), McDonald *et al*, (2005), Choi *et al*, (2006), Couto *et al*, (2007) e Mohammed *et al*,

(2012) não se verificou uma incidência significativamente superior de pré-eclâmpsia ou outras doenças hipertensivas em GG por FIV, comparativamente com as espontâneas [3, 6, 24, 32, 36, 43]. Pelo contrário, Simões *et al*, (2012) e Figueiredo *et al*, (2010) referem uma maior incidência de doenças hipertensivas na GG por FIV comparativamente à espontânea [39, 42].

1.3. DG

O risco de DG está aumentado na gravidez gemelar, aumentando o risco de complicações maternas e perinatais. É uma situação temporária, que desaparece no puerpério [2, 4, 5].

A DG está relacionada com a ação da hormona lactogénica placentária, que leva à diminuição dos recetores de insulina, com o objetivo de aumentar e manter o aporte fetal de glicose, causando hiperglicemia, insulino-resistência e hipersinsulinismo materno. A hiperglicemia materna promove a hiperplasia dos ilhéus pancreáticos fetais, aumentando a produção de insulina. Este aumento de insulina estimula o crescimento fetal e aumenta o risco de complicações neonatais [2].

São fatores de risco, história familiar de Diabetes Mellitus, história prévia de DG, IMA, Obesidade, tratamento com corticoides e a raça negra [2].

O diagnóstico é efetuado no primeiro trimestre, se a glicemia em jejum tiver um valor igual ou superior a 92 mg. Se a glicemia em jejum é normal realiza-se o teste de tolerância oral à glicose, com 75 g de glicose, entre as 24-28 semanas, avaliando-se os valores de glicose aos 0 minutos, 1 hora e 2 horas. Considera-se DG quando pelo menos um dos valores do teste estiver alterado [2].

A DG aumenta o risco de complicações metabólicas, parto distócico e infeções. Está também associada a maior morbidade perinatal, sobretudo quando a mãe está mal controlada, aumentando o risco de parto traumático, asfixia intraparto, MFIU, síndrome de dificuldade respiratória, hipoglicemia neonatal, sépsis, macrosomia, RCIU e icterícia neonatal [2].

Segundo Koudstaal *et al*, (2000), Nassar *et al*, (2003), McDonald *et al*, (2005), Choi *et al*, (2006), Couto *et al*, (2007) e Chasen *et al*, (2011) não se observam diferenças significativas entre a incidência de DG na gemelaridade por FIV e

espontânea [3, 4, 24, 32, 36, 43]. Pelo contrário, Simões *et al*, (2012) encontram uma maior incidência de DG na gemelaridade por FIV [39].

1.4. Anemia

A anemia ferropénica é frequente, sendo normal observar-se na gravidez uma queda até 10-15% da hemoglobina/hematócrito, devido à depleção de ferro, desviado para a síntese de eritrócitos fetais e ao aumento de volume plasmático. Uma descida superior a 15% implica investigação da causa [2].

Embora a anemia esteja frequentemente associada à GG, não foram encontrados na literatura estudos comparativos entre a gemelaridade espontânea e por FIV que avaliassem esta complicação [2, 5].

1.5. Parto por cesariana

A cesariana é o procedimento cirúrgico mais realizado em todo o mundo, variando a taxa de país a país. Portugal tem uma das maiores taxas na união europeia A taxa de cesariana é superior a 50% na gemelaridade [34].

Uma das decisões mais importantes no seguimento da gravidez gemelar é a escolha da via de parto. A IG, apresentação fetal, peso fetal, volume de líquido amniótico e localização da placenta são elementos importantes para decidir a via de parto [34].

São indicação para cesariana a gestação MA, mais de 2 fetos, placenta prévia, apresentação anómala, entre outras [34].

Esta cirurgia acarreta alguns riscos que aumentam a morbimortalidade materna, nomeadamente, infeção, hemorragia, tromboembolismo e riscos para gestações futuras, como rotura uterina, morte fetal inexplicada e placentação anómala [2].

