RENATA ALMEIDA DE ASSUNÇÃO

Perfil clínico-epidemiológico das gestações gemelares com parto no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 2003 a 2006

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Assunção, Renata Almeida de

Perfil clínico-epidemiológico das gestações gemelares com parto no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 2003 a 2006 / Renata Almeida de Assunção. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Gêmeos 2.Epidemiologia descritiva 3.Complicações na gravidez 4.Hospitalização 5.Resultado da gravidez 6.Nascimento prematuro

USP/FM/SBD-380/08

*“Daqui a cinco anos você estará bem próximo de ser a mesma
pessoa que é hoje, exceto por duas coisas: os livros que ler e as
pessoas de quem se aproximar.”*

Charles Jones

Dedicatória

À minha mãe, **Railda** (*in memorian*), e à minha sogra, **Irene** (*in memorian*), que, juntas, muito se dedicaram para que eu trilhasse o caminho da medicina.

Ao meu pai, **João**, pessoa simples e determinada que não mediu esforços para que meus sonhos se realizassem.

Ao meu marido, **Carlos**, que me conhece mais do que eu a mim mesma. Obrigada por me trazer à realidade quando me distancio dela e por me auxiliar com muito esmero na educação do nosso filho nos momentos em que estive, mentalmente, ausente.

Eduardo, "Deixa eu dizer que te amo. Deixa eu pensar em você. Isso me acalma, me acolhe a alma. Isso me ajuda a viver..." Meu filho, você torna minha vida completa! Te amo!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Professor Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de convivência e aprendizado na mais sólida e conceituada Clínica de Obstetrícia do País.

À **Professora Dra. Maria de Lourdes Brizot**, exemplo de competência profissional, que com sua energia e rigor nos torna profissionais melhores. Meu sincero muito obrigado, por poder compartilhar de seus ensinamentos.

Ao **Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, pela paciência, amizade e confiança em mim depositada. Seu caráter, equilíbrio e excelência profissional são exemplos a serem admirados e seguidos. Obrigada, meu mestre e amigo.

À **Dra. Patrícia Gonçalves de Almeida** que acreditou em mim e me mostrou ser possível atingir objetivos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Seizo Miyadahira, presente na banca de qualificação, pela paciência oriental na avaliação e pelas excelentes considerações para o aprimoramento deste trabalho.

À Professora Roseli Mieko Yamamoto Nomura, meus sinceros agradecimentos pelas considerações valiosas na qualificação e na finalização deste trabalho.

Às Professora Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs responsável pelo berçário anexo do 10º andar e à Dra Regina Schultz, responsável pelo laboratório de patologia clínica, pela paciência nas minhas inúmeras dúvidas.

Ao Dr. Vitor Bunduki, Dra. Lílian Lopes, Dr. Mario Henrique Burlacchini, Dr. Edécio Ambruster, Dra. Joelma Queiroz Andrade e todos do setor da Medicina Fetal, pelos ensinamentos que contribuíram para minha formação profissional e científica.

À Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, coordenadora da pós-graduação do Departamento de Obstetrícia, pelo apoio a todas as dúvidas na pós-graduação.

À Aline Giroto Ricci, Carla Bicudo, Estela Naomi Nishie, Júlio Toyama, Márcio José Rosa Requeijo, Verbênia Nunes Costa e Adriana Fukao, com quem tive o prazer de conviver e aprender.

Aos novos amigos, Ana Paula Mosconi, Clarissa Lamberty, Eduardo Pimenta, Isabel Noronha, Juliana Limeira Ramos, Juliana Carvalho, Lília Araújo Lima de Oliveira, Luciana Freitas Garcia, Mary Nalza Rodrigues Ribeiro, Milena Prado Ninno Nozaki, Tatiana Bernáth Liao, que a vida nos apresenta e nos ajudam a crescer, evoluir e transformar. Obrigada pelos incentivos nos momento difíceis.

Ao Amadeu Santos, Eliane Virgílio, Sandra Regina Diniz Souza, Clarissa Aparecida Milani e Doris Emi Aoshima, que, além de suas atribuições profissionais, me ajudaram sobremaneira na obtenção dos dados para que este trabalho pudesse ser concretizado. Meus sinceros agradecimentos.

Às funcionárias do ambulatório e enfermaria, Gláucia Anjos, Leda Fins, Elenir Ribeiro Maldi, Maria das Graças Silva, Maria do Carmo Canela, Míriam Souto, Regina Conessa, Marina Martins da Silva, Terezinha Hideco Tase, Aparecida do Carmo Lopes, Maria Aparecida Domingues, Josefa José Marinho, Terezinha “filhinha” que sempre estiveram presentes e tornaram esta jornada mais amena.

À Sra. Inês Muras Fuentes Jazra, secretária da pós-graduação da disciplina de Obstetrícia do HCFMUSP, pelo apoio e ajuda em todos os momentos.

A Sras. Soraia Cristina Ferreira da Silva, Fátima Batista e Márcia Aparecida Batista, secretárias da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pela ajuda administrativa.

Aos “meninos” da informática, Alan Garcia da Silva e William Santos, por todo o suporte técnico e pela amizade.

A todas as pacientes do setor de gestação gemelar, motivo maior da realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Resumo

Summary

1. Introdução.....	1
2. Proposição.....	9
3. Revisão da literatura.....	11
4. Casuística e método.....	62
5. Resultados.....	73
6. Discussão.....	10
7. Conclusões.....	121
8. Anexos.....	123
9. Referências.....	126

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
DC	Dicoriônica
DG	Diabetes gestacional
DHEG	Doença hipertensiva específica da gestação
DP	Desvio padrão
DZ	Dizigóticas
EFTPS	East flanders twin prospective survey
et. al.	e outros
EUA	Estados Unidos da América
g	gramas
HA	Hipertensão arterial
HAC	Hipertensão arterial crônica
IC95%	Intervalo de confiança 95%
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG	Idade gestacional
Máx.	Máximo
MC	Monocoriônica
MCDA	Monocoriônica diamniótica
MCMA	Monocoriônica monoamniótica
Mín.	Mínimo
MZ	Monozigóticas
NCHS	National Center for Health Statistics

OR	Odds ratio
p	Nível de significância
PZ	Plurizigóticas
RCF	Restrição do crescimento fetal
RN	Recém-nascido
RR	Risco relativo
RPM	Rotura prematura de membranas
STFF	Síndrome da transfusão feto-fetal
TPP	Trabalho de parto prematuro
vs	Versus

Resumo

ASSUNÇÃO, R.A. ***Perfil clínico-epidemiológico das gestações gemelares com parto no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de 2003 a 2006.*** Dissertação (Mestrado). São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2008. 139 p.

O objetivo do estudo foi avaliar os aspectos clínicos epidemiológicos, as principais complicações maternas e os resultados perinatais nas gestações gemelares. Foi realizado estudo retrospectivo com análise de gestações gemelares, com idade gestacional maior que 20 semanas e parto no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2006. Das 303 gestações gemelares, 289 apresentavam dados completos. A incidência de gestação gemelar foi de 3,3% e 96,2% naturalmente concebidas. Em relação à corionicidade, 60,5% eram dicoriônicas (DC), 30,8% monocoriônicas diamnióticas (MCDA), 6,6% monocoriônicas monoamnióticas (MCMA) e em 2,1% dos casos a corionicidade não foi determinada. A idade materna média foi de 29,1 anos e 39,4% eram nulíparas. Cerca de 30% das pacientes apresentavam patologia clínica prévia e as mais prevalentes foram: hipertensão arterial crônica (12,5%), cardiopatias (4,8%) e pneumopatias (4,5%). Complicações gestacionais foram observadas em 85,1% dos casos, sendo as principais: parto prematuro (65,7%), doença hipertensiva específica da gestação (15,6%) e rotura prematura de membranas (13,5%). Ocorreram 395 internações e tempo médio de internação de 6,1 dias. Dessas, 45,8% foram para resolução da gestação por trabalho de parto ou por indicação materno-fetal. A idade gestacional média no parto foi de 34,6 semanas, significativamente menor nas gestações monocoriônicas (MC) do que nas DC (33,5 *versus* 35,4 semanas, $p < 0,001$). A via de parto mais freqüente foi à cesárea (84,8%). Dos 578 produtos conceptuais, três eram acárdicos (0,5%), 35 natimortos (6,0%) e 540 nativos (93,5%). A proporção de óbitos durante a internação no berçário foi de 11,5%, sendo 2,8 vezes maior nas gestações MC em relação às DC. As complicações neonatais mais freqüentes foram: prematuridade (65,7%), baixo peso ao nascer (71,8), restrição do crescimento fetal (18,7%) e as malformações (13,6%). Todos esses parâmetros apresentaram resultado significativamente piores para os recém-nascidos das gestações MC em relação às DC. No presente estudo, concluiu-se que, as gestações gemelares apresentam elevada incidência de complicações maternas, principalmente relacionadas ao parto prematuro, hipertensão arterial sistêmica e rotura prematura de membranas. O resultado perinatal adverso esteve relacionado à prematuridade, malformações e às complicações inerentes à monocorionicidade. A taxa de sobrevivência nas gestações gemelares DC e MC sem malformações ou síndrome da transfusão feto-fetal é semelhante.

Descritores: 1. Gêmeos 2. Epidemiologia descritiva 3. Complicações na gravidez 4. Hospitalização 5. Resultado da gravidez 6. Nascimento prematuro.

Summary

ASSUNÇÃO, R.A. ***Clinical and epidemiological profile of twin pregnancies delivered at Hospital das Clínicas, São Paulo University Medical School, between 2003 and 2006*** [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo"; 2008. 139 p.

The aims of this retrospective study were to describe clinical and epidemiological aspects of twin pregnancies delivered between January 2003 and December 2006 at the Hospital das Clínicas, São Paulo University Medical School. Maternal complications and perinatal outcome were also studied. Amongst 303 twin pregnancies delivered at a gestational age of more than 20 weeks, 289 cases had completed medical records. The incidence of twin deliveries was 3.3% and 96.2% were naturally conceived. 60.5% were dichorionic (DC), 30.8% monochorionic diamniotic (MCDA), 6.6% monochorionic monoamniotic (MCMA) and in 2.1% of cases, chorionicity was unknown. Mean maternal age was 29.1 years and 39.4% were nulliparous. About 30% of women had a prior clinical history and the most frequent conditions were: chronic hypertension (12.5%), cardiac disease (4.8%) and respiratory complications (4.5%). Pregnancy complications were observed in 85.1% of the cases, and the most common were preterm delivery (65.7%), pregnancy induced hypertension (15.6%) and premature rupture of membranes (13.5%). In this group, there were 395 hospital admissions (1.4 admissions per patient) and the average length of stay was 6.1 days (range 1 to 65 days). Of these, 45.8% were for pregnancy resolution due to labor or maternal-fetal complications. Mean gestational age at delivery was 34.6 weeks, being significantly lower in monochorionic compared to dichorionic twins (33.5 versus 35.4 weeks, $p < 0.0001$). Cesarean section was the most common route of delivery (84.8%). Amongst the 578 fetuses/newborns, three were acardiac (0.5%), 35 were stillbirths (6.0%) and 540 were born alive (93.5%). Neonatal death occurred in 11.5%, and was 2.8 times higher in MC pregnancies compared to DC. The most common perinatal complications were preterm birth (65.7%), low birth weight (71.8%), fetal growth restriction (18.7%) and fetal malformations (13.6%). All these complications were significantly worse in MC compared to DC pregnancies. Twin pregnancies show high rates of maternal and perinatal complications, such as preterm birth, hypertension, premature rupture of membranes, fetal birth defects and complications inherent to monochorionicity.

Keywords: 1. Twin 2. Epidemiology descriptive 3. Pregnancy complications 4. Hospitalization 5. Pregnancy outcome 6. Premature birth

1. Introdução

Gestação múltipla é definida como aquela proveniente de um ou mais ciclos ovulatórios, resultando no desenvolvimento intracorpóreo de mais de um zigoto ou na divisão do mesmo zigoto, independente do número final de neonatos^[1]. Cada produto da gravidez múltipla é denominado gêmeo.

A ocorrência da gestação múltipla sempre ocupou lugar especial na história da humanidade. As interpretações sobre o seu significado variam de acordo com as crenças de cada civilização. São compreendidos como irmãos parceiros, complementares, opostos ou, até mesmo, rivais. Assim, em algumas culturas, a gestação gemelar é interpretada como bênção e, noutras, maldição.

No Egito antigo, Set e Osíris eram os filhos gêmeos do deus da terra e da deusa dos céus. Segundo a lenda, Set estava determinado a ser o primeiro a nascer e, para isso, “rasgou” o ventre materno antes de estar completamente formado. Set é o deus da violência e do caos e Osíris é o deus da civilização e da prosperidade. Essa mesma rivalidade é descrita na Bíblia: Jacó segura o calcanhar de Esaú, no momento do nascimento, tentando, com isso, tornar-se o primogênito.

Na cultura oriental, entre os japoneses, a gemelidade é ocorrência rara e é relacionada a um ato maléfico ou alguma

impureza da gestante. Algumas gestantes, para não revelar a gestação múltipla, praticavam o infanticídio ou registravam seus filhos em datas diferentes. Por outro lado, na mitologia africana, a ocorrência da gestação múltipla é considerada como bênção para a família e para a comunidade.

No Brasil, na tribo indígena Xingu, existe a lenda dos gêmeos Kuat e Iae que obrigaram o maléfico Rei Urubutsin a dar a luz para o mundo que se encontrava na escuridão. Kuat se transforma no Sol e Iae na Lua, e a vigília de ambos mantém a luz no mundo.

Independente da crença que se possa ter em relação à gestação múltipla, a sua importância para a obstetrícia contemporânea se deve ao aumento de sua incidência a partir da década de 80 e às complicações materno-fetais a ela associada^[2]. Em países com registros populacionais de longa duração, tais como a Suécia, Finlândia, Inglaterra, França e Estados Unidos, a tendência observada na incidência de gestações múltiplas, no século passado, apresenta dramático declínio a partir das décadas de 30 e 40, atingindo valores mínimos na década de 70. Porém, a partir da década de 80, a incidência aumenta significativamente, devido tanto aos avanços da reprodução assistida, quanto ao aumento da idade materna^[3].

Nos Estados Unidos, a taxa de gestações gemelares aumentou 59% no período entre 1980 e 1999^[4]. No mesmo período, a taxa de gestações trigemelares ou de maior ordem aumentou 310% na França, 430% na Inglaterra e 696% nos Estados Unidos^[3]. Aproximadamente 94% das gestações múltiplas são gemelares^[4].

Apesar de os partos gemelares ocorrerem aproximadamente, um em cada 90 gravidezes, representando 1,5 a 2% dos nascidos vivos, eles são responsáveis por aproximadamente 14% da morbimortalidade perinatal^[4-8].

As principais causas de resultados neonatais adversos nas gestações múltiplas são: prematuridade (50% dos gêmeos nascem com idade gestacional inferior a 37 semanas, contra 9% nas gestações únicas), baixo peso ao nascimento (57% apresentam peso inferior a 2500g e 10%, abaixo de 1500g), restrição do crescimento fetal e as anomalias fetais (risco 1,7 vezes maior do que as gestações únicas)^[9, 10]. Além disso, podem apresentar complicações inerentes à gemelidade, como a síndrome da transfusão feto-fetal (15% das gestações monocoriônicas), gêmeos unidos (1% das gestações monocoriônicas monoamnióticas ou 1/50.000 nascidos vivos) e feto acárdico (1% das gestações monozigóticas ou 1/ 35.000 nascidos vivos)^[11].

Alexander e Salihu (2005), em levantamento dos dados do *National Center for Health Statistics* (NCHS), no período de 1995 a 1998, verificam que, para gestações únicas, duplas, triplas e quádruplas, a média da idade gestacional no nascimento é de 39, 35,6, 32,2 e 30,4 semanas, respectivamente^[12]. Aproximadamente 54% das gestações gemelares, 93% das trigemelares e 97% das quadrigemelares terminam antes da 37ª semana de gestação. Relatam média do peso dos recém-nascidos (RN) para as gestações únicas, duplas, triplas e quádruplas de respectivamente, 3.351, 2.367, 1.698 e 1.339g^[12].