Em vários estudos, Dhont *et al*, (1999), Nassar *et al*, (2003), Helmerhorst *et al*, (2004), McDonald *et al*, (2005) e Figueiredo *et al*, (2010) o número de cesarianas é significativamente superior na gemelaridade por FIV do que na espontânea, consequentemente há um aumento dos dias de internamento nas parturientes pós FIV [3, 24, 31, 33, 42]. Pelo contrário, nos estudos de Moise *et al*, (1998), Koudstaal *et al*,

(2000), Pinborg *et al*, (2000), Choi *et al*, (2006), Couto *et al*, (2007), Simões *et al*, (2012) e Mohamed *et al*, (2012) não se encontram diferenças significativas entre a incidência de cesarianas na gemelaridade por FIV comparativamente à espontânea [6, 9, 11, 32, 35, 36, 39, 43].

2. Complicações perinatais

2.1. PPT

Define-se PPT qualquer nascimento que ocorre entre as 24-36^{+6dias} semanas de gestação. O PPT tem uma incidência que se vem mantendo nos últimos 20 anos e é a principal causa de morte perinatal. Quanto maior o número de fetos maior é o risco de complicações e de PPT. A morbimortalidade neonatal é inversamente proporcional à idade gestacional em que ocorre o parto. [2-4, 15, 24].

O PPT pode ser espontâneo ou iatrogénico. O PPT espontâneo pode iniciar-se devido a uma brusca diminuição dos níveis de progesterona ou por aumento da atividade da ocitocina e prostaglandinas, que no caso de gémeos ocorre por hiperdistensão uterina. O parto iatrogénico acontece por indicação médica, quando o ambiente intrauterino é nefasto ou por patologia materna com indicação para terminar a gravidez prematuramente. [2, 3, 6, 15, 22, 24, 35].

As causas de PPT mais frequentes são as anomalias placentares, corioamniotite, hiperdistensão uterina, patologia fetal, DPPNI, RCIU, RPM, DG e doenças hipertensivas [2].

Fatores como o baixo nível socioeconómico, raça negra, tabaco, álcool, obesidade, subnutrição, IMA, PMA e GG estão relacionados com o PPT [2, 22].

Embora a partir das 32 semanas de gestação a taxa de mortalidade neonatal seja baixa, é necessário a realização da indução da maturidade pulmonar para IG entre as 24-34⁺ semanas, de forma a evitar as complicações associadas à prematuridade, nomeadamente o Síndrome de dificuldade respiratória, Enterocolite necrotizante, Hemorragia intraventricular, Retinopatia da prematuridade, Icterícia neonatal, Displasia paralisia cerebral e Sepsis [2, 24, 27].

Moise *et al*, (1998), Nassar *et al*, (2003), McDonald *et al*, (2005) e Figueiredo *et al*, (2010) referem que o PPT é significativamente mais frequente na GG por FIV comparativamente à espontânea, não tendo sido a etiologia determinada [3, 9, 24]. Weghofer *et al*, (2010), verificaram que o PPT é significativamente mais frequente na GG BC/BA por FIV comparativamente à espontânea [22]. Contrariamente, muitos autores, Buitendijk *et al*, (1999), Dhont *et al*, (1999), Olivennes *et al*, (2002), Pinborg *et al*, (2004) Pinborg *et al*, (2005), Choi *et al*, (2006) e Mohamemd *et al*, (2012) não

constatam diferenças significativas na incidência de PPT entre a gemelaridade por FIV comparativamente à espontânea [6, 11, 13, 17, 32, 33, 35, 36]. Simões *et al*, (2012) não encontram diferenças no PPT entre a gemelaridade espontânea e FIV, no entanto a ameaça de PPT é superior nos espontâneos [39].

2.2. RPM

A rotura de membranas é prematura se ocorre antes do início do trabalho de parto. A RPM pré-termo ocorre quando há rotura antes das 37 semanas de gestação. Os fatores de risco para RPM são a RPM prévia, infeção genital, hemorragia anteparto e tabagismo materno [2, 6].

Quanto menor a idade gestacional, no momento de rotura de membranas, maior é o risco de infeção e o tempo de latência entre a rotura e o início do trabalho de parto. Cerca de 1/3 dos PPT são atribuídos à RPM. A RPM não é condição necessária ao PPT, mas está também muitas vezes associado a DPPNI e hemorragia pós-parto [2, 24].

Segundo a literatura, Koudstaal *et al*, (2000), Nassar *et al*, (2003) e McDonald *et al*, (2005), Figueiredo *et al*, (2010) e Mohammed *et al*, (2012) não existe uma diferença significativa na incidência de RPM pré-termo na gemelaridade por FIV, em relação à espontânea [3, 6, 24, 32, 42]. Porém, Couto *et al*, (2007) encontraram uma maior incidência de RPM nas gemelaridade espontânea, comparativamente à FIV [43].

2.3. RCIU, Baixo peso ao nascer e crescimento discordante

O peso fetal é influenciado por fatores maternos, como alcoolismo, tabagismo, toxicodependência, desnutrição, infeção, fármacos, Hipertensão arterial, Diabetes, por fatores placentários, como Placenta prévia, Enfarte, infeção e Tumor da placenta e por fatores fetais, como a cromossomopatia, infeção e GG, género e raça. Em geral, os gémeos por FIV têm mais baixo peso ao nascer do que os espontâneos [2].

O crescimento fetal discordante ocorre quando o gémeo menor tem menos 20-25% do peso do que o gémeo maior e está mais frequentemente associado a gravidez MC [2, 6, 18]. Buitendijk *et al*, (1999) e Ho *et al*, (2005) referem que o crescimento discordante está relacionado com alterações do fluxo placentar, ocorrendo dessa forma mais frequentemente nas gestações MC [17, 18]. Autores como, Koudstaal *et al*, (2000),

Nassar *et al*, (2003), Choi *et al*, (2006), Couto *et al*, (2007), Simões *et al*, (2012) e Mohammed *et al*, (2012) referem que não existem diferenças significativas na incidência de crescimento discordante entre os gémeos por FIV e espontâneos [3, 6, 32, 36, 39]. Por outro lado, Buitendijk *et al*, (1999), Pinborg *et al*, (2004) e Figueiredo *et al*, (2010) verificaram que existe maior incidência de crescimento discordante nos gémeos por FIV do que nos espontâneos [17, 35, 42, 43].

A nível internacional, um recém-nascido com baixo peso, é aquele que tem menos de 2500 g ao nascer e um recém-nascido com muito baixo peso, é aquele que tem menos de 1500 g ao nascer [2, 6, 15, 24, 35]. De acordo com Dhont *et al*, (1999), Olivennes *et al*, (2002), McDonald *et al*, (2005), Pinborg *et al*, (2005), Couto *et al*, (2007), Weghofer *et al*, (2010) e Mohammed *et al*, (2012) não se verificam diferenças significativas entre o baixo peso ao nascer na FIV e espontâneos [6, 11, 13, 22, 24, 33, 43]. Choi *et al*, (2006) verificaram uma incidência significativamente maior de baixo peso ao nascer na gemelaridade espontânea, comparativamente à FIV, estando este facto relacionado com as gestações MC [36]. Por outro lado, Moise *et al*, (1998), Buitendijk *et al*, (1999), Koudstaal *et al*, (2000), Nassar *et al*, (2003), Helmerhorst *et al*, (2004) e Figueiredo *et al*, (2010) referem existir uma incidência significativamente superior de baixo peso ao nascer na FIV comparativamente à espontânea [3, 9, 17, 31, 32, 42].