A mortalidade perinatal nas gestações múltiplas é cinco a seis vezes maior que nas únicas. Na Austrália, Doherty encontra taxa de mortalidade perinatal de 82,8/1.000 nascido vivos em gêmeos e 16,4/1.000 nascidos vivos nas gestações únicas, com risco relativo de 5,0^[13]. Nas gestações trigemelares ou de maior ordem, esse risco é nove vezes maior. O excesso de morbimortalidade perinatal se estende durante a infância, com risco relativo de 16 vezes para a mortalidade infantil e risco relativo de seqüela neurológica decorrente da prematuridade cinco vezes maior que as gestações únicas^[14].

Ademais, é conhecida a importância da corionicidade no prognóstico dessas gestações. Estudos prospectivos demonstram

que a corionicidade apresenta impacto mais relevante no resultado perinatal adverso do que a zigoticidade ^[15]. Estudo realizado por Loos et al.^[16] demonstra que as gestações monozigóticas monocoriônicas apresentam risco três vezes maior de mortalidade perinatal do que as monozigóticas dicoriônicas. Em tempo, as gestações monocoriônicas apresentam menor peso e menor idade gestacional média ao nascimento, maior prevalência de malformações do que as dicoriônicas, e esses fatores estão relacionados à maior morbimortalidade perinatal^[10, 15, 16].

Aproximadamente 80% das gestações gemelares apresentam complicações clínico-obstétricas, contra 25% nas gestações únicas. As complicações maternas mais freqüentes nas gestações múltiplas incluem: trabalho de parto prematuro (risco relativo de 5,4 quando comparado às gestações únicas), anemia (RR: 1,7 IC95%: 1,6-1,8), pré-eclâmpsia (13% nos gêmeos *versus* 6% nas únicas), poliidrâmnio, rotura prematura das membranas (duas vezes mais freqüente nas gestações gemelares) e hemorragias pós-parto (RR: 1,9; IC95%: 1,9-2,0)^[17-22]. Em decorrência disso, o risco de mortalidade materna e admissão em unidades de terapia intensiva, nas gestações múltiplas, são, respectivamente, três vezes e duas vezes mais freqüentes do que nas únicas^[20].

Além dessas intercorrências, mulheres com gestações múltiplas demonstram alta incidência de depressão, estresse e frustração. Embora gestem crianças saudáveis, recorrem ao uso de medicação psicotrópica mais freqüentemente do que mães que gestam apenas uma criança^[23]. Podemos notar que, não obstante o prazer de estar concebendo, em uma mesma gravidez, duas ou mais crianças, a família necessita ser informada sobre os riscos e os resultados adversos que essa gestação pode culminar.

Devido ao aumento na incidência e aos riscos envolvidos, é imperativo o estudo sistemático das principais características e complicações que cursam nessas gestações. É conhecido, atualmente, que a constituição de grupos e serviços especializados na assistência à gestação gemelar têm demonstrado redução da morbimortalidade materno-fetal, pois detectam precocemente as complicações que freqüentemente afetam tais gestações e apresentam maior experiência no manejo das complicações^[24]. No Brasil, não existem estudos sistemáticos do perfil clínico epidemiológico de gestações gemelares que possam ser correlacionados e comparados com os dados encontrados em outros países.

O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), por se tratar de hospital

universitário e terciário, dispõe de setor específico para atendimento de gestações múltiplas, e a busca desse conhecimento se justifica. A elucidação de questões relativas às intercorrências associadas à gemelidade disponibilizará subsídios a serem utilizados na conduta assistencial prestada a essas gestantes, objetivando o aprimoramento do atendimento pré-natal especializado.

Dessa forma, por meio do presente estudo, investigando-se as características das gestações gemelares que internaram nesse serviço, espera-se obter a fundamentação para o aperfeiçoamento dos protocolos de conduta assistencial e, assim, promover melhores resultados materno-fetais.

2. Proposição

O presente estudo tem por objetivo descrever aspectos clínico-epidemiológicos das gestações gemelares com partos ocorridos na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2006, abordando os seguintes aspectos:

1. Identificação das principais complicações clínicas maternas e sua relação com a corionicidade
2. Avaliação dos principais motivos de internação hospitalar
3. Descrição dos resultados perinatais, segundo as complicações identificadas e a corionicidade.

3. Revisão da Literatura

3.1 CONCEITO

Briquet conceitua prenhez múltipla como aquela em que dois ou mais produtos conceptuais se desenvolvem no útero e, mais raramente, na trompa. Essas gestações são classificadas em dupla ou gemelar, tripla, quádrupla, quántupla e assim por diante ^[25]. Todavia, a localização da gestação não é especificada nas definições utilizadas por outros autores nacionais, como Rezende e Montenegro ^[26] e Neme ^[27]. Cada um dos produtos de uma prenhez gemelar é denominado gêmeo.

Mais recentemente, entretanto, Rezende e Montenegro ^[28] definem prenhez múltipla como a presença de dois ou mais conceptos no útero, ou fora dele, contemplando a rara ocorrência de gestações heterotópicas. De maneira semelhante, na literatura internacional, Blickstein ^[1] define gestação múltipla como aquela proveniente de um ou mais ciclos ovulatórios, resultando no desenvolvimento, dentro do organismo materno, de mais de um zigoto ou na divisão do mesmo zigoto, independente do número final de neonatos.

Esta última definição aborda aspectos da gestação múltipla frente aos novos conhecimentos e avanços tecnológicos ocorridos, como a constatação de que a freqüência de gestações múltiplas é maior, em fases iniciais da gestação do que no parto ^[29, 30], além do impacto das técnicas de reprodução assistida sobre a sua incidência.

3.2 INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

Segundo a regra de Hellin, a frequência de gestações múltiplas segue a fórmula matemática a seguir: prenhez $n = (1/89)^{n-1}$, sendo n igual ao número final de fetos. Isto é, na a gestação dupla, a frequência corresponderia a 1/89; na tripla seria de 1/7.921 e assim por diante.

No período compreendido entre 1997 a 2005, segundo o Ministério da Saúde^[31], a incidência de partos gemelares no Brasil, foi, em média, de 17,3/ 1.000 nascidos vivos e, para gestações trigemelares ou de ordem maior, de 1/ 1.000 nascidos vivos. Quando analisados os dados do município de São Paulo, a incidência, no mesmo período, foi de 21,9 para gestações gemelares e de 0,9 gestações de ordem maior para cada mil nascidos vivos^[32].

Com o advento da ultra-sonografia na Obstetrícia, diversos estudos passam a demonstrar que a incidência de gestações gemelares é maior no início da gestação, do que aquelas registradas no parto. Levi, em 1976, demonstra que apenas 29% das gestações gemelares identificadas pela ultra-sonografia até a décima semana de gestação resultam no parto de dois fetos vivos^[33]. Da mesma forma, Varma, em estudo prospectivo, detecta 30 gestações múltiplas em grupo de 1.500 gravidezes avaliadas no primeiro trimestre da gestação. Destas, apenas 46% resultam em gestações múltiplas com mais de um feto vivo no nascimento, e 16,7% evoluem para gestação única^[30]. Mais recentemente, Sebire et al.^[29], avaliando 492 gestações múltiplas no primeiro trimestre demonstram que, a partir da 12^a semana, a incidência de abortos nas gestações múltiplas é o dobro em relação às

gestações únicas (5% versus 2%)^[29]. Dessa forma, a incidência de gestações múltiplas observada no terceiro trimestre e no momento do parto subestima a real incidência de gestações múltiplas, e corresponde a aproximadamente metade da sua ocorrência no primeiro trimestre da gravidez^[34].

Análises históricas dos relatos de partos múltiplos também demonstram mudanças ao longo do tempo e incidências diversas para diferentes regiões e localizações geográficas.

3.2.1 Tendência secular

Ao longo dos séculos, observam-se variações na frequência de gestações múltiplas, ainda que considerada a mesma região geográfica.

Eriksson et al.^[35] analisam essa flutuação secular ocorrida nos países escandinavos, ao longo de 250 anos. A Suécia e a Finlândia apresentam os dados estatísticos populacionais mais antigos, baseados nos registros mantidos pelas igrejas locais, desde a unificação do Reino da Suécia com a Finlândia em 1749. Esses dados demonstram queda na taxa de gestação gemelar no período entre a segunda metade do século XVIII até aproximadamente a segunda metade do século XIX, com redução de, respectivamente, 17 para 14 gestações gemelares em cada 1.000 gestações, taxa que se mantém estável até o início do século XX. Essa redução na frequência de gestações gemelares é creditada ao desaparecimento de populações isoladas geograficamente e pelo intenso

processo de industrialização e urbanização desse período (Figura 1)^[35].

Figura 1. Gráfico de tendência secular da taxa de gestações gemelares na Finlândia, no período de 1754 a 1773 e de 1848 a 1986.

Fonte: Extraída do artigo de Eriksson et al, 1995. "Secular Changes of Twinning Rates in Nordic Populations"^[35]

A partir de 1900, a incidência de gestações gemelares, tanto na Finlândia quanto em diversos países europeus, apresenta taxa estável de 11 a 13 gestações múltiplas por mil gravidezes. Essa estabilidade foi relacionada principalmente à queda da idade média materna no período da concepção. Após 1960 verifica-se rápido declínio nas taxas de gestações múltiplas, que passam a apresentar incidência de 9-10 por 1.000 gravidezes^[36]. O nadir dessa queda ocorre, de forma semelhante, em diversos países da Europa, entre eles: Inglaterra e País de Gales, Dinamarca, Finlândia, Alemanha Oriental, Luxemburgo e Bélgica. Isso se deve à redução da idade média materna e ao menor número de gestações por mulher. Segundo

Macgillivray, o último aspecto é relacionado ao uso de pílulas anticoncepcionais^[37].

A tendência de queda foi interrompida nas últimas duas décadas do século XX, quando a incidência de gestações gemelares volta a valores comparáveis aos do início do mesmo século. Acredita-se que tal aumento esteja relacionado à introdução e disseminação das técnicas de reprodução assistida e ao adiamento da maternidade por parte das mulheres, elevando a média da idade materna no período da concepção.

3.2.2 Variação étnica e geográfica

Além da variação ao longo do tempo, a incidência de gestações múltiplas também apresenta diferenças de acordo com as regiões geográficas e os países.

Quando analisada no mesmo período histórico, a diferença nas incidências de gestações múltiplas em diferentes localizações geográficas está mais relacionada com a etnia do que com a variação geográfica.

Entre os povos asiáticos, a gestação gemelar é considerada evento raro. No Japão, análises dos dados populacionais demonstram que a incidência de gestações múltiplas, no período entre 1950 e 1965, se manteve constante em 6,4 para cada mil gravidezes. Nesse mesmo período, a taxa de gestações trigemelares ou de ordem maior é de 58 para cada um milhão de gravidezes^[38, 39]. Na Coreia do Sul, segundo o *"South Korea National Statistical Office"*, a incidência de gestações múltiplas, entre 1981 e

1991, é de 9,8 para cada mil gravidezes^[40].

No período de 1974 a 1978, Rehan e Tafida ^[41] estudam uma população típica da Nigéria, conhecida como “*Hausa Women*” e demonstram incidência de 39,7 gestações múltiplas e 2,1 trigemelares para cada mil gravidezes. A taxa global de gestações múltiplas é de 41 para cada mil gravidezes. Além disso, a incidência encontrada por Nylander, em população do noroeste da Nigéria, mostra a maior incidência mundial de gestações múltiplas, com cerca de 45 a 50 para cada mil gravidezes^[41].

Na Europa ocidental, dados estatísticos oficiais de diversas nações, no período de 1972 a 1976, demonstram incidência média de nove gestações múltiplas para cada 1.000 gravidezes. Esses dados são comuns em países como Áustria, Inglaterra e País de Gales, França, Itália, Suécia e Alemanha. Esta incidência também é muito similar às registradas pela Austrália e pelos Estados Unidos da América (EUA), países com população predominantemente caucasiana^[42].

A variação de gestações múltiplas, de acordo com a região geográfica, pode ser explicada por fatores climáticos ou por herança genética, que difere entre os grupos raciais. Nesse contexto, diversos estudos buscam avaliar a influência dessa herança, comparando a taxa de gestações múltiplas em imigrantes de áreas de baixa incidência desse tipo de gravidez para áreas de alta incidência e vice-versa.

Nos EUA, estudo comparativo de 11 subgrupos de mães asiáticas que moravam no Estado de Illinois demonstra que a incidência de gestações

mútiplas difere em cada grupo, com as seguintes taxas, conforme a origem: vietnamita - 6/1.000, chinesas - 8/1.000, japonesas - 9,5/1.000 e cambojeana - 15/1.000. Nesse mesmo período, a taxa de gestações mútiplas nos EUA era de 15/1.000 gravidezes^[43].

Mais recentemente, Umstad e Lancaster, utilizando dados do *“Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit”*, avaliam a origem das mães que tiveram partos de gestações mútiplas, no período de 1991 a 1996, na Austrália. As maiores taxas são das mulheres nascidas na Europa (Itália - 16,3/1.000, Inglaterra e Irlanda - 15,4/1.000, Grécia - 13,7/1.000). Mulheres libanesas apresentam taxa de 13,1/1.000. As menores taxas são observadas nas mulheres asiáticas (China - 7,7/ 1.000 e Vietnã - 7,4/1.000).

Segundo Pison, independente dos fatores correlacionados com o aumento na incidência de gestações mútiplas, tais como idade materna e a paridade, também existem variações raciais e étnicas, relacionadas principalmente com diferenças hormonais e origem genética^[44].

3.3 FATORES DETERMINANTES

Além dos fatores temporais e étnicos, os fatores demográficos também interferem na frequência de gestações múltiplas, tais como a idade materna, a paridade e a herança genética^[45]. Entretanto, o aumento acentuado observado ao longo das últimas décadas se deve, principalmente, ao uso cada vez mais frequente de medicações para indução da ovulação e transferência de múltiplos embriões por ciclo de reprodução assistida^[46].

3.3.1 Idade materna

A idade materna é reconhecida, de longa data, como variável que contribui para a variação na incidência de gestações gemelares, sendo as mulheres com idade avançada de maior risco.

Mathews Duncan, em 1865, observa aumento na taxa de gestação múltipla com o aumento da idade materna, com pico entre 35 e 39 anos, e após, o qual ocorre um declínio (apud MacGillivray^[34]). Suas observações foram confirmadas em muitos estudos posteriores. Entre eles, Bulmer^[45], em seu estudo clássico, demonstra aumento diretamente proporcional da incidência de gestações múltiplas com a idade materna, com queda considerável após os 37 anos, porém relacionado apenas com as gestações dizigóticas (DZ). Quanto às gestações monozigóticas (MZ), parece não haver relação entre a incidência e o aumento da idade materna.

Mais recentemente, Blondel e Kaminski^[3], estudando a relativa contribuição da idade materna na incidência de gestações múltiplas, notam

que 1/4 a 1/3 dos casos é atribuído a esse fator.

Em nosso meio, a frequência de partos múltiplos foi estudada em hospital terciário da rede privada de São Paulo no período de 1979 a 1998, tendo sido analisada a incidência de gestações gemelares e de maior ordem, segundo a zigoticidade (interpretada pela regra de Weinberg) e a idade materna. Os resultados demonstram aumento na incidência de gestações múltiplas nesse período. A idade materna mostra correlação positiva com a frequência de gestações dizigóticas, mas não se verifica associação significativa com a ocorrência de gestações monozigóticas^[47].

3.3.2 Paridade

Bulmer^[45] encontra correlação positiva entre a paridade e a taxa de gestações múltiplas. Em geral, mulheres que apresentaram três ou mais gravidezes demonstram maior chance de apresentar gestação múltipla. Quando examinados por meio de análise multivariada, ambos os fatores- idade materna e paridade- apresentam efeito significativo e independente na incidência dessas gestações. O autor também relata que a influência da paridade está mais relacionada às gestações dizigóticas do que às monozigóticas. Rehan e Tafida^[48], em seu estudo no grupo étnico do norte da Nigéria "*Hausa Women*", também encontram a mesma relação entre paridade e incidência de gestações múltiplas.