Considera-se que existe RCIU se um feto possui um peso abaixo do percentil 10 para a IG. A causa da RCIU pode ser intrínseca ou extrínseca ou ambas. A RCIU e baixo peso ao nascer são frequentes na gemelaridade e estão associados a maior mortalidade e morbidade perinatal. Quanto mais precoce a RCIU na gestação mais grave serão as complicações neurológicas [2, 3]. A RCIU é maior nos MZ e MC [2]. Nassar *et al*, (2003) referem que existe uma RCIU significativamente superior nos espontâneos, comparativamente aos FIV [3]. No entanto, Choi *et al*, (2006), Couto *et al*, (2007) e Mohammed *et al*, (2012) não observam diferenças significativas entre a RCIU na GGo por FIV e espontânea [6, 36, 43].

2.4. Mortalidade/morbidade perinatal

A mortalidade perinatal é definida pelo cálculo do número de mortes intrauterinas, intraparto e de mortes neonatais (até 7 dias), por cada 1000 nascimentos de gestação superior ou igual a 24 semanas [45]. A mortalidade perinatal é muito

superior na GG comparativamente com a gestação única. O segundo gêmeo tem maior taxa de mortalidade/morbilidade [39]. Um facto importante que influencia a mortalidade perinatal é a corionicidade [2, 4, 6, 7]. A maior causa de morte neonatal é a prematuridade. As causas mais frequentes de morte fetal *in útero* são de causa indeterminada, STFF nas MC e RCIU, principalmente nas MC [2, 4, 6, 7, 38].

Segundo Chasen *et al*, (2011), existe maior mortalidade MZ, género masculino, raça negra e gestações MC/MA [2, 4]. Segundo a maioria dos autores, Koudstaal *et al*, (2000), Olivennes *et al*, (2002), Nassar *et al*, (2003), Pinborg *et al*, (2004), McDonald *et al*, (2005), Pinborg *et al*, (2005), Choi *et al*, (2006), Couto *et al*, (2007), Figueiredo *et al*, (2010), Simões *et al*, (2012) e Mohammed *et al*, (2012) não se encontram diferenças significativas na mortalidade perinatal entre gemelaridade espontânea e FIV [3, 6, 11, 13, 24, 32, 33, 35, 36, 39, 42, 43]. Contrariamente, Moise *et al*, (1998) e Helmerhorst *et al*, (2004) referem que existe uma incidência significativamente superior de mortalidade perinatal na gemelaridade espontânea, comparativamente com a FIV [9, 31].

A morbilidade neonatal está relacionada com as complicações da prematuridade, Sépsis, Enterocolite necrotizante, Retinopatia da prematuridade, Doença das membranas hielinas, Síndrome de dificuldade respiratória, Taquipneia transitória no recém-nascido, Hiperbilirrubinémia, Hemorragia intraventricular. As complicações respiratórias são as mais frequentes [2, 4, 6, 7, 42].

Nos estudos de Koudstaal *et al*, (2000), Figueiredo *et al*, (2010) e Mohammed *et al*, (2012) não se verificou uma incidência significativamente superior de morbilidade perinatal nos gêmeos espontâneos, comparativamente com os por FIV [6, 32, 42]. Pelo contrário, Moise *et al*, (1998) observaram uma maior morbilidade neonatal nos gêmeos por FIV do que nos espontâneos, devido à prematuridade e baixo peso ao nascer [9].

2.5. Anomalias congénitas

O aparecimento de anomalias congénitas é superior na gravidez gemelar, principalmente na monozigótica. As anomalias mais frequentes são as cardíacas [2, 4, 6]. A incidência de anomalias congénitas na gemelaridade por PMA é significativamente superior comparativamente com a gestação espontânea [19].

De acordo com a literatura, Buitendijk *et al*, (1999), Dhont *et al*, (1999), Koudstaal *et al*, (2000), Olivennes *et al*, (2002), Nassar *et al*, (2003), Pinborg *et al*, (2004), McDonald *et al*, (2005), Pinborg *et al*, (2005), Choi *et al*, (2006), Simões *et al*, (2012) e Mohammed *et al*, (2012) não se encontram diferenças significativas na incidência de malformações nas GG por FIV comparativamente às espontâneas [3, 6, 11, 13, 17, 24, 32, 33, 35, 36, 39].

2.6. Apresentação anómala

A gemelaridade aumenta a probabilidade de apresentação anómala, aumentando o risco de complicações no parto, como na apresentação não cefálica do primeiro gémeo, com indicação para cesariana [2, 46].

Segundo Dhont *et al*, (1999), Nassar *et al*, (2003) e McDonald *et al*, (2005) não se verifica uma incidência significativamente superior de apresentações anómalas nas GG por FIV em relação às espontâneas [3, 24, 33].

2.7. Cuidados neonatais

O resultado perinatal é influenciado pelo baixo peso ao nascer, idade materna, paridade, idade gestacional e sexo fetal, que são importantes determinantes da mortalidade neonatal. Os resultados perinatais na FIV, segundo McDonald *et al*, (2005) e Källén *et al*, (2010), são piores do que no espontâneo. [2, 24, 27]

De acordo com vários autores, Nassar *et al*, (2003), Helmhorst *et al*, (2004), Pinborg *et al*, (2004), McDonald *et al*, (2005), Pinborg *et al*, (2005), Choi *et al*, (2006), Figueiredo *et al*, (2010) e Weghofer *et al*, (2010) verifica-se uma maior admissão a unidades de cuidados neonatais nos gémeos por FIV comparativamente com os espontâneos, devido a maior número de complicações de prematuridade, traduzindo-se num maior tempo de internamento, principalmente em gémeos de género diferente [3, 11, 22, 24, 31, 35, 36, 42]. No entanto, Moise *et al*, (1998), Dhont *et al*, (1999), Koudstaal *et al*, (2000), Couto *et al*, (2007) e Mohammed *et al*, (2012) não encontram diferenças significativas na admissão a unidades de cuidados neonatais na GG por FIV comparativamente com as espontâneas [6, 9, 32, 33, 43].

Conclusão

De acordo com a literatura verifica-se uma maior incidência de complicações maternas e perinatais na GG comparativamente à gestação única. O risco de complicações é tanto maior quanto maior o número de fetos. Este facto verifica-se porque, ao contrário de outros mamíferos o ser humano está mais preparado para uma gestação única e nas gestações múltiplas as alterações físico-psicológicas maternas são mais evidentes e bruscas, aumentando o risco de complicações.

Alguns autores defendem que existe um risco aumentado de complicações na PMA, que se deve a fatores inerentes às técnicas utilizadas, aos anos de infertilidade, aos cuidados obstétricos e manuseamento excessivos e às características maternas.

Em relação à FIV, verificou-se que a literatura aborda mais as complicações maternas durante a gestação e as perinatais, havendo poucos estudos que abordam as complicações maternas no pós-parto. Não foram encontrados artigos que referissem a incidência de anemia materna na gestação, infeção materna pós-parto, doenças tromboembólicas e MFIU na gemelaridade por FIV comparativamente à espontânea.

Poucos estudos referem a incidência nos dois grupos de internamento materno anteparto ou pós-parto, hemorragias pós-parto, alterações psiquiátricas, RCIU, morbidade perinatal, apresentação fetal e género pelo que não foi possível estabelecer uma relação entre a ocorrência das complicações na GG por FIV comparativamente à GG espontânea. Nos gémeos espontâneos a RCIU está possivelmente relacionada com as gestações MC.