3.3.3 Fatores genéticos

O aumento na incidência de gestação múltipla relacionada com a herança genética é creditado apenas às gestações dizigóticas. Por outro lado, é difícil examinar a herança genética relacionada às gestações monozigóticas, pois estas são raras e a recorrência familiar é ainda mais rara, para se conseguir demonstrar alguma correlação estatisticamente significativa.

O estudo mais antigo descrito na literatura é o realizado por Weinberg, em 1902, que conclui ser a herança genética restrita à linhagem feminina, relacionando-se às gestações dizigóticas e com caráter recessivo (apud Wyshak^[49]).

Em 1965, Wyshak e White^[49] buscam confirmar a teoria de Weinberg e avaliam os arquivos *“Church of Jesus Christ and the Latter Day Saints”* (Salt Lake-EUA). Eles encontram frequência de gestações múltiplas entre mulheres gêmeas dizigóticas, de 17,1/1.000 gravidezes comparadas com 11,6/1.000 gravidezes na população geral. A taxa de gestações múltiplas entre homens gêmeos dizigóticos é de apenas 7,9/1.000 gravidezes. Como conclusão desse estudo, os autores acreditam que gêmeos dizigóticos do sexo feminino apresentam aumento na taxa de gestação múltipla entre seus filhos, mas os do sexo masculino, não^[49].

Mais recentemente, no estudo *“East Flanders Prospect Twin Survey”*, os autores analisam 1.422 gestações gemelares e os seus descendentes por três gerações. Observam que a análise de modelo pareado

independente é consistente com a origem monogênica autossômica dominante, com frequência genética de 0,035 e penetrância feminina-específica de 0,10. Os modelos de herança recessiva, poligênica e esporádica são rejeitados nesse estudo^[50].

3.3.4 Técnicas de Reprodução Assistida

A partir da década de 80, a incidência de gestações múltiplas se apresentava em declínio, mas passa a demonstrar nova ascendência com índices similares aos observados no início do século XIX, em diversos países do mundo. Tal aumento deveu-se principalmente ao surgimento e à disseminação das técnicas de reprodução assistida.

O impacto na incidência de gestação múltipla é relacionado à comercialização, em larga escala, dos agentes indutores da ovulação na década de 80. Wilcox et al. em 1991^[46], realizam estudo pioneiro em que buscam esclarecer a influência das técnicas de reprodução assistida sobre as gestações múltiplas nos EUA. Analisam os bancos de dados dos centros de reprodução assistida afiliados à “*Sociedade para Técnicas de Reprodução Assistida*”, que representava 76% de todos os programas de reprodução assistida dos EUA, de 1990 a 1991. Nesse período, a taxa de gestações múltiplas foi de 2,4% do total de todos os partos ocorridos nos EUA. As técnicas de reprodução assistida foram responsáveis por 0,08% das gestações únicas, 2,4% das gemelares, 22,2% das trigemelares e de 29% nas de maior ordem, demonstrando que há correlação entre as técnicas

de reprodução assistida e o aumento das gestações gemelares, principalmente das trigemelares e de maior ordem. A partir da década de 90, estudos em diferentes países demonstram que as técnicas de reprodução assistida são responsáveis por cerca de 30 a 50% de todas as gestações múltiplas, e que, nos gemelares, a incidência varia de 2 a 24% e nas trigemelares ou de maior ordem é de 22 a 59%^[46, 51, 52].

Em outro estudo, baseado na população de East Flanders (Bélgica), o levantamento dos dados sobre a origem das gestações múltiplas, se naturalmente concebidas ou induzidas, teve início em 1976. Nesse estudo as gestações múltiplas espontâneas se mantêm estáveis ao longo das três décadas estudadas (1976-2002), com incidência de 0,8 a 1%. No mesmo período, a incidência de gestações múltiplas relacionadas com as técnicas de reprodução assistida apresenta crescimento exponencial, correspondendo, no ano de 1997, a 50% de todas as gestações múltiplas, portanto, dobrando a incidência na região para 2%. Além disso, quando avaliada pelo tipo de técnica de fertilização, a indução da ovulação isolada é responsável pelo aumento sutil na incidência das gestações múltiplas (0,2% a 0,3%), enquanto a fertilização “in vitro” (a partir de 1986) é responsável pelo rápido aumento (0,5% a 0,7%). Quando analisadas as gestações triplas, percebe-se que passaram de um caso para 15 casos por ano, demonstrando que 90% dos trigemelares resultam de técnicas de reprodução assistida^[50].

Em nosso meio, Colletto et al. avaliam o número de gestações múltiplas, em hospital terciário da rede privada de São Paulo, e demonstram

aumento de 13,5/1.000 nascimentos para 29,0/1.000, entre 1995 a 1998. Durante esse período, a incidência de gestações múltiplas, em pacientes primigestas e com idade acima dos 30 anos, praticamente dobrou (23,7 para 55,3 por 1.000 gestações). No período estudado, a incidência global observada nessa instituição foi a maior em todo o Brasil, corroborando a hipótese de que houve interferência das técnicas de reprodução assistida na mudança da incidência de gestações múltiplas^[53].

3.4 ZIGOTICIDADE E CORIONICIDADE DA GESTAÇÃO MÚLTIPLA

As gestações múltiplas podem ser classificadas, segundo a sua zigoticidade, em monozigóticas (MZ) e plurizigóticas (PZ). As gestações monozigóticas decorrem da fertilização de um único óvulo que, subsequente, se divide, dando origem a produtos conceptuais com mesmo material genético (gêmeos idênticos). As gestações plurizigóticas decorrem da fertilização de dois ou mais óvulos distintos, dando origem a gêmeos geneticamente distintos (gêmeos fraternos).

A incidência da gestação monozigótica é de aproximadamente 1 em 250 gestações e relativamente constante em todas as populações, independente da raça, idade ou paridade materna^[34, 54]. No entanto, estudos têm demonstrado aumento das gestações monozigóticas relacionado com as técnicas de reprodução assistida, principalmente devido à duração do intervalo entre a formação do zigoto e a implantação dele na cavidade uterina^[55, 56].

Em contraste, a incidência da gemelidade plurizigótica varia de acordo com a população estudada, podendo ocorrer desde 1 em 40 gestações^[41] até 1 em cada 500 gestações^[39], pois apresenta variação étnica, influência da idade materna, paridade, fatores genéticos e técnicas de reprodução assistida, como relatado anteriormente.

Excetuando-se as populações com extremos de incidência, nas demais, as gestações monozigóticas correspondem a cerca de um terço das gestações múltiplas.

3.4.1 Placentação

Tendo-se como base a classificação quanto à zigoticidade das gestações gemelares, podemos agora entender como ocorre o processo de placentação das gestações múltiplas.

Nas gestações polizigóticas, cada feto possuirá placenta, membrana amniótica, vesícula vitelínica e cordões umbilicais próprios e distintos (dicoriônicas - DC). Dependendo da distância e localização onde ocorre a implantação dos blastocistos, podem ser encontradas duas placentas com sítios distintos (figura 2a) ou com aspecto fundido (figura 2b) devido à justaposição das massas placentárias. A proporção encontrada é de 50% para cada tipo de placenta^[34, 50].

Figura 2. Ilustração de gestações gemelares dizigóticas com massas placentárias separadas (a) e justapostas (b).

As gestações monozigóticas, por sua vez, apresentam placentação variável, pois dependem do momento em que ocorre a divisão do zigoto. Em cerca de um quarto dos casos, quando a divisão ocorre até 72 horas, isto é, antes da diferenciação do trofoblasto, formam-se duas placentas e dois sacos amnióticos (gestação dicoriônica – DC). Em 74% dos casos, a divisão ocorre entre o 4º e 8º dias após a fertilização, quando já ocorreu a diferenciação das células que dão origem ao córion, os gêmeos irão compartilhar de uma única placenta e duas cavidades âmnicas (gestação monocoriônica diamniótica – MCDA). Em uma minoria dos casos (cerca de 1%), a divisão da massa embrionária ocorre entre o 8º e 13º dias após a fertilização, isto é, quando já se formaram a placa coriônica e o saco amniótico, dando origem às gestações monocoriônicas monoamnióticas (MCMA). E finalmente, gêmeos unidos são resultantes da falha da separação completa dos embriões, quando o processo de divisão é tardio, após o 13º dia^[57].

A figura 3 ilustra a placentação nas gestações monozigóticas.

Figura 3. Esquema ilustrativo de gestações monozigóticas segundo a corionicidade e número de cavidades âmnicas de acordo com o momento da divisão embrionária

A frequência dos tipos de corionicidade placentária está relacionada diretamente com a incidência de gestações múltiplas plurizigóticas em cada população. Nos países asiáticos, onde a sua incidência é baixa, ocorre proporcionalmente maior frequência de gestações monozigóticas, e há maior incidência de placentas monocoriônicas. MacGillivray et al.^[58] analisam as placentas das gestações gemelares da “*tribo Yoruba*” (Nigéria) e encontram prevalência de 52,5% de placentas DC fundidas, 42,3% DC separadas e 5,2% de placentas MCDA. A menor incidência de gestações monocoriônicas encontrada na África é explicada pela maior incidência de gestações dizigóticas nessa população.

Benirschke e Driscoll (1967)^[59] estudam as placentas de partos múltiplos na população americana e encontram prevalência de 35,2% de placentas DC separadas, 34% de DC fundidas, 29,6% de MCDA e 1,2% de MCMA.

Mais recentemente, no estudo populacional de gestações múltiplas de East Flanders (Bélgica), os autores buscam determinar a relação entre a zigoticidade e a corionicidade placentária com o resultado perinatal. A zigoticidade é identificada pela discordância de sexos, membranas fetais, grupo sanguíneo dos produtos conceptuais, fosfatase alcalina da placenta e DNA. Dos 4.767 pares de gêmeos, 64% são DZ, sendo que 49% apresentam placentas fundidas e 51%, separadas. Gestações monozigóticas são observadas em 36% das gestações, 28% são DC e 72%, MC. Nas gestações MZ com placentas dicoriônicas é observada leve preponderância de placentas fundidas (56%). Os autores concluem que os produtos conceptuais de gestações monozigóticas monocoriônicas apresentam risco 2,7 vezes maior de morte perinatal quando comparadas às gestações dizigóticas, principalmente antes do nascimento. Por outro lado, fetos de gestações monozigóticas dicoriônicas apresentam risco semelhante aos fetos de gestações dizigóticas^[16]. Esse dado está em consonância com o estudo realizado por Carroll et al.^[15] que concluem que a corionicidade, mais do que a zigoticidade, está relacionada com o prognóstico fetal. Na prática clínica, a determinação da corionicidade, ao invés da zigoticidade, é o passo fundamental para nortear a conduta pré-natal e o principal fator determinante do resultado e prognóstico da gestação.

3.4.2 Diagnóstico da Corionicidade

O conhecimento da corionicidade na gestação múltipla é quesito importante para proceder ao aconselhamento do casal quanto aos riscos envolvidos na gestação, e é de fundamental importância para o manejo adequado dessas gestações.

O melhor período para o diagnóstico da corionicidade e da amnionicidade é durante o primeiro trimestre da gestação, quando a acurácia do exame ultra-sonográfico chega a 100%, e o período entre 6 e 8 semanas é considerado a melhor época, e a via de exame preferencial é a endovaginal^[60]. A determinação de monocorionicidade sempre implica gestação monozigótica, enquanto gestações dicoriônicas podem ter origem tanto monozigótica quanto dizigótica. Nesses casos, a polizigoticidade somente pode ser inferida quando há discordância entre os sexos fetais ou investigada por meio de estudos do DNA. Gêmeos com sexos diferentes são sempre dizigóticos e dicoriônicos, enquanto gêmeos do mesmo sexo podem ser tanto monozigóticos como dizigóticos.

A gestação dicoriônica pode ser definida pela ultra-sonografia, a partir da quinta semana, pela visibilização de mais de um saco gestacional e a presença de septo espesso entre os mesmos. Após a 9ª semana, a projeção do componente coriônico, entre as membranas amnióticas, identificado na base da inserção placentária, forma o sinal do lambda característico das gestações dicoriônicas^[61]. Com o avançar da gestação, ocorre regressão da camada coriônica e o sinal de lambda torna-se progressivamente mais difícil de ser identificado. Sepulveda et al.^[62] estudam a presença do sinal do

lambda no primeiro trimestre e realizam nova avaliação entre 16 e 20 semanas, e notam que o sinal estava presente em 98% e 87% dos casos, respectivamente. Portanto, a ausência do sinal do lambda, após o primeiro trimestre da gestação, não constitui evidência de monocorionicidade e não exclui a possibilidade de a gestação ser dicoriônica dizigótica. Por outro lado, a identificação desse sinal, em qualquer estágio da gestação, deve ser considerada evidência de dicorionicidade^[62]. As figura 4 e 5 representam, respectivamente, placenta dicoriônica com sinal do lambda e placenta monocoriônica com sinal do “T” no primeiro trimestre da gestação (11- 13 semanas).

Figura 4. Imagem ultra-sonográfica demonstrando gestação gemelar dicoriônica de 12 semanas com massas placentárias justapostas. A seta indica o sinal do lambda.

Figura 5 – Imagem ultra-sonográfica demonstrando gestação gemelar monocoriônica diamniótica de 12 semanas. A seta indica o sinal do “T”.

Durante o segundo trimestre da gestação, a avaliação da corionicidade torna-se prejudicada. São características das gestações dicoriônicas: a persistência do sinal do lambda, a identificação de fetos com sexos discordantes ou a presença de placentas inseridas em sítios distintos da cavidade uterina.

Para a determinação da corionicidade, em fases tardias da gestação, também foram propostas a avaliação da espessura do septo e a contagem do número de camadas que a compõem. Entretanto, essas técnicas ora carecem de reprodutibilidade, ora são muito trabalhosas e necessitam de recursos técnicos específicos^[63, 64].

3.5 INTERCORRÊNCIAS MATERNAS

A adaptação do organismo materno à gestação gemelar é exagerada e mais comumente está relacionada a altas taxas de morbidade e mortalidade materna e perinatal.

As intercorrências maternas, tais como parto prematuro, anemia, rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, hipertensão arterial gestacional e pré-eclâmpsia, estão presentes em 80% das gestações múltiplas, enquanto, nas gestações únicas, essas intercorrências ocorrem em cerca de 25% das gestações^[65]. Em estudo populacional dos EUA, no período de 1995 a 2000, comparando as complicações maternas entre as gestações únicas, gemelares e trigemelares, obteve-se que o risco relativo para diabetes, hipertensão crônica, pré-eclâmpsia, rotura prematura das membranas é respectivamente 1,2; 1,3; 2,3, e 2,4 nas gestações gemelares e de 6,3; 1,3; 11,2 e 9,6 nas gestações trigemelares, em comparação com as gestações únicas^[66].

3.5.1 Hipertensão arterial

Os distúrbios hipertensivos nas gestações gemelares são bem documentados em diversos estudos, ocorrendo duas a três vezes mais freqüentemente nas gestações múltiplas que nas únicas, e tendem a ser mais precoces e graves^[21, 67]. Krotz et al.^[68], em revisão dos casos de hipertensão nas gestações gemelares, encontram hipertensão gestacional com início precoce (< 35 semanas), pré-eclâmpsia moderada e pré-

eclâmpsia grave ocorrem, respectivamente, 12,4, 6,7 e 2,2 vezes mais freqüentemente do que nas únicas. A doença hipertensiva específica da gestação é considerada a principal intercorrência clínica materna nas gestações múltiplas e alguns autores demonstram que essa associação ocorre tanto em primíparas, quanto em múltiparas^[69].