Na maioria dos estudos não foi encontrada diferença significativa entre a gemelaridade por FIV e espontânea, nomeadamente na hemorragia anteparto, RPM, doenças hipertensivas, DG, anomalias congénitas, PPT, IG e mortalidade perinatal. A mortalidade perinatal nas GG espontâneas deve-se principalmente à incidência de gémeos MC. No entanto, os resultados foram discrepantes na cesariana, crescimento discordante, baixo peso ao nascer e cuidados neonatais, pelo que não foi possível obter uma relação entre a ocorrência das complicações na GG por FIV comparativamente à GG espontânea. A maior parte das admissões a cuidados neonatais, com um internamento mais prolongado, estão relacionadas com complicações neonatais associadas à prematuridade, a uma menor IG corresponde um menor peso. Alguns autores referem que na FIV existe maior intervenção obstétrica e consequentemente

maior PPT. O aumento de cesarianas na FIV pode estar relacionado com a cultura do país onde o estudo foi realizado ou com ansiedade materna.

A maioria dos estudos que concluíram haver diferenças entre as complicações na GG por FIV e espontânea são estudos não emparelhados ou emparelhados apenas para algumas variáveis e tratavam-se de estudos mais antigos. Os estudos que concluíram não haver diferenças entre os grupos são mais recentes e emparelhados para várias variáveis que influenciam os resultados perinatais e maternos, como a corionicidade, que é um dos fatores mais importantes. Com a exclusão de gestações MC, vários estudos verificaram não haver diferenças entre FIV e espontâneos. De acordo com a literatura, na FIV existe maior IMA, nuliparidade e história de infertilidade, que são fatores associados a maior risco de complicações materno-fetais, como PPT e baixo peso ao nascer.

Ainda, segundo alguns autores, pensa-se que na FIV os resultados deviam ser melhores do que nos espontâneos porque, em geral, as gestantes possuem maior nível socioeconómico, melhor nutrição, cuidados de saúde pré-natais, são não fumadores e os gémeos são maioritariamente BC.

Em suma, a análise dos resultados entre gemelaridade por FIV e espontânea é discordante e suscita algumas reflexões. Os fatores que contribuem para esses resultados inconsistentes são muitos, como o seguimento na FIV, que pode não estar integrado em unidades obstétricas, os registos clínicos serem incorretamente preenchidos, fatores inerentes à técnica de PMA, maior incidência de gestações BC na FIV e MC nas espontâneas, diferentes métodos do estudo, critérios de inclusão e exclusão e não emparelhar os estudos para os fatores que influenciam os resultados materno-fetais. O emparelhamento dos estudos permite reduzir grandes diferenças entre os grupos em estudo e eliminar fatores que possam influenciar os resultados, ou seja, diminuir o *bias*, para que os resultados sejam mais corretos ou mais aproximados da realidade.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra. Filomena Taborda e à minha coorientadora, Dra. Rosa Rodrigues, por todo o apoio que me deram e por me terem acompanhado ao longo deste ano durante todo o desenvolvimento da tese.

Agradeço também à minha família pelo apoio incondicional não só ao longo deste difícil ano, mas principalmente durante toda a minha formação académica.

Referências Bibliográficas

1. Doyle, P. The outcome of Multiple pregnancy. *Human Reproduction*. 1996;11(4):110-20.
2. Graça, L. e Colaboradores. *Medicina materno-Fetal*. 4ª ed: LIDEL; 2010.
3. Nassar, A., Usta, I., Rechdan, J., Harb, T., Adra, A. e Abu-Musa, A. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2003;189:513-8.
4. Chasen, S. e Chervenak, F. Antepartum issues in management of twin gestations. UpToDate2011a [updated 24-03-2011; cited 2012 21/09/2012]; 1-16]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/search?search=antepartum+issues+in+management+of+twin+gestations&x=0&y=0>.
5. Chittacharoen, A., Singhakun, D. e Ayudhya, N. Pregnancy Outcome of Twin Pregnancy in Ramathibodi Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2006;89(4):76-9.
6. Mohammed, A. e Abdel-Maaboud, M. Obstetric and neonatal outcomes of IVF versus spontaneously conceived dichorionic twins. *Middle East Fertility Society Journal* 2012 [cited 2012 27-09-2012]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mefs.2012.02.008>.
7. Manso, P., Vaz, A. e Silva, I. Corionicidade e complicações perinatais na gravidez gemelar: Casuística de 10 anos. *Acta Médica Portuguesa*. 2011;24(5):695-8.
8. Obiechina, N., Okolie, V., Eleje, G. e Anemeje, O. Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in a Nigerian tertiary hospital. *International Journal of Women's Health*. 2011;3:227-30.
9. Moise, J., Laor, A., Armon, Y., Gur, I. e Gale, R. The outcome of twin pregnancies after IVF. *Human Reproduction*. 1998;13(6):1702-5.
10. Walker, M., Murphy, K., Pan, S., Yang, Q. e Wu Wen, S. Adverse Maternal Outcomes in multifetal pregnancies. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004;111:1294-6.
11. Pinborg, A. IVF/ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Human Reproduction*. 2005;11(6):575-93.