Campbell e MacGillivray^[69] comparam, retrospectivamente, no período de 1950 a 1995, a incidência de hipertensão arterial e sua relação com parâmetros gestacionais em 1.576 gestações múltiplas com aquela encontrada em 136.259 gestações únicas. A incidência de hipertensão arterial nessa população é de 37% nas gestações múltiplas e de 20,5%, nas gestações únicas. Entre as gestações gemelares, 23% apresentaram hipertensão gestacional; 13,1%, de pré-eclâmpsia e 1,1%, eclâmpsia. Na análise dos diferentes tipos de hipertensão e paridade, foi observado que as nulíparas com gestações gemelares apresentam risco relativo de 1,3, 3,4 e 13,8 respectivamente de apresentar hipertensão arterial, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, em relação às nulíparas de gestações únicas. Para as múltiparas o risco relativo foi respectivamente de 1,4, 7,3 e 11,4 de apresentar hipertensão arterial, pré-eclâmpsia e eclâmpsia em relação às gestantes múltiparas com fetos únicos, demonstrando que todos os tipos de hipertensão apresentam incidência maior nas gestações gemelares do que nas únicas, independente da paridade. Quando comparados pelo sexo dos conceptos ou a zigoticidade da gestação não se verifica correlação entre os diferentes tipos de hipertensão. Entretanto, a pré-eclâmpsia é mais comum nas pacientes com gestação monozigótica monocoriônica. Esses autores

ainda acreditam que a incidência de proteinúria associada à hipertensão arterial seria ainda maior, se essas gestações evoluíssem até o termo^[69].

Outros estudos prospectivos corroboram esses achados. Ros et al.^[70], em estudo prospectivo sueco, analisando população de 10.659 gestantes nulíparas com idade inferior a 34 anos, encontram incidência de 4,4% de hipertensão gestacional e 5,2% de pré-eclâmpsia. Na análise regressiva multivariada para os fatores de risco associados à pré-eclâmpsia, foram encontrados os seguintes fatores: diabetes tipo I (OR 5,39, IC95% 2,6-11,0), diabetes gestacional (OR 3,11, IC95% 1,6-6,0) e gestação múltipla (OR 4,2, IC95% 2,3 a 7,5). Nesse estudo, a hipertensão gestacional também se apresenta mais prevalente nas gestações múltiplas do que nas únicas, porém a análise estatística não demonstra risco significativo para a população. Como o enfoque desse estudo é o registro de hipertensão arterial e seus fatores de risco, não há discriminação da pré-eclâmpsia em relação à zigoticidade ou corionicidade placentária^[70].

Mais recentemente, estudos tentam demonstrar que a hipertensão arterial sem proteinúria (hipertensão gestacional) na gestação gemelar apresenta caráter benigno, sendo conseqüente à maior demanda cardiovascular que essas pacientes apresentam por estar gestando dois fetos ou mais^[71, 72]. Em estudo realizado entre 1998 a 2000, utilizando casuística com 102.988 gestações gemelares e 5.523.797 gestações únicas, Luo et al.^[73] demonstram que, para nas gestações únicas, o risco relativo entre pacientes com hipertensão arterial e aquelas pacientes com gestações únicas saudáveis é de 2,2 para o parto pré-termo, 2,49 para

restrição do crescimento fetal, 1,3 para baixo índice de Apgar de 5º minuto, e 1,0 para mortalidade neonatal. Nos gêmeos, os respectivos riscos relativos (comparando as gestações gemelares com hipertensão gestacional e as gestações gemelares saudáveis) foram respectivamente, 1,2, 1,0, 0,3 e 0,2, demonstrando risco menor e até protetor quando comparados às gestações únicas. Os autores ainda recomendam que o manejo das pacientes com gestação gemelar e hipertensão arterial necessita ser revisto e que mais estudos devem ser realizados para testar essa hipótese^[73].

3.5.2 Diabetes

Diabetes gestacional é a patologia que acomete cerca de 5% das gestantes. Os fatores de risco mais associados a essa patologia são a idade materna, ganho de peso excessivo na gestação e índice de massa corporal pré-gestacional. A maior idade materna e o aumento no ganho de peso são fatores comuns nas pacientes gestando gêmeos. Diversos estudos buscam determinar a associação entre gestação múltipla e o risco para desenvolver diabetes gestacional, porém os resultados ainda são controversos, ora devido à casuística pequena, ora devido à não padronização dos métodos diagnósticos empregados pelos diferentes estudos.

Buhling et al.^[74], em estudo prospectivo, visam determinar a incidência de hipertensão arterial e diabetes gestacional nas gestações gemelares e comparar esses achados com as gestações únicas. São avaliadas 89 pacientes com gestação gemelar, no período de 1994 a 1997,

comparadas com 178 gestações únicas, pareadas de acordo com a idade materna, índice de massa corporal, paridade, idade gestacional na época do rastreamento e etnia. O rastreamento para diabetes é realizado pela ingestão de 50g de glicose e análise glicêmica após 1 hora, e o teste diagnóstico é efetuado pela ingestão de 75g de glicose e análise de duas medidas após 1 e 2h. Para a análise dos dados, são utilizados os critérios de O'Sullivan com valores de corte para jejum, 1 e 2 horas, respectivamente, de 90, 165 e 145mg/dl e para comparação internacional também é utilizado o critério de Carpenter/Coustan de 90/180/155mg/dl respectivamente. Esses autores concluem que as pacientes com gestação múltipla e que eram intolerantes à glicose (teste rastreamento positivo, porém GTT normal) apresentam maior incidência de hipertensão arterial, sendo que o mesmo não ocorreu com as pacientes de gestação única. Em relação à investigação para diabetes gestacional, não houve diferença estatística significativa entre as gestações únicas e as gemelares para o critério de Carpenter/Coustan (3,4% vs 3,4%, $p=0,63$) e O'Sullivan (7,9% vs 6,7%, $p=0,81$).

No mesmo ano, Corrado et al.^[75] analisam, retrospectivamente, dados da população italiana referentes ao período de 1990 a 2000. Entre 2.554 gestantes que se submeteram ao teste simplificado de intolerância oral à glicose (50g), 70 eram gestações múltiplas. No rastreamento, 31,4% das pacientes com gestação múltipla apresentam intolerância oral à glicose e 20% das pacientes com gestação única, diferença estatisticamente significativa ($p=0,29$). Essas pacientes realizam então, o teste para diagnóstico de diabetes gestacional por meio dos critérios de

Carpenter/Coustan. O diagnóstico para diabetes gestacional foi confirmado em quatro gestantes de múltiplos (5,7%) e em 80 pacientes com gestação única (3,6%). Em relação ao diagnóstico de diabetes gestacional não houve diferença estatística comprovada ($p= 0,416$). Os autores concluem que as pacientes com gestação múltipla apresentam maior intolerância oral à glicose (um terço das pacientes com gestação múltipla contra um quinto das pacientes com gestação única), mas o mesmo não ocorre com o diagnóstico de diabetes gestacional^[75].

No entanto, trabalho realizado por Schwartz et al.^[76] avalia a prevalência de diabetes gestacional em uma população de Detroit (EUA), e utiliza os critérios de Carpenter/ Coustan. Dentre as 429 gestações gemelares, 33 (7,7%) apresentaram diabetes gestacional, comparado com 4,1% das gestações únicas (1.212/ 29.215), cuja diferença se mostrou estatisticamente significativa ($p= 0,05$).

3.5.3 Rotura prematura de membranas

Rotura prematura de membranas (RPM) é definida como rotura antes de iniciado o trabalho de parto. Segundo o “*American College of Obstetricians and Gynecologists*” (ACOG), a rotura das membranas ocorre entre 2 a 4% das gestações únicas e 7 a 10% das gemelares. Essa condição está associada a 30 a 40% de partos prematuros e é responsável por cerca de 10% da mortalidade perinatal nessas gestações^[77]. Um estudo populacional nos EUA, comparando as gestações múltiplas, encontra a

incidência de 6,2%, 9,6% e 10,6% de RPM respectivamente nas gestações gemelares, trigemelares e quadrigemelares^[78]. Habitualmente, a rotura ocorre nas membranas do saco gestacional do primeiro gemelar. Entretanto, também pode ocorrer na cavidade âmnica do segundo gemelar, principalmente, após a realização de procedimentos invasivos como a amniocentese.

Muitos estudos buscam comparar o resultado perinatal, após a RPM, entre as gestações múltiplas e as únicas. O estudo mais amplo desse tipo é o realizado por Bianco et al.^[17] que comparam 116 gestações gemelares, com RPM em idade gestacional inferior a 36 semanas, com 116 gestações únicas com as mesmas características. O estudo demonstra que o período de latência é menor nas gestações múltiplas (11,4 *versus* 19,5 horas) do que nas únicas, diferença estatisticamente significativa. Quando a RPM ocorre antes da 30ª semana de gestação, o período de latência é maior, mas ainda se mostra mais curto para as gestações gemelares (27,6 *versus* 75,1 horas, $p<0,05$) do que para as únicas. Não houve diferença no resultado perinatal e neonatal precoce entre os dois grupos.

Estudo similar realizado por Mercer et al.^[79] encontra incidência duas vezes maior de RPM nas gestações gemelares comparado com as únicas (7,4% *versus* 3,7%; odds ratio (OR):2,1 IC95%: 1,7-2,6; $p<0,005$). O período de latência foi maior para as gestações únicas que para as múltiplas (1,7 *versus* 1,1 dias), porém diferença não estatisticamente significativa. A incidência de corioamnionite e febre é similar nos dois grupos.

Mais recentemente, Trentacoste et al. (2008) analisam apenas as

gestações dicoriônicas com RPM, em idade gestacional inferior a 34 semanas, e encontram idade gestacional média no momento da rotura de 31 semanas e período de latência médio de 0 dias. A proporção de gestações com latência acima de 2 e 7 dias é de 40,8% e 22,4%, respectivamente. Quando a RPM ocorre em idade gestacional abaixo de 30 semanas, o período de latência é maior, com proporção de partos em 2 e 7 dias, de 70,6% e 47,1% respectivamente. Esse estudo conclui que após 30ª semana de gestação, a maioria das gestações gemelares dicoriônicas evoluem para parto em até dois dias. Houve correlação entre o período de latência e a presença de infecção amniótica^[80].

Do ponto de vista fetal, como a incidência de RPM é mais freqüente e o período de latência é menor nas gestações gemelares, a prematuridade e o baixo peso ao nascer são mais freqüentes e, conseqüentemente, o prognóstico perinatal é pior. Nos diversos estudos, não há diferença nas complicações entre os fetos provenientes de gestações únicas ou múltiplas em relação à rotura das membranas, quando equiparados pela idade gestacional de nascimento.

3.5.4 Mortalidade materna

Poucos estudos, na literatura, avaliam o risco de mortalidade materna associado às gestações múltiplas. Essas gestações estão relacionadas mais freqüentemente a mulheres com idade avançada e que por si só podem apresentar alguma comorbidade. Além disso, a incidência de doença

hipertensiva associada com a gestação é maior nas gestações múltiplas. Estudo realizado pelo “*Center of Disease and Control- Morbidity and Mortality Weekly Report*”, no período de 1991 a 1999, demonstra que gestantes com idade maior do que 35 anos, raça negra e que não realizam pré-natal apresentam maior risco de morte. As principais causas de mortalidade materna são embolismo (19,6%), hemorragia (17,2%) e hipertensão induzida pela gestação (15,7%). Porém, esse estudo não contempla isoladamente as gestações múltiplas^[81].

Estudo realizado na França pelo “*Concerted European Investigation (MOMS)*”, em 1995, demonstra estimativa provisória sobre a incidência de mortalidade materna, sendo, para as gestações únicas, de 4,4/ 100.000 nascidos vivos e, para gestações múltiplas, de 10,2/ 100.000 nascidos vivos. Na Europa, em geral, a taxa de mortalidade (para cada 100.000 nascidos vivos) foi estimada em 5,2 para gestações únicas e 14,9 nas gestações múltiplas (OR: 2,9; IC95%: 1,4-6,1)^[20].

Em estudo prévio do mesmo serviço, no período de 1991 a 1992, são analisados os fatores de risco de admissão de gestantes em unidade de terapia intensiva, sendo encontrada a gestação múltipla como fator independente, com OR de 2,3 (IC95% 1,2-4,5)^[82].

Em estudo sobre a população rural de Guiné Bissau (África), entre 100 tribos diferentes, são analisadas 15.844 mulheres em idade reprodutiva, com visitas semestrais, no período de 1990 a 1996. É observada a morte materna em 85 gestantes. Na análise multivariada, os fatores que apresentaram maior risco para mortalidade materna foram: distância maior

de 25 Km do hospital de referência (OR 7,4, IC95% 1,6-132,4) e gestação múltipla (OR 3,4, IC95%: 1,3-7,5). Os autores concluem que a distância para centros de emergência obstétrica determina as complicações referentes ao parto^[83].

3.6 INTERCORRÊNCIAS FETAIS

Apesar dos partos gemelares ocorrerem em, aproximadamente, uma a cada 80 gravidezes, representando cerca de 2,6% dos recém-nascidos, eles respondem por 12,2% dos prematuros e 15,4% das mortes neonatais ^[5, 6]. As principais causas de resultados neonatais adversos nas gestações múltiplas estão relacionadas à prematuridade (50,0% nascem antes da 37ª semana de gestação e 10,0%, antes de 32 semanas), restrição do crescimento fetal (entre 14 a 25%), baixo peso ao nascimento (56,6% nascem com peso abaixo de 2.500g e 10,2%, abaixo de 1.500g) e às anomalias fetais que são cerca de duas vezes mais comuns nas gestações gemelares que nas únicas ^[11, 18, 84]. Além disso, essas gestações estão sujeitas a complicações inerentes à gemelidade, como o feto acárdico, gêmeos unidos e a síndrome da transfusão feto-fetal (STFF).

3.6.1 Prematuridade

Parto pré-termo é definido como aquele que ocorre antes da 37ª semana de gestação e parto pré-termo extremo, por sua vez, é aquele que ocorre antes da 32ª semana. A incidência de parto pré-termo é de 9,7% para as gestações únicas; 54,3% para as duplas; 93% para as triplas e 97,3% para as quádruplas. A incidência observada de parto pré-termo extremo, nesses grupos, é de 1,8, 14,5, 45,1 e 73,6%, respectivamente ^[12]. A prematuridade é responsável por 70 a 85% da morbidade e mortalidade perinatal ^[85].

Alexander e Salihu, em estudo retrospectivo, analisando os dados do *NCHS* no período de 1995-98, demonstram que a idade gestacional média no parto para as gestações únicas, duplas, triplas e quádruplas, respectivamente são 39, 35,6, 32,2 e 30,4 semanas. Esses dados estão em concordância com o que afirmam Jones et al., ou seja, que a duração da gestação diminui com o aumento do número de fetos vivos na gestação^[86].

O risco de parto pré-termo é ainda maior nas gestações monócóricas. Sebire et al. relatam incidência de 9,2% de partos antes de 32 semanas em gestações monócóricas e 5,5%, nas dicóricas^[87].

Apesar dos programas e políticas de saúde empregados nas últimas décadas, a incidência de prematuridade não apresenta declínio nos últimos 15 anos e essa estabilização é creditada principalmente às gestações múltiplas^[22]. Porém, aproximadamente 20% dos partos pré-termos não são espontâneos, sendo realizados devido a intercorrências materno-fetais^[85, 88]. Estudo realizado no Canadá, buscando avaliar as causas do aumento na incidência de prematuridade nas gestações gemelares, encontra aumento de 14% de prematuridade, no período entre 1988 e 1997, com aumento de 51% na indicação de indução do parto devido à hipertensão, RPM, oligoâmnio e alteração da vitalidade fetal as principais responsáveis por esse aumento. Por outro lado, apesar dessa mudança, houve declínio na morbidade e mortalidade perinatal entre os recém-nascidos que atingiram 34 semanas^[89]. Corroborando esse estudo, Gardner et al.^[5] investigam as causas do parto pré-termo, nas gestações múltiplas. Concluem que 54% ocorrem de forma espontânea, 22% são decorrentes da rotura prematura das

membranas e 23%, de indicação de parto tanto por causa materna quanto fetal (44% por hipertensão arterial, 33% por alteração da vitalidade fetal e restrição do crescimento fetal, 9% por descolamento prematuro da placenta e 7% por óbito fetal)^[5].