12. Hansen, M., Colvin, L., Petterson, B., Kurinczuk, J., Klerk, N. e Bower, C. Twins Born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Human Reproduction*. 2009;24(9):2321-31.
13. Olivennes, F., Fanchin, R., Lédée, N., Righini, C., Kadoch, I. e Frydman, R. Perinatal outcome and developmental studies on children born after IVF. *Human Reproduction*. 2002;8(2):117-28.
14. Group ECW. Multiple gestation pregnancy. *Human Reproduction*. 2000;15(7):1856-64.
15. Chauhan, S., Scardo, J., Hayes, E., Abuhamad, A. e Berghella, V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010:305-15.
16. Zaib-un-Nisa, S., Ghazal-aswad, S. e Badrinath P. Outcome of twin pregnancy after assisted reproductive techniques - a comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2003;109:51-4.
17. Buitendijk, S. Children after in vitro fertilization: An overview of the literature. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1999;15(1):52-65.
18. Ho, C., Peng, F., Chen, H., Lien, Y., Chen, S. e Yang, Y. Twin Pregnancy Conceived by Assisted Reproductive Technology: Maternal and Perinatal Outcomes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;44(4):332-7.
19. Paulson, R. Pregnancy outcome after assisted reproductive technology. UpToDate2012 [updated 29/06/2012; cited 2012 14/09/2012]; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/search?search=pregnancy+outcome+after+assisted+reproductive+technology&x=0&y=0>.
20. Lynch, A., McDuffie, R., Stephens, J., Murphy, J., Faber, K. e Orleans, M. . The contribution of assisted conception, chorionicity and other risk factors to very low birthweight in a twin cohort. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;110:405-10.
21. WHO. Gender and Genetics Assisted Reproductive Technologies (ARTs). World Health Organization2013 [cited 2013 05-02-2013]; Available from: <http://www.who.int/genomics/gender/en/index6.html>.

22. Weghofer, A., Klein, K., Stammer-Safar, M., Worda, C., Barad, D., Husslein, P. e Gleicher, N. The impact of fetal gender on prematurity in dichorionic twin gestations after in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010;8(57):1-6.
23. Vitthala, S., Gelbaya, T., Brison, D., Fitzgerald, C. e Nardo, L. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2009;15(1):45-55.
24. McDonald, S., Murphy, K., Beyene, J. e Ohlsson, A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193:141-52.
25. van Wely, M., Twisk, M., Mol, B. e van der Veen, F. Is twin pregnancy necessarily an adverse outcome of assisted reproductive technologies? *Human Reproduction*. 2006;21(11):2736-8.
26. Fitzsimmons, B., Bebbington, M. e Fluker, M. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: Assisted reproduction versus spontaneous conception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998;179(5):1162-7.
27. Källén, B., Finnström, O., Lindam, A., Nilsson, E., Nygren, K. e Olausson, P. Selected neonatal outcomes in dizygotic twins after IVF versus non-IVF pregnancies. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010;117:676-82.
28. Smith, S., Pfeifer, S. e Collins, J. Diagnosis and Management of Female Infertility. *The Journal of the American Medical Association*. 2003;290(13):1767-70.
29. Källén, B., Finnström, O., Nygren, K., Olausson, P. e Wennerholm, U. *In vitro* fertilization in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112:1529-35.
30. Kalra, S., Barnhart, K. In Vitro Fertilization and Adverse Childhood Outcomes: What We Know, Where We Are Going, and How Will We Get There? A Glimpse into What Lies Behind and Beckons Ahead Suleena Kansal. *Fertil Steril*. 2011;95(6):1887-9.
31. Helmerhorst, F., Perquin, D., Donker, D. e Keirse, M. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *British Medical Journal*. 2004:1-5.

32. Koudstaal, J., Bruinse, H., Helmerhorst, F., Vermeiden, J., Willemsen, W. e Visser, G. Obstetric outcome of twins pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Human Reproduction*. 2000;15(4):935-40.
33. Dhont, M., Sutter, P., Ruysinck, G., Martens, G. e Bekaert, A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;181:688-95.
34. Graça, L. e Colaboradores. *Medicina materno-Fetal*. 4ª ed: LIDEL; 2010.
35. Pinborg, A., Loft, A., Rasmussen, S., Schmidt, L., Langhoff-Roos, J., Greisen, G. e Andersen, A. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10 362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Human Reproduction*. 2004;19(2):435-41.
36. Choi, S., Kim, H. e Roh, C. Pregnancy outcomes of twins after in vitro and spontaneous fertilization. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;94:49-51.
37. Domingues, A., Gonçalves, S., Vasco, E., Fonseca, E. e Moura, P. Corionicidade em gravidez gemelar: impacto nos resultados perinatais. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*. 2007;1(4):163-.
38. Figueiredo, S., Dionísio, T., Faria, D., Almeida, M., Oliveira, B. e Silva, I. Gestações gemelares após PMA versus gestações gemelares espontâneas: avaliação comparativa das complicações obstétricas e dos resultados perinatais. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*. 2010;4(4):169-75.
39. Chasen, S. e Chervenak, F. Antepartum issues in management of twin gestations. 2011a:1-18. Epub 24-03-2011.
40. Simões, T., Queirós, A., Correia, L., Dias, E. e Campos, A. Resultado Obstétrico de gravidezes gemelares resultantes de Fecundação in Vitro, Microinjeção e Estimulação da Ovulação em comparação com as espontâneas. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*. 2012;6(2):46-50.
41. Groutz, A., Yovel, I., Amit, A., Yaron, Y., Azem, F. e Lessing, J. Pregnancy outcome after multifetal pregnancy reduction to twins compared with spontaneously conceived twins. *Human Reproduction*. 1996;11(6):1334-6.

42. Chasen, S. e Chervenak, F. Delivery of twin gestations. UpToDate. 2011b:1-9.
43. Couto, D., Domingues, A., Silvestre, M. Peixoto, A., Fonseca, E. e Almeida-Santos, T. Estudo comparativo das gestações gemelares após procriação medicamente assistida versus gestações gemelares espontâneas. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*. 2007;1(4):172-7.
44. Koivurova, S., Hartikainen, A., Karinen, L., Gissler, M., Hemminki, E., Martikainen, H., Tuomivaara, L. e Järvelin, M. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990–1995. *Human Reproduction*. 2002;11(11):2897-903.
45. Pinborg, A., Loft, A., Schmidt, L. e Andersen, A. Morbidity in a Danish National cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health-related and social implications for the children and their families. *Human Reproduction*. 2003;18(6):1234-43.
46. Chasen, S. e Chervenak, F. Delivery of twin gestations. UpToDate2011b [updated 16/07/2012; cited 2012 21/09/2012]; Available from:
<http://www.uptodate.com/contents/search?search=Delivery+of+twin+gestations&x=0&y=0>.