Embora a incidência de pré-termos seja maior nas gestações múltiplas do que nas gestações únicas, o resultado neonatal é semelhante entre os dois grupos e, em alguns estudos, a mortalidade foi até menor dos recém-nascidos provenientes das gestações múltiplas^[4, 5, 90, 91]. Russell et al.^[4], comparando a mortalidade perinatal entre as gestações múltiplas e únicas, segundo o peso ao nascimento, observam que, entre 1.000 a 2.499g a mortalidade infantil é menor para os recém-nascidos das gestações múltiplas do que das únicas, com diferença estatisticamente significativa^[4]. Em outro estudo, Jacquemyn et al.^[92], comparando o resultado perinatal das 4.384 gestações gemelares com 4.384 únicas, em East Flanders (Bélgica), observam que a mortalidade perinatal, em gêmeos prematuros com idade gestacional acima de 32 semanas, é significativamente menor do que nos de gestação única (1,98% *versus* 1,26%; OR 0,63; IC95%: 0,53–0,75; $p < 0.001$) e que os distúrbios respiratórios são significativamente menores para os gêmeos do que para os únicos (6.7% *versus* 8.0%; OR 0.81; IC95%: 0,68-0,97; $p = 0,011$)^[92].

3.6.2 Baixo peso ao nascer

A avaliação do crescimento fetal é importante nas gestações gemelares, pois quando associada à prematuridade implica em alta incidência de morbimortalidade perinatal. O crescimento fetal intra-uterino é menor nas gestações múltiplas do que nas únicas. Nas gestações gemelares, o padrão de crescimento fetal é similar ao feto único, até cerca da 30ª semana^[9, 93-95]. Cerca de 14 a 25% dos recém-nascidos de gestação gemelar apresentam restrição do crescimento fetal, com variação de acordo com a curva que é padronizada para avaliação^[18].

Alexander e Salihu, avaliando a população norte-americana demonstram que o peso médio ao nascer, em gestações únicas, duplas e triplas é de 3351g, 2367g e 1698g respectivamente. Entre os gêmeos, a proporção de baixo peso ao nascer (< 2500g) e muito baixo peso ao nascer (< 1500g) foi de 53,7% e 10,3%, respectivamente. O risco relativo de apresentar recém-nascido com peso abaixo de 1500g é 10 vezes maior nas duplas e 30 vezes maior nas gestações trigemelares quando comparadas com as gestações únicas. Nesse mesmo estudo, a proporção de fetos com peso abaixo do percentil 10 (pela curva de gestações únicas) foi de 35%, enquanto para as únicas foi de 9,6%.^[12]

A associação entre prematuridade e o baixo peso ao nascer contribui significativamente para maior morbimortalidade perinatal dessas gestações. Em estudo realizado sobre a discrepância do peso fetal nas gestações gemelares, observou-se que a presença de pelo menos um feto abaixo do

percentil 5 para a idade gestacional ocorreu em 34% das gestações monócóricas e em 23% das dicóricas. A chance de ter os dois fetos com RCF é quatro vezes maior nas gestações monócóricas. A maior incidência de restrição do crescimento fetal nas gestações monócóricas é creditada à síndrome da transfusão feto-fetal^[96].

A discordância de peso entre os fetos também está associada ao aumento de morte perinatal. Não existe consenso sobre qual o valor de corte para a discordância de peso entre os fetos, mas usualmente considera-se a discordância $\geq 20\%$. Cerca de 15% das gestações gemelares apresentam discordância de peso $\geq 20\%$ e, dessas, dois terços dos fetos menores apresentam peso abaixo do percentil 10. Em estudo populacional com 128.168 pares de gêmeos, observou-se que fetos restritos são mais comumente associados às gestações com discordância de peso do que nas não discordantes (60% versus 5%). A mortalidade perinatal do feto menor cresce com o aumento da discordância: sem discordância (3,8/1.000); 15 a 19% de discordância (5,6/1.000); 20 a 24% (8,5/1.000); 25 a 30% (18,4/1.000) e discordância de 30% ou mais (43,3/1.000)^[97]. A discordância de peso fetal pode ser avaliada pela ultra-sonografia, com boa acurácia, até 28 dias antes do parto^[98].

Em estudo realizado previamente na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, é avaliada a morbimortalidade perinatal nas gestações gemelares com fetos discordantes ($\geq 20\%$) e comparados com as gestações gemelares com fetos concordantes. Para a análise, são excluídas da casuística as gestações que apresentavam fetos com anomalias congênitas

e a síndrome da transfusão feto-fetal. Observou-se que o peso ao nascer é significativamente menor nas gestações com fetos discordantes do que nas concordantes (1.988g vs 2.274g) e que, no grupo discordante, 75% das gestações apresentam pelo menos um recém-nascido com peso abaixo do percentil 10 e, no grupo concordante, apenas 17,1%. Na análise do grupo concordante, as gestações monocoriônicas obtiveram menor média de idade gestacional no parto (34,3 versus 36,2 semanas, $p=0,004$), menor peso médio (2.067 versus 2.334g, $p < 0,001$) e maior tempo de internação (10,6 versus 7,3 dias, $p = 0,002$) que as gestações concordantes dicoriônicas. Na análise das gestações discordantes, não há diferença significativa em relação à corionicidade. A avaliação da mortalidade não demonstrou diferença significativa em relação aos grupos concordantes (3,7%) e discordantes (4,5%; $p=1.0$). A autora conclui que a morbidade neonatal está relacionada à restrição do crescimento fetal do menor feto e a discordância de peso e a corionicidade não interferem na mortalidade neonatal^[99]

3.6.3 Mortalidade perinatal

A mortalidade perinatal é aproximadamente quatro a seis vezes maior nas gestações múltiplas do que nas únicas e, como mencionado anteriormente, está relacionada à prematuridade, ao baixo peso ao nascer e à restrição do crescimento fetal^[6, 11, 100, 101].

Em estudo realizado pela “*Fetal Medicine Foundation*” (Londres), avaliando a mortalidade fetal nas gestações gemelares, observa-se que as gestações monócóricas apresentam maior incidência de óbito intra-uterino, antes de 24 semanas, do que as gestações dicóricas (12,2% versus 1,8%). Após 24 semanas, a mortalidade perinatal diminui, mas ainda é maior nas monócóricas (2,8% versus 1,6%), demonstrando que a mortalidade precoce nas gestações monócóricas mascara a real incidência de gestações gemelares, quando avaliado somente o número de nascidos vivos nas gestações múltiplas^[87]. Corroborando esse estudo, Glinianaia et al. encontram risco relativo de 4,2 vezes maior para mortalidade fetal nas gestações MC, comparadas com as DC (IC95% 2,7-6,6), enquanto a mortalidade neonatal para os dois grupos é semelhante (OR 1,0; IC95% 0,6-1,7)^[102]. Mais recentemente, Carroll et al. avaliam o resultado fetal nas gestações gemelares e concluem que a corionicidade é mais importante para o desfecho da gestação do que a zigoticidade^[15].

Em estudo realizado em East Flanders (Bélgica)^[16], avaliando a mortalidade perinatal nas gestações gemelares, segundo a zigoticidade e corionicidade, observa-se que, comparando as gestações dizigóticas (DZ) com as monozigóticas dicóricas (MZDC), o risco de mortalidade perinatal

é similar (OR 1,2; IC95%: 0,9-1,7; $p=0,26$), porém quando são comparadas as gestações DZ com as monozigóticas monocoriônicas (MZMC), o risco é 2,7 vezes maior (IC95%: 2,2-3,3, $p<0,001$). A mortalidade fetal também é comparada e observa-se que, em relação às gestações DZ, o risco nas gestações MZDC e MZMC é de 0,8 (IC95%: 0,4-1,7; $p=0,54$) e 5,1 (IC95%: 3,7-6,9; $p<0,001$) respectivamente.

Apesar disso, quando pareados por idade gestacional até 36^a semana, a comparação com fetos de gestação única demonstra que a mortalidade neonatal na gestação múltipla é similar ou, algumas vezes, até menor^[4, 5, 90, 91, 103]. Os autores acreditam ocorrer uma maturação neural e pulmonar mais precoce nas gestações múltiplas^[104].

Porém, após a 37^a semana de gestação, a mortalidade fetal nas gestações gemelares apresenta incremento e estudos demonstram não haver benefício em prolongar as gestações gemelares além da 38^a semana de gestação^[103, 105]. Para as gestações MCDA sem intercorrências, óbitos inesperados são observados na idade gestacional de 32 semanas e os autores referem que essas gestações mereceriam intervenção precoce em relação ao parto^[106, 107].

3.6.4 Anomalias congênitas

A incidência de malformações fetais é cerca de duas vezes mais freqüente nas gestações gemelares do que nas únicas^[108, 109]. Cameron et al. encontram incidência de 5 a 6 % nas gestações gemelares, sendo 2% de

malformações “*major*” e 4% de “*minor*”^[110].

Quando analisadas pela corionicidade, as gestações monocoriônicas apresentam incidência duas a três vezes maior que as dicoriônicas, principalmente devido às malformações exclusivas da monozigoticidade (gêmeos unidos e o gemelar acárdico) e à falha da divisão da massa embrionária. Em estudo recente realizado no norte da Inglaterra, verifica-se risco relativo de 1,7 para anomalias congênitas nas gestações gemelares, em relação às gestações únicas (IC95%: 1,5-2,0). Quando avaliadas pela corionicidade, as gestações monocoriônicas apresentam risco duas vezes maior do que as dicoriônicas^[10].

Brizot et al.^[109], examinando 169 gestações múltiplas no serviço de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, identificam malformações fetais em 33% (13/39) das gestações monocoriônicas, e 7%, (4/58) das dicoriônicas.

Na maioria das vezes, há o comprometimento de somente um feto, e o manejo dessas gestações vai depender da malformação encontrada e da corionicidade da gestação^[91].

3.6.5 Complicações relacionadas com a monocorionicidade

As gestações gemelares podem apresentar complicações que são inerentes à monozigoticidade, como a síndrome da transfusão feto-fetal (STFF), gemelar acárdico e os gêmeos unidos.

A STFF ocorre em 10 a 15% das gestações monocoriônicas^[87]. É conseqüente a anastomoses vasculares artério-venosas placentárias. A transferência não balanceada de sangue, entre as circulações dos dois fetos, acarreta anemia grave e restrição do crescimento do feto doador, com oligúria e oligoâmnio (maior bolsão < 2,0 cm), enquanto o feto receptor apresenta sobrecarga circulatória e policitemia, evoluindo com polidrâmnio maior bolsão (> 8.0 cm) e disfunção cardíaca e hidropisia^[111].

O diagnóstico é realizado por achados ultra-sonográficos, evidenciando desbalanceamento no volume líquido amniótico nos sacos gestacionais polidrâmnio/oligoâmnio. Quintero et al.^[112] propõem classificar a STFF em cinco estágios:

- Estágio I - Bexiga do feto doador visível;
- Estágio II – Bexiga do feto doador não visível e Dopplerfluxometria normal;
- Estágio III – Alteração dopplerfluxométrica (artéria umbilical com diástole zero ou reversa ou ducto venoso onda “a” reversa);
- Estágio IV – Presença de hidropisia no feto receptor;
- Estágio V – Óbito de um dos fetos.

Quanto mais precoce o desenvolvimento da STFF, pior o prognóstico fetal. O prognóstico dos casos não tratados é pobre, com 70% a 100% de mortalidade e alta morbidade neurológica, cardíaca e renal dos sobreviventes. O tratamento pode ser realizado por amniodrenagens seriadas ou ablação à laser das anastomoses vasculares. Em estudo com 223 casos de STFF graves, tratadas pela amniodrenagem, 78% dos fetos nasceram vivos, mas somente 60% dos recém-nascidos apresentavam sobrevida, após um mês de vida. Dos sobreviventes, 25% apresentam

complicações neurológicas^[113]. Ierullo et al.^[114] avaliam 77 gestantes com diagnóstico de STFF em estágios III e IV e idade gestacional abaixo de 26 semanas. Em 74% das gravidezes, pelo menos um dos fetos sobrevive e a taxa global de sobreviventes é de 57%. Não é relatado necessidade de repetição do tratamento em nenhum caso. Esse estudo não avalia a morbidade dos fetos sobreviventes.

Outra complicação relacionada com as anastomoses vasculares é a seqüência da perfusão arterial reversa ou gemelar acárdico, cujas anastomoses são do tipo arterial-arterial. Ocorre em 1% das gestações monocoriônicas ou 1 em cada 35.000 nascidos vivos^[115]. O gemelar perfundido recebe sangue pouco oxigenado do gemelar doador, e isso resulta em múltiplas malformações estruturais, que incluem a ausência do coração (ou a presença de órgão rudimentar) e ausência do pólo cefálico, associada ou não a alterações dos membros superiores. Geralmente o tronco está presente e pode apresentar edema acentuado. O feto doador é estruturalmente normal, mas a mortalidade ocorre em 50 a 70% das ocasiões, devido à hidropisia pela insuficiência cardíaca congestiva ou ao parto pré-termo decorrente de poliidrâmnio grave^[116].

O tratamento consiste na interrupção do fluxo entre os fetos, que pode ser realizado com a ablação à laser, radiofrequência ou infusão intra-abdominal de álcool absoluto na massa acárdica. Em estudo envolvendo 13 casos de gestação com gemelar acárdico, tratados pela ablação por radiofrequência, 12 fetos (92%) sobrevivem e o desenvolvimento neurológico é normal em todos os casos^[117]. Porém, em estudo realizado com conduta

expectante, em 10 casos de gestação com gemelar acárdico, nove fetos (90%) sobrevivem. A idade gestacional média do parto é de 34,1 semanas e o peso médio do feto doador e do gemelar acárdico é 2.279g e 1.372g respectivamente. Os autores sugerem que a mortalidade associada à gestação com feto acárdico deve ser menor que a descrita na literatura e que a conduta conservadora merece consideração^[118].

Os gêmeos unidos é anomalia congênita rara das gestações monócóricas, acometendo cerca de 1 em 50.000 nascimentos. O compartilhamento de estruturas pode ser desde tecidos da ectoderme até casos extremos de maior complexidade, em que um feto contém o outro. A relação entre casos do sexo feminino e masculino são de 3:1^[119], e em cerca de 87% dos casos a união é ventral^[120].

O diagnóstico ultra-sonográfico baseia-se na identificação de gestação gemelar, com massa placentária única, falha na demonstração de membrana inter-amniótica e fetos que não se separam. Entre 18 e 20 semanas de gestação, o exame morfológico pode detalhar as estruturas compartilhadas e a ecocardiografia fetal pode avaliar a morfologia e a função cardíaca fetal. O prognóstico depende do local, órgãos envolvidos e extensão da união, além da presença de eventuais malformações associadas. A interrupção da gestação pode ser realizada quando não há possibilidade de sobrevivência de pelo menos um feto na separação. Na grande maioria das ocasiões, o prognóstico é definido pela complexidade e possibilidade de correção das cardiopatias freqüentemente encontradas^[119].

3.7 PARTO

O manejo cuidadoso no período intraparto nas gestações gemelares é essencial para se obter bom resultado pós-natal, materno e fetal. Recomenda-se que seja realizado em ambiente hospitalar, com equipe de obstetras e anestesistas experientes e neonatologistas preparados para auxiliar cada recém-nascido.

As complicações mais comuns do parto, na gestação múltipla, incluem: distocias, apresentação fetal anômala, prolapso de cordão, descolamento prematuro da placenta e hemorragias puerperais ^[121]. Devido a essa associação, é prudente que as gestantes estejam com acesso venoso calibroso durante o parto, decúbito com inclinação lateral esquerda ou deslocamento uterino e manutenção de oxigenação.

Além dessas intercorrências mediatas, a gestação múltipla ainda apresenta controvérsias em relação ao parto, não somente quanto à melhor via de parto, mas também quanto à melhor idade gestacional.

Em 1990, Kiely^[101] analisa os dados do “*New York City Department of Health*”, no período de 1978 -1984, e obtém dados da mortalidade neonatal de 16.831 nascimentos de múltiplos e compara esses dados com as gestações únicas. Nesse estudo, a mortalidade neonatal das gestações múltiplas é 6,2 vezes maior que nas únicas. Quando avaliada pelo peso ao nascer, a taxa de mortalidade neonatal nos RNs com peso acima de 3.000g é 70% maior que nos RNs pesando entre 2.501 a 3.000g. Na comparação com as gestações únicas, os fetos com peso acima de 3.000g, nas

gestações gemelares, apresentam risco 3,3 maior de mortalidade neonatal. O autor considera ideal (menor mortalidade neonatal), o peso ao nascimento entre 2.750 a 3.000g para as gestações múltiplas, enquanto para as gestações únicas, 3.500 a 3.750g. Esse estudo alerta os obstetras sobre o maior risco de mortalidade e resultado adverso para as gestações múltiplas próximas ao termo ou com fetos acima de 2.500g.

A partir dessa observação, diversos estudos de coorte e epidemiológicos procuram elucidar a questão, avaliando qual idade gestacional implicaria em menor morbimortalidade perinatal para as gestações múltiplas, no termo.

Cheung et al.^[103], em estudo epidemiológico baseado no “*Swedish Medical Birth Registry*”, no período de 1982 a 1995, descrevem que partos realizados na 38ª semana apresentam menor mortalidade perinatal para os gêmeos^[103]. Posteriormente, estudo realizado a partir dos dados do “*NCHS*”, que inclui 11 milhões de gestações únicas e aproximadamente 300 mil gestações gemelares, demonstra que a menor mortalidade perinatal para as gestações únicas era de 39 a 41 semanas e para as gestações gemelares era de 37 a 39 semanas. Além disso, o risco prospectivo para óbito fetal em gestações que se prolongavam acima de 39 semanas excedia o risco de mortalidade neonatal. Os autores concluem que, quando o risco prospectivo para óbito fetal excede o risco prospectivo para óbito neonatal, o parto deve ser indicado^[122].

Quanto às gestações MCDA, estudos demonstram haver benefício no parto com idade gestacional inferior a das gestações dicoriônicas, porém a

idade gestacional ainda é controversa. Alguns estudos relatam haver benefício na mortalidade perinatal nos partos realizados entre 32 a 36 semanas^[106, 107, 123]. No entanto, Simões et al.^[107], em estudo com acompanhamento semanal de 193 gestações MCDA, com idade gestacional acima de 24 semanas, observam risco prospectivo de óbito fetal de 1,2 em fetos com idade gestacional acima de 32 semanas, e concluem não haver benefício em realizar parto pré-termo com idade gestacional de 32 semanas nesses casos.

Recentemente, Soucie et al. realizaram estudo de coorte com 60.443 pares de gêmeos e concluem que a gestação múltipla não deve ultrapassar a 40ª semana, porém não encontram dados que justifiquem a realização sistemática do parto antes de 38 semanas^[105]. Na ausência de estudos randomizados controlados, a *“International Society for Twin Studies”* e *“The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada”* recomendam que o parto não ocorra após a 38ª semana de gestação^[124].

Quanto à via de parto, a literatura ainda é deficiente em evidências para determinar a melhor via de parto nas gestações gemelares. Atualmente, para a escolha da via de parto, são levadas em consideração, principalmente, as apresentações dos fetos e a idade gestacional. Para gestações de termo, quando o primeiro gemelar ou ambos são cefálicos, não havendo outras complicações, pode-se optar pela via vaginal. Em casos em que o primeiro gemelar não é cefálico ou apresenta peso estimado menor que o segundo (com diferença maior ou igual a 500g), opta-se pela cesárea.

Para gestações pré-termo, com fetos viáveis ou em que o peso estimado seja menor do que 1.500g, o parto recomendado também é cesárea^[124].

Kiely (1990), em seu estudo sobre a população de Nova York, demonstra que a mortalidade neonatal dos fetos com peso acima de 3.000g foi 4,2 vezes maior no parto vaginal do que na cesárea (12,3/ 1.000 *versus* 2,9/ 1.000)^[101]. Em estudo realizado por Armson et al.^[125], em que avaliam o resultado perinatal e a morbidade neonatal (asfixia, distúrbio respiratório, trauma neonatal, morte intraparto, mortalidade neonatal), concluem que o resultado perinatal adverso do segundo gemelar é pior do que do primeiro gemelar (RR: 2,1 IC95%: 1,38-1,9), independente da apresentação, corionicidade e sexo fetal. Quando avaliado pela via de parto, o segundo gemelar apresentou menor morbidade nos partos por cesárea (RR=1,0; IC95%: 0,14-7,1) do que pela via vaginal (RR= 3,0; IC95%: 1,47-6,11)^[125].

Porém, em estudo clínico randomizado, avaliando a indução do parto em 60 gestações gemelares e comparando com a cesárea eletiva, não se encontra diferença na mortalidade perinatal e na morbidade neonatal para ambos os fetos^[126]. A hiperdistensão uterina é contra indicação relativa para a indução do parto, mas, recentemente, alguns estudos têm sugerido ser eficaz e segura a indução do parto nas gestações gemelares de termo. Simões et al.^[127] compararam 69 gestações que utilizam misoprostol 100mcg por via oral, duas doses com intervalo de 6hs, com pacientes que realizam cesárea (maioria das indicações de cesárea devido ao primeiro feto não cefálico), e observam que 76,8% das pacientes evoluem para parto vaginal, 4,3%, via combinada e 18,8%, cesárea. Não relatam comprometimento na

morbimortalidade perinatal e não se verifica rotura uterina em nenhum caso. Os autores concluem que o uso do misoprostol é seguro e pode ser oferecido para as pacientes que desejam parto vaginal^[127]. Corroborando esse estudo, Bush et al. comparam a indução do parto das gestações gemelares com ocitocina (n=77) e misoprostol (n=57) e não encontram diferença no resultado neonatal nos dois grupos, mas a cesárea é mais freqüente em gestações que utilizaram o misoprostol que naquelas com uso de ocitocina (31,6% versus 16,9%).

3.8 COMPLICAÇÕES PUERPERAIS

Todas as complicações puerperais das gestações únicas podem ocorrer nas múltiplas. As gestações múltiplas apresentam maior incidência de partos operatórios, portanto, maior risco para hemorragias intraparto, infecções e trombozes venosas. Em estudo conduzido por Simões et al.^[128], no qual as complicações puerperais nas cesáreas eletivas (n= 299) foram comparadas às cesáreas de emergência (n=80) nas gestações múltiplas e nas cesáreas eletivas das gestações únicas (n=299), não são encontradas diferenças significativas em relação à febre, sangramento pós-parto e infecções da ferida operatória. O estudo não demonstra desvantagem na realização da cesárea eletiva na gestação gemelar.

Diversos estudos demonstram que os sangramentos puerperais são mais comuns nas gestações múltiplas. A grande maioria dos trabalhos inclui, na casuística, o sangramento anteparto causado pelo descolamento prematuro da placenta, que está relacionado, muitas vezes, com a hiperdistensão uterina, rotura prematura das membranas ou parto do primeiro gemelar. Estudo realizado no Uruguai^[19], baseado no registro populacional de 1985 a 1997, com aproximadamente 880.000 pacientes, encontra risco duas vezes maior de hemorragia pós-parto nas gestações múltiplas do que nas únicas (IC95% 1,9 a 2,0).

Devido à hiperdistensão uterina, à atonia uterina e à maior incidência de partos operatórios, ocorre maior perda sanguínea no pós-parto. Acredita-se que essa perda sangüínea no parto vaginal seja de 500 ml a mais do que nas gestações únicas, porém a quantificação nos diversos estudos é muitas

vezes subjetiva. A necessidade de transfusão sanguínea tem sido utilizada como parâmetro na análise da gravidade desses casos. Senat et al. descrevem maior admissão em unidades de terapia intensiva de pacientes gestando múltiplos em relação àqueles de únicas com risco relativo de 2,3 (IC95% 1,2 -4,5). Esses autores consideram a necessidade de transferência para UTI como indicador de gravidade do caso^[20].

O risco de apresentar infecção urinária é 1,3 vezes maior nas gestações múltiplas em relação às únicas (IC95% 1,2-1,3)^[19]. Endometrite apresenta risco de 2 a 3 vezes maior nas gestações múltiplas do que nas gestações únicas^[19, 129].

A incidência de trombose venosa após procedimentos cirúrgicos é fator de risco reconhecido. O risco para trombose venosa pós-parto cesárea, em gestações múltiplas, é 5 vezes maior do que nas gestações únicas. Os sinais e sintomas clássicos incluem dor abrupta e edema unilateral nos membros inferiores, febre baixa e taquicardia. O maior risco, porém, provém do embolismo pulmonar que pode ser decorrente de trombos pélvicos ou dos membros inferiores^[130].

4. Casuística e Métodos

Trata-se de estudo retrospectivo das gestações gemelares com partos ocorridos na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Esta pesquisa foi devidamente aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (anexo A).

CASUÍSTICA

Critérios de Inclusão

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes assistidas no período de 01/01/2003 a 31/12/2006
- Gestação gemelar (dois fetos)
- Partos ocorridos após a 20ª semana de gestação
- Parto realizado no HCFMUSP

MÉTODO

Identificação dos Casos

A identificação dos casos foi feita pela consulta dos livros de registro de partos do Centro Obstétrico do HCFMUSP, onde foram identificados todos os partos múltiplos ocorridos naquela Instituição, no período de 01/01/2003 a 31/12/2006.

Coleta de Dados

Para cada caso identificado, foram coletadas informações referentes aos dados maternos, à evolução da gestação, ao parto e às condições dos conceptos, além dos exames laboratoriais realizados.

Os dados clínicos foram coletados a partir da análise dos prontuários e pela consulta aos bancos de dados informatizados da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

Os resultados dos exames laboratoriais e de anatomia patológica foram consultados no Sistema Informatizado de Informações Hospitalares do HCFMUSP (versão UNIX 1993).

Variáveis do Estudo

1. Variáveis descritivas maternas

Para cada gestante identificada, foram anotados dados clínicos e epidemiológicos, as intercorrências clínicas e obstétricas durante o pré-natal e a informações sobre as internações hospitalares.

Aspectos clínicos e epidemiológicos maternos

- Idade materna, na ocasião do parto, expressa em anos;
- História obstétrica no que se refere ao número de gestações, partos e perdas gestacionais anteriores;
- Intercorrências clínicas prévias à gestação;
- Gestação após técnicas de reprodução assistida ou naturalmente concebidas
- Local de seguimento pré-natal: na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, em outro serviço ou não realizado; idade gestacional em que ocorreu o início do acompanhamento pré-natal e motivos para realização do pré-natal na Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

2. Dados da gestação

Determinação da corionicidade: Foi estabelecida a partir do estudo histológico da placenta, realizado pelo setor de Patologia Clínica do Instituto Central do HCFMUSP. Quando não foi possível obter o resultado anatomopatológico, foram examinados os seguintes dados: discordância

entre os sexos dos conceptos (gestações dicoriônicas), presença de massas placentárias distintas (gestações dicoriônicas) ou dados de exame ultrasonográfico realizado no Serviço de Atendimento à Gestação Múltipla da Clínica Obstétrica HCFMUSP, no primeiro trimestre da gestação.

Classificação quanto à corionicidade:

- Dicoriônica (DC);
- Monocoriônica diamniótica (MCDA);
- Monocoriônica monoamniótica (MCMA)
- Desconhecida (IGN);

Determinação da idade gestacional: A idade gestacional foi calculada a partir da data da última menstruação, sempre que confirmada por exames ultra-sonográficos. Nos casos em que a data da última menstruação era incerta ou havia discordância com a biometria fetal, a datação foi definida à partir do exame ultra-sonográfico mais precoce da gestação.

3. Intercorrências clínicas e obstétricas durante a gestação atual

Em relação às intercorrências clínicas e obstétricas foram avaliadas aquelas que apresentam maior relevância na gestação gemelar:

Síndromes hipertensivas

Hipertensão arterial foi caracterizada quando a pressão arterial sistólica foi $\geq 140\text{mmHg}$ e/ou pressão arterial diastólica $\geq 90\text{mmHg}$.

Foram classificadas, segundo as definições abaixo:

- Hipertensão arterial crônica (HAC) – definida pela presença de hipertensão arterial, anterior à gravidez ou à 20ª semana de gestação, e que se mantém após o puerpério.
- Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) - identificada pela presença de hipertensão, edema e/ou proteinúria, a partir da 20ª semana de gestação, em pacientes previamente normotensas. Considera-se proteinúria a presença de 300mg ou mais de proteína excretada na urina coletada em 24 horas ou 1+ medida com fita reagente em amostra de urina isolada.
- Hipertensão arterial crônica com DHEG Superajuntada - aumento dos níveis pressóricos associados à proteinúria anteriormente ausente.

A terapêutica hipotensora adotada foi classificada em:

- Dietética
- Medicamentosa: monoterapia ou politerapia

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus é definido pelo metabolismo anormal de carboidratos, caracterizado pela hiperglicemia.

Foram classificadas em:

- Diabetes tipo 1: Deficiência completa de insulina causada pela destruição das células-beta pancreáticas.
- Diabetes tipo 2: Deficiência na secreção e na ação da insulina.
- Diabetes gestacional – Qualquer grau de intolerância a carboidratos diagnosticada, pela primeira vez, na gestação, pelo teste de intolerância oral à glicose de 100g.

A terapêutica foi classificada em: dietética ou insulina.

Rotura prematura de membranas

Definida como a ocorrência de rotura das membranas coriônica e amniótica, antes do início do trabalho de parto, independente da idade gestacional.

Nesses casos, foram analisadas as variáveis:

- Idade gestacional em que ocorreu a rotura das membranas;
- Tempo de latência (intervalo de tempo entre a rotura das membranas e o parto, em dias);
- Infecção ovular (infecção intra-amniótica descrita em prontuário).

4. Dados referentes às internações hospitalares

Foram analisadas as informações referentes às internações no HCFMUSP para cada gestante, avaliando-se as seguintes variáveis:

- Número de internações e ordem;
- Idade gestacional na internação (semanas);
- Tempo de internação (dias);
- Motivo da internação.

As internações foram classificadas em dois grupos:

- Internações que resultaram em parto;
- Internações que tiveram alta para seguimento de pré-natal

5. Partos

Parto prematuro foi definido como aquele que ocorre antes de 37 semanas ou < 259 dias. Pode ser classificado ainda em (Lumley, 2003)^[131]:

- Prematuridade extrema: 20 a 27 semanas
- Prematuridade moderada: 28 a 31 semanas
- Prematuridade leve: 32 a 36 semanas

O setor de gestação múltipla segue o protocolo assistencial da Clínica Obstétrica do HCFMUSP que adota como critério de interrupção da gestação gemelar a idade gestacional de 38 semanas para as gestações dicoriônicas, 37 semanas para as massas placentárias únicas, 36 nas gestações monócoriônicas diamnióticas e 34 semanas para as gestações monócoriônicas monoamnióticas.

Para cada caso foram anotados:

- Idade gestacional, expressa em semanas, no momento do parto;
- Indicação de resolução da gestação;
- Via de parto para cada gestação: vaginal, cesárea ou combinada vaginal-abdominal;
- Indicação da cesárea.

6. Puerpério

O puerpério foi avaliado até o momento da alta hospitalar.

Foram estudadas as intercorrências clínicas e/ou obstétricas e correlacionadas com a via de parto.

7. Variáveis perinatais

Para cada produto conceptual foram verificados os seguintes dados:

- Condição de nascimento (acárdico, nativivo ou natimorto);
- Peso no nascimento, em gramas;
- Para adequação do peso em relação à idade gestacional, foi utilizado o percentil 10 e percentil 90 da curva de gêmeos de Alexander et al. (1998)^[9]
- Discordância do peso fetal calculado pela fórmula:
$$\text{Discordância} = [(\text{Peso maior} - \text{Peso menor}) / \text{Peso maior}]$$
- Sexo do recém-nascido (feminino, masculino ou indiferente);
- Índice de Apgar de 1º, 5º e 10º minuto (0 a 10);
- Anomalias congênitas diagnosticadas pelo neonatologista ao nascimento ou por exame ultra-sonográfico realizado pelo setor de gestação múltipla e classificadas pelos sistemas acometidos;
- Condições de alta hospitalar dos nativivos classificados em vivo ou óbito;
- Tempo de internação (dias).

8. Análise das variáveis relacionadas com o desfecho neonatal (vivo)

Foi empregada a análise multivariada para analisar com qual dos seguintes parâmetros, o desfecho neonatal – vivo, se correlacionou: corionicidade, idade gestacional do parto, realização de pré-natal, realização de corticoterapia, sexo fetal, índice de Apgar de 5º minuto, ausência de malformação, recém-nascido abaixo do percentil 10 (curva de gêmeos), ausência das seguintes complicações maternas: alteração do colo uterino, rotura prematura de membranas, hipertensão arterial, diabetes mellitus, complicações ginecológicas, patologias clínicas maternas e complicações da monocorionicidade.

Armazenamento dos Dados

Todas as informações foram obtidas e anotadas nas respectivas fichas de coletas de dados (anexo B) e realizadas unicamente pela autora. Todos os dados foram transferidos para um computador pessoal e armazenados em planilha eletrônica Excel® (Microsoft©) e banco de dados Access® (Microsoft©).

Análise Estatística

Os dados armazenados foram exportados para planilha eletrônica do tipo Excel (*Microsoft Corporation*, EUA) e analisados pelo programa estatístico *StatsDirect* (versão 2.5.3, Reino Unido). Nos testes estatísticos realizados, o nível de significância considerado foi de 5%.

As variáveis contínuas foram descritas segundo a média, mediana, desvio padrão (DP) e valores mínimos e máximos. A normalidade da distribuição das variáveis analisadas foi examinada pelo teste de Shapiro Wilk. Para examinar a significância da diferença das médias entre dois grupos, foi empregado o teste de Mann-Whitney. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas. A comparação entre proporções foi realizada pelo teste qui quadrado ou teste exato de Fisher, quando cabível.

5. Resultados

5.1 INCIDÊNCIA

No período do estudo, 01 de janeiro de 2003 a 31 de dezembro de 2006, 9.121 gestantes foram assistidas no Centro Obstétrico da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, perfazendo um total de 9.466 partos.

Nesse período, foram identificadas 324 gestantes que apresentavam parto em gestação múltipla, sendo 21 gestações trigemelares e 303 gestações gemelares. A incidência de gestação gemelar no período foi de 3,3%.

Dentre os 303 casos de gestação gemelar identificados nos livros de parto do Centro Obstétrico, 14 (4,6%) casos foram excluídos da análise, devido à falta de informações nos prontuários.

Foram, portanto, incluídos na análise 289 casos de gestação gemelar. Uma paciente apresentou gestação gemelar de repetição durante o estudo, resultando em 288 gestantes.

5.2 CORIONICIDADE

Nos 289 casos de gestação gemelar, 175 (60,5%) eram dicoriônicas (DC), 89 (30,8%) eram monocoriônicas diamnióticas (MCDA), 19 (6,6%) monocoriônicas monoamnióticas (MCMA) e em seis (2,1%) casos não foi possível determinar a corionicidade (IGN).

5.3 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS MATERNOS

Idade Materna

Na população estudada, a idade das gestantes apresentou variação entre 15 a 47 anos, com média de 29,1 anos (DP 6,8 e mediana de 29 anos). A incidência de gestação gemelar em gestantes com idade superior a 30 anos foi de 42,2% e acima de 35 anos, de 19% (Figura 6).

Figura 6. Distribuição da idade materna, por faixa etária, em 289 gestações gemelares - HCFMUSP 2003 a 2006.

Nas pacientes com gestação dicoriônica, a idade materna média foi de 29,9 anos (DP 6,6 anos), e nas monocoriônicas foi de 27,9 anos (DP 6,9 anos), sendo esta diferença significativa entre os grupos (Teste de Mann-Whitney: 2,49; $p=0,013$).

Antecedentes Obstétricos

Em relação aos antecedentes obstétricos, 114 gestantes (39,4%) eram nulíparas. A paridade variou de 0 a 9, com média de 1,9 partos anteriores e mediana de 1. O número de abortamentos prévios variou de 1 a 4, com média de 0,4.

Onze gestações (3,8%) foram resultantes de tratamento com técnicas de reprodução assistida e os demais, concebidos naturalmente.

Antecedentes Clínicos

Das 289 gestantes do estudo, 89 pacientes (30,8%) apresentavam doença clínico-ginecológica prévia à gestação. No total, foram observadas 105 intercorrências, em que 75 pacientes apresentaram somente um antecedente; 12 pacientes com dois antecedentes e duas pacientes com três antecedentes morbidos prévios à gestação. A distribuição dessas intercorrências está representada na tabela 1.

Tabela 1. Antecedentes clínico-ginecológicos maternos em 89 gestações gemelares. HCFMUSP - 2003 a 2006

Antecedentes	Número de gestantes	%
Hipertensão arterial crônica	36	34,3
Cardiopatias	14	13,3
Pneumopatias	13	12,4
Colagenoses/ Auto-imunes	9	8,6
Tireoideopatias	9	8,6
Doenças ginecológicas	6	5,7
Doenças infecciosas	5	4,7
Doenças hematológicas	4	3,9
Neuropatias	4	3,9
<i>Diabetes Mellitus</i>	2	1,9
Hepatopatias	1	0,9
Doenças gástricas	1	0,9
Nefropatias	1	0,9

*Algumas gestantes apresentaram mais de um antecedente mórbido

Assistência Pré-natal

O acompanhamento pré-natal foi realizado na Clínica Obstétrica do HCFMUSP em 187 casos (64,7%) e, em 98 casos (33,9%) em outras instituições. Não foi realizado ou essa informação não foi obtida, em quatro casos (1,4%).

A idade gestacional média, no início do pré-natal das pacientes que realizaram o acompanhamento em outras instituições, foi de 14,2 semanas (DP 4,7), significativamente menor ($p < 0,001$) que a daquelas que realizaram no HCFMUSP, que foi de 17,7 semanas (DP 6,5).

Os motivos de encaminhamento e matrícula da paciente no pré-natal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Motivo de encaminhamento e matrícula para seguimento pré-natal em 187 gestações gemelares na Clínica Obstétrica do HCFMUSP 2003 a 2006

Motivo	Número de pacientes	%
Gestação gemelar	79	42,2
Clínico materno	42	22,5
Gestação monocoriônica	32	17,1
Com complicação	10	
Sem intercorrência	22	
Intercorrência fetal	11	5,9
Anomalia fetal	10	
RCF	1	
Reprodução assistida	11	5,9
Tocoginecológicas	6	3,2
Ignorado	6	3,2

Tocoginecológicas: adolescente, mal passado obstétrico, colo curto e condiloma vulvar extenso. RCF: restrição do crescimento fetal

5.4 INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E OBSTÉTRICAS DURANTE A GESTAÇÃO

No período do estudo, 246 pacientes (85,1%) apresentaram pelo menos uma intercorrência clínica ou obstétrica durante a gestação (incluindo as patologias prévias à gestação), com um total de 451 intercorrências (tabela 3). O parto prematuro será abordado na análise do parto.

Tabela 3. Intercorrências clínicas e obstétricas em 289 gestações gemelares. HCFMUSP - 2003 a 2006

Intercorrências	Número de pacientes	%
Parto prematuro	190	65,7
Síndromes hipertensivas	81	28,0
Clínicas	70	24,2
Pneumopatias	16	5,5
Cardiopatias	14	4,8
Colagenoses/Auto-imunes	9	3,1
Tireoideopatias	9	3,1
Infecciosas	9	3,1
Hemoglobinopatias/anemias	4	1,4
Neuropatias	4	1,4
Gástricas	2	0,7
Nefropatias	2	0,7
Hepatopatias	1	0,4
Rotura prematura de membranas	39	13,5
Complicações relacionadas à monoorionicidade	24	8,3
Alterações relacionadas ao colo uterino	20	6,9
Diabetes mellitus	15	5,2
Ginecológicas	6	2,1
*Outros	6	2,1

* Outros: escabiose, abscesso odontogênico, edema de membros inferiores e placenta previa.

Algumas pacientes apresentaram mais de uma intercorrência clínico - obstétrica durante a gestação.

Síndromes hipertensivas da gestação

Em 81 (28,0%) pacientes foi observada alteração dos níveis pressóricos, sendo 23 (28,4%) hipertensas crônicas, 45 (55,6%), DHEG e 13 (16,0%), DHEG superajuntada. A tabela 4 resume as características maternas e dados perinatais, de acordo com o tipo de hipertensão arterial.

Tabela 4. Caracterização clínica e perinatal de 81 gestações gemelares complicadas por hipertensão arterial. HCFMUSP – 2003 a 2006

	Total	Síndromes hipertensivas		
		Crônica	DHEG	DHEG Superajuntada
Número de casos (%)	81 (28,0)	23 (7,9)	45 (15,6)	13 (4,5)
Idade materna média (anos) , média (DP)	30,7 (7,2)	35,4 (6,5)	27,9 (6,5)	32,7 (5,5)
Corionicidade, n (%)				
Dicoriônica	51 (63,0)	18 (78,3)	24 (53,3)	9 (69,2)
Monocoriônica	28 (34,5)	4 (17,4)	20 (44,4)	4 (30,8)
Ignorada	2 (2,5)	1 (4,3)	1 (2,3)	-
Tratamento, n (%)				
Dieta	28 (34,6)	4 (17,4)	22 (48,9)	2 (15,4)
Monoterapia	37 (45,7)	14 (60,9)	15 (33,3)	8 (61,5)
Politerapia	11 (13,5)	5 (21,7)	3 (6,7)	3 (23,1)
Ignorado	5 (6,2)	-	5 (11,1)	-
IG no parto (semanas), média (DP)	34,7 (3,2)	34,6 (3,4)	35,3 (3,0)	34,3 (3,4)
Peso ao nascimento (g), média (DP)	1993 (666)	2028 (658)	2025 (631)	1795 (782)
Abaixo do P10, n (%)	32 (39,5)	7 (30,4)	26 (57,8)	9 (64,3)
Acima do P90, n (%)	1 (1,2)	1 (4,3)	-	-

DHEG: doença hipertensiva específica da gestação; IG: idade gestacional; P10: percentil 10; P90: percentil 90; DP: desvio padrão

Na comparação da idade materna média entre os três tipos de hipertensão, observou-se que as pacientes com DHEG apresentavam idade significativamente menor do que as pacientes com HAC (Bonferroni comparison: 3,97, $p < 0,001$). Entretanto, na comparação dos grupos: HAC vs DHEG superajuntada e DHEG vs DHEG superajuntada, não se observou diferença significativa na idade materna média.

Quando avaliados a idade gestacional do parto e o peso dos recém-nascidos, comparando com os três grupos de hipertensão, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA: 0,76; $p = 0,47$ e ANOVA: 1,4; $p = 0,25$).

Também foi realizado teste comparativo entre a corionicidade e a relação com os tipos de hipertensão, e não se observou diferença significativa da corionicidade para os três grupos.

Diabetes mellitus

Quinze pacientes (5,2%) apresentavam diagnóstico de diabetes mellitus, 13 casos do tipo gestacional e dois de *diabetes mellitus* tipo 2. A tabela 5 apresenta as principais características maternas e perinatais de pacientes com diagnóstico de diabetes na gestação.

Tabela 5. Caracterização clínica e perinatal de 15 de gestações gemelares complicadas por diabetes. HCFMUSP - 2003 a 2006

	Total	<i>Diabetes mellitus</i>	
		Gestacional	Diabetes mellitus tipo 2
Número de casos (%)	15 (5,2)	13 (4,5)	2 (0,7)
Idade materna (anos), média (DP)	33,3 (7,0)	32,8 (7,4)	36,5 (0,7)
Corionicidade, n (%)			
Dicoriônica	12 (80)	10 (76,9)	2 (100)
Monocoriônica	3 (20)	3 (23,1)	-
Tratamento, n (%)			
Dieta	6 (40)	6 (46,2)	-
Insulina	9 (60)	7 (53,8)	2 (100)
IG no parto (semanas), média (DP)	35,2 (2,7)	35,2 (2,7)	34,9 (3,0)
Peso ao nascimento (g), média (DP)	2097 (534)	2144 (539)	1787 (432)
Percentil do peso			
Abaixo do P10	4 (26,7)	3 (23,1)	1 (50%)
Acima do P90	1 (6,7)	1 (7,7)	-

DP: desvio padrão

Rotura prematura de membranas

A ocorrência de rotura prematura das membranas (RPM) foi observada em 39 pacientes (13,5%). Vinte e seis casos (66,7%) eram DC, 11 (28,2%) MC e, em dois casos (5,1%) a corionicidade era desconhecida. Em um caso, havia a síndrome da transfusão feto-fetal, e a RPM ocorreu uma semana após ablação à laser das comunicações vasculares.

A idade gestacional média, na época da rotura, foi de 32,2 semanas (DP 5,3; Mín.: 20,4 sem e Máx.: 40,2 sem). A idade gestacional média no parto dessas pacientes foi de 32,9 semanas (DP 4,7). Dessas, 29 (74,4%) ocorreram antes de 36 semanas gestacionais.

O período de latência variou de 0 a 110 dias, com média de 4,9 dias (DP 17,8, mediana= 0,7 dias). A tabela 6 apresenta a distribuição da duração do período de latência da rotura ao parto nas gestações gemelares.

Tabela 6. Período de latência em 39 gestações gemelares com história de rotura prematura das membranas. HCFMUSP - 2003 a 2006

Período de latência	Número de casos	%
< 1 dia	22	56,4
< 2 dias	29	74,4
< 7 dias	35	89,7
> 7 dias	4	10,2

Para a avaliação do período de latência, segundo a idade gestacional, foram consideradas apenas aquelas com RPM abaixo de 36 semanas, e

classificadas por intervalos de semanas. Para a avaliação do desfecho perinatal, foram incluídos a média do peso ao nascimento e o resultado dos recém-nascidos na alta hospitalar (vivo ou óbito) (tabela 7).

Tabela 7. Caracterização clínica e perinatal em 29 gestações gemelares com história de rotura prematura das membranas, segundo a idade gestacional no momento da rotura. HCFMUSP 2003 a 2006

	IG na rotura das membranas				
	< 26	26 - 30	30 -32	32 - 34	34- 36
Número de casos (%)	7 (24,1)	3 (10,4)	2 (6,9)	9 (31,0)	8 (27,6)
IG na RPM (sem), média (DP)	22,4 (2,2)	28,9 (1,4)	31,5 (0,1)	33,1 (0,6)	34,8 (0,8)
IG parto (sem), média (DP)	25,7 (5,2)	29,1 (1,4)	31,6 (0,2)	33,4 (0,9)	34,9 (0,8)
Período de latência (dias), média (DP)	22,7 (39,0)	1,6 (0,8)	1,0 (0,5)	2,2 (4,4)	0,7 (0,7)
Peso do RN (g), média (DP)	819 (634)	1311 (117)	1540 (227)	1716 (348)	2187 (468)
Resultado perinatal (%)					
Natimorto	7 (50)	1 (16,7)	-	-	-
Vivo	4 (28,6)	5 (83,3)	3 (75)	16 (88,9)	16 (100)
Óbito	3 (21,4)	-	1 (25)	2 (11,1)	-

RPM: rotura prematura das membranas; IG: idade gestacional; sem: semanas; DP: desvio padrão, sem: semanas

Na evolução dos 39 casos, foram identificados três casos de infecção ovular, e a idade gestacional desses casos foi de 21; 25 e 29 semanas e o período de latência de 6,4 dias; 5,4 dias e 0,7 dias, respectivamente.

5.5 INTERNAÇÕES HOSPITALARES

No grupo estudado, ocorreram 395 internações, com média de 1,4 por gestação. Dessas, quatro (1,0%) foram puerperais. A idade gestacional média na data de internação foi de 32,4 semanas (DP 5,8). O tempo médio de internação foi de 6,1 dias (DP 7,7) com mínimo de um e máximo de 65 dias.

Na avaliação das internações, 181 (45,8%) seguiram diretamente para a resolução da gestação, por trabalho de parto ou indicação eletiva (materna, fetal ou de acordo com o protocolo assistencial HCFMUSP). O período de internação, nesses casos, foi de 2,8 dias (DP 1,8) com idade gestacional média de 35,7 semanas (DP 3,0).

Em 108 internações, 27,3% dos casos, o motivo da internação foi para controle clínico materno, fetal ou combinado e culminaram com a resolução da gestação. A idade gestacional média do parto, nesses casos, foi de 31,4 semanas (DP 4,3) e a duração da internação foi de 10,6 dias (DP 10,6; Mín.: 2 e Máx.: 65 dias). Os principais motivos para a internação foram: 33 casos de hipertensão arterial (30,5%); 23, de trabalho de parto prematuro (TPP) (21,3%) e 19, de RPM (17,6%).

Ocorreram 102 (35,3%) internações para controle clínico materno-fetal, que resultaram em alta para seguimento do pré-natal. A idade gestacional média dessas gestações, no momento da internação, foi de 27,5 semanas (DP 6,8), e o tempo médio de internação foi de 6,5 dias (DP 7,9,

Mínimo: 0 dias e máximo de 59 dias). Os principais motivos de internação, nessa situação, foram: hipertensão arterial, em 29 casos (28,4%); TPP, em 24 (23,5%) e intercorrências clínicas maternas, em 18 casos (17,6%).

A tabela 8 resume as principais indicações de internação nas gestações gemelares e a distribuição em alta hospitalar com seguimento pré-natal ou evolução para parto.

Tabela 8. Motivo de internação hospitalar e proporção de casos que resultaram em parto ou alta, em 289 gestações gemelares. HCFMUSP – 2003 a 2006

Motivo da Internação	Total n=391	Evoluíram para parto (%) n= 289	Alta para pré- natal (%) n= 102
Trabalho de parto	109	85 (78,0)	24 (22,0)
Termo	18	18 (100,0)	-
Pré-termo	91	67 (73,6)	24 (26,4)
Resolução eletiva	72	72 (100,0)	-
Hipertensão arterial	73	44 (60,3)	29 (39,7)
Rotura prematura de membranas	44	39 (88,6)	5 (11,4)
Alteração da vitalidade fetal/RCF	27	22 (81,5)	5 (18,5)
Clínicas	24	6 (25,0)	18 (75,0)
Complicações relacionadas à Monocorionicidade	22	11 (50,0)	11 (50,0)
Alterações do colo uterino	6	4 (66,7)	2 (33,3)
<i>Diabetes mellitus</i>	6	2 (33,3)	4 (66,7)
Causa placentária	5	5 (100,0)	-
Ginecológico	2	-	2 (100,0)

RCF: restrição do crescimento fetal

5.6 PARTO

Idade gestacional no parto

A idade gestacional média no parto das 289 gestações gemelares analisadas foi de 34,6 semanas (DP 3,8), com mínimo de 21,3 semanas e máxima de 40,2 semanas. Quando separados pela corionicidade, observa-se que, nas gestações dicoriônicas, a IG média no parto foi de 35,4 semanas (DP 3,8) e para as gestações monócoriônicas foi de 33,5 semanas (DP 4,0), e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

A figura 7 e a tabela 9 apresentam a distribuição da idade gestacional de parto, segundo a corionicidade.

Figura 7. Distribuição da idade gestacional do parto de 289 gestações gemelares, segundo a corionicidade. HCFMUSP -2003 a 2006

IGN: Ignorado, MC: monócoriônicas, DC: dicoriônicas, n: número de casos

Tabela 9. Frequência de partos abaixo de 32, 34 e 37 semanas em 289 gestações gemelares, segundo a corionicidade. HCFMUSP -2003 a 2006

IG no parto	Total (%)	Corionicidade			<i>p</i> *
		DC (%)	MC (%)	IGN (%)	
< 37 sem	190 (65,7)	95 (54,3)	89 (82,4)	6 (100)	< 0,001
< 34 sem	84 (29,0)	38 (21,7)	43 (39,8)	3 (50,0)	< 0,001
< 32 sem	56 (19,4)	22 (12,5)	32 (29,6)	2 (33,3)	< 0,001

DC: dicoriônicas, MC: monócóricas; IGN: ignorada. IG: idade gestacional

*valores de *p* para teste de proporções entre grupo dicoriónico e monócórónico.

Motivos da resolução da gestação

Nos 289 casos, foram analisados os motivos de resolução da gestação e a distribuição em relação à corionicidade (tabela 10).

Tabela 10. Tipos de resolução e motivos em 289 gestações gemelares, segundo a corionicidade. - HCFMUSP- 2003 a 2006

Tipo e Motivo de resolução	Total (%)	Corionicidade		Ignorada
		DC (%)	MC (%)	
Esponâneo	144 (49,8)			
Trabalho de parto (%)	105 (36,3)	67 (38,3)	35 (32,4)	3 (50)
Termo	27	21	6	-
Pré-termo	78	46	29	3
Amniorrexe prematura (%)	39 (13,5)	26 (14,9)	11 (10,2)	2 (33,3)
Parto eletivo	145 (50,2)			
Resolução no termo (%)	73 (25,3)	39 (22,3)	34 (31,5)	-
Indicação fetal (%)	49 (17,0)	29 (16,6)	19 (17,6)	1 (16,7)
Indicação materna (%)	16 (5,5)	10 (5,7)	6 (5,6)	-
Outros (%)*	7 (2,4)	4 (2,3)	3 (2,8)	-
TOTAL	289	175	108	6

DC: dicoriônicas, MC: monócóricas. *Outros: descolamento prematuro da placenta, placenta prévia.

A análise das indicações de resolução da gestação, nos casos de prematuridade (IG < 34 semanas), mostra que 21,4% dos casos ocorreram devido à RPM, 40,5% decorrentes de TPP e 38,1%, de intercorrências materna ou fetal.

Via de parto

A via de parto mais freqüente foi a operação cesariana em 84,8% (245 casos), 12,8% (37 casos) foram pela via vaginal e, em 2,4% (7 casos), foi realizada a via combinada vaginal-abdominal.

Indicação da cesárea

As indicações das 249 cesáreas estão detalhadas na tabela 11. Nas três gestações em que a via de parto foi combinada, as indicações foram: falha na versão interna (n= 2) e prolapso do cordão umbilical (n=1).

Tabela 11. Indicações de cesáreas em 249 gestações gemelares. HCFMUSP – 2003 a 2006

Indicação da cesárea	número de casos	%
Fora de trabalho de parto	137	55,0
Arbítrio do plantonista	42	16,9
1º gemelar pélvico	18	7,2
Iterativa	13	5,2
Prematuridade (< 1500g)	13	5,2
Feto 2 maior 500g que feto 1	11	4,4
Distocia funcional	9	3,6
DPP/PP	6	2,5

DPP: descolamento prematuro da placenta, PP: placenta prévia

5.7 PUERPÉRIO

No grupo estudado, 16 (6,2%) gestantes apresentaram complicação durante o puerpério. Uma paciente apresentou duas complicações, perfazendo um total de 17 complicações. A tabela 12 apresenta as complicações que ocorreram no puerpério e a via de parto.

Tabela 12. Intercorrências puerperais em 289 partos de gestações gemelares, segundo a via de parto. HCFMUSP – 2003 a 2006

Intercorrência puerperal	Via de parto		
	Cesárea	Vaginal	Combinada vaginal-abdominal
Retenção placentária/endometrite	5	1	-
Anemia materna com necessidade de transfusão	4	-	-
Acretismo	2	-	-
Hematoma de parede	2	-	-
Hipotonia uterina	-	-	1
Deiscência de episiotomia	-	1	-
Infecção urinária	1	-	-

Em três casos, foi realizada histerectomia puerperal, sendo dois devido a acretismo placentário e um, a sangramento profuso de parede uterina.

5.8 RESULTADOS PERINATAIS

Condição de nascimento e alta

No grupo estudado, houve 578 produtos conceptuais: três fetos acardíacos (0,5%), 35 natimortos (6,0%) e 540 nativos (93,5%). A tabela 13 demonstra os resultados perinatais, em relação à corionicidade.

Tabela 13. Resultado perinatal de 578 conceptos de 289 gestações gemelares. HCFMUSP -2003 a 2006

Resultado perinatal	Total	Corionicidade			
		DC	MCDA	MCMA	IGN
Acárdicos	3 (0,5)	-	3 (1,8)	-	-
Natimortos	35 (6,0)	9 (2,6)	16 (8,9)	7 (18,4)	3 (25,0)
um	17	7	8	1	1
ambos	18	2	8	6	2
Nativos	540 (93,5)	341 (97,4)*	159 (89,3)**	31 (81,6)***	9 (75,0)
Vivos	478 (88,5)	317 (93,0)	132 (83,0)	21 (67,7)	8 (88,9)
Óbitos	62 (11,5)	24 (7,0)	27 (17,0)	10 (32,3)	1 (11,1)
Total	578	350	178	38	12

DC: dicoriônica; MCDA: monocoriônica diamniótica; MCMA: monocoriônica monoamniótica; IGN: ignorada *DC vs MCDA: $p < 0,001$; ** MCDA vs MCMA: NS; *** DC vs MCMA: $p < 0,001$

A proporção de óbitos, durante a internação no berçário, foi de 11,5%, sendo 2,4 vezes maior nas gestações MCDA, quando comparadas às DC e 4,6 vezes maior nas MCMA, e esta diferença foi estatisticamente significativa.

Em relação aos natimortos, a idade gestacional média ao nascimento foi de 29,2 semanas (DP 5,4; Mín.: 21,1 e Máx.: 37,9). Em nove casos

ocorreu o óbito de ambos os fetos e, em 17 gestações, de um dos fetos. Quando avaliado pela corionicidade, foi observado que, nas gestações dicoriônicas houve sete casos com o óbito intra-uterino de apenas um feto, sendo que cinco cogemelares sobreviveram e dois cogemelares foram a óbito devido à prematuridade (IG do parto abaixo de 28 semanas). Nas monócoriônicas, houve o óbito intra-uterino de ambos os fetos em sete gestações. Nas demais gestações, com óbito de apenas um feto, três cogemelares foram a óbito durante a internação hospitalar, e seis cogemelares sobreviveram. A figura 8 demonstra o resultado perinatal, segundo a idade gestacional do parto.

Figura 8. Resultado perinatal de 575 conceitos de 289 gestações gemelares, segundo a idade gestacional do parto (excluídos três fetos acárdicos). HCFMUSP-2003 a 2006

A tabela 14 resume as principais características dos 578 produtos conceptuais.

Tabela 14. Resultados perinatais de 578 conceptos de 289 gestações gemelares segundo a corionicidade. HCFMUSP- 2003 a 2006

	Grupo de estudo	Corionicidade				DC vs MC
		DC	MCDA	MCMA	IGN	p
Neonatos (%)	578	348 (60,5%)	178 (30,8%)	38 (6,6%)	12 (2,1%)	
IG no parto (sem),média ± DP	34,6 ± 3,8	35,4 ± 3,5	33,6 ± 3,9	32,9 ± 4,5	32,0 ± 5,0	< 0,001
IG no parto						
< 37 sem (%)	380 (65,7%)	190 (54,3%)	146 (82,0%)	32 (84,2%)	12 (100%)	< 0,001
Natimortos	32 (8,4%)	6 (3,1%)	16 (10,9%)	7 (21,9%)	3 (25%)	
Óbitos	58 (15,3%)	24 (12,6%)	26 (17,8%)	7 (21,9%)	1 (8,3%)	
Vivos	290 (76,3%)	160 (84,3%)	104 (71,3%)	18 (56,2%)	8 (66,7%)	
< 34 sem (%)	168 (29,0%)	76 (21,7%)	70 (39,3%)	16 (42,1%)	6 (50%)	< 0,001
Natimortos	32 (19,1%)	6 (7,9%)	16 (22,8%)	7 (43,7%)	3 (50%)	
Óbitos	50 (29,7%)	20 (26,3%)	23 (32,8%)	6 (37,5%)	1 (16,7%)	
Vivos	86 (51,2%)	50 (65,8%)	31 (44,4%)	3 (18,8%)	2 (33,3%)	
< 32 sem (%)	112 (19,4%)	44 (12,5%)	52 (29,2%)	12 (31,5%)	4 (33,3%)	< 0,001
Natimortos	31 (27,7%)	6 (13,6%)	15 (28,8%)	7 (58,3%)	3 (75%)	
Óbitos	40 (35,7%)	16 (36,4%)	19 (36,6%)	4 (33,3%)	1 (25%)	
Vivos	41 (36,6%)	22 (50,0%)	18 (34,6%)	1 (8,4%)	-	
Peso do RN (g), média ± DP	2.031 ± 692	2.171 ± 636	1.832 ± 715	1.760± 701	1.751 ± 917	< 0,001
< 2.500g	415 (71,8%)	227 (64,8%)	145 (81,5%)	34 (89,5%)	9 (89,5%)	< 0,001
< 1.500g	127 (21,9%)	51 (14,6%)	61 (34,3%)	10 (26,3%)	5 (26,3%)	< 0,001
abaixo do percentil 10*	108 (18,7%)	55 (15,7%)	40 (22,5%)	10 (26,3%)	3 (26,3%)	0,04
discordância > 20%**	88 (30,4%)	47 (26,8%)	34 (38,2%)	4 (26,3%)	3 (50%)	0,23
Índice de Apgar de 5º min < 7	33 (5,7%)	12 (3,4%)	16 (8,9%)	4 (10,5%)	1 (8,3%)	0,01
Vivos	11	4	6	3	1	
Óbitos	22	8	10	1	-	
Tempo de internação (dias), média ± DP	14,9 ± 22,7	13,1 ± 23,1	17,3 ± 21,3	23,3 ± 24,8	13,8 ± 17,2	< 0,001

sem: semanas, MCDA: monócórionico diamniótico, MCMA: monócórionico monoamniótico, IG: idade gestacional, DC: dicórionico, IGN: desconhecida, DP: desvio padrão. * de acordo com a curva de crescimento de gêmeos de Alexander et al (1998). ** razão da diferença entre os pesos de nascimento de ambos os recém-nascidos pelo peso do maior em uma gestação gemelar.

Sexo fetal

Dos 578 produtos conceptuais, não foi determinada a genitália externa em 5 (0,8%) casos. Nos demais, 298 (51,6%) eram do sexo feminino e 275 (47,6%), masculino.

Quando avaliados pela corionicidade, nas gestações monocoriônicas houve 59 (54,6%) pares do sexo feminino e 49 (45,4%) do sexo masculino.

Nas gestações dicoriônicas, o sexo foi discordante em 72 casos (41,1%) e concordante em 103 casos (58,9%), com 52 duplas do sexo feminino e 51, masculinas.

Malformação fetal

No grupo estudado, foram observadas 38 (13,6%) gestações com anomalias fetais. Em 27 gestações, houve o acometimento de apenas um feto e, em 11, de ambos os fetos. A idade gestacional média do parto dessas gestações foi de 33,5 semanas (DP 4,6) e a média do peso de nascimento dos fetos acometidos foi de 1.742g (DP 780).

Dentre as anomalias observadas, oito eram complicações exclusivas da monocorionicidade: gemelar acárdico (n= 3) e gêmeos unidos (n= 5). Nas gestações monoamnióticas, com fetos separados, ocorreram três casos de malformações. Em uma gestação havia o acometimento de ambos, com malformações discordantes, resultando em um recém-nascido vivo. Nas duas gestações em que havia apenas um feto acometido, ocorreu o óbito neonatal dos recém-nascidos com malformação. Dos dois fetos não

acometidos, ocorreu o óbito de um recém-nascido, cuja idade gestacional do parto foi de 26 semanas e o recém-nascido com 34 semanas de idade gestacional sobreviveu.

Nos demais casos, as principais alterações encontradas foram do sistema nervoso central (n= 8) e cardíacas (n=7). Oito fetos apresentaram múltiplas malformações. Em relação à corionicidade, observou-se que a incidência de malformações é 2,1 e 5,3 vezes maior respectivamente nas gestações MCDA e MCMA em relação às gestações DC. A tabela 15 apresenta a incidência de gestações gemelares com fetos acometidos pela corionicidade.

Tabela 15. Incidência de malformação fetal em 289 gestações gemelares, segundo a corionicidade. HCFMUSP – 2003 a 2006

Malformações fetais	Total	Corionicidade			
		DC n= 175	MCDA n= 89	MCMA n= 19	IGN n=6
Número de casos (%)	38 (13,6)	14 (8,0)*	15 (16,9)**	8 (42,1)***	1 (16,7)
Ambos os fetos acometidos	11	1	3	6	1
Apenas um feto acometido	27	13	12	2	-

DC: dicoriônicas; MCDA: monocoriônicas diamnióticas; MCMA: monocoriônicas monoamnióticas; IGN: ignorada

*Frequência de malformação fetal DC vs MC: p=0,049. **MCDA vs MCMA: p=0,027; DC vs MCMA p< 0,001.

Em 24 gestações que havia apenas um feto acometido (excluídos as gestações com feto acárdico), houve sobrevida do cogemelar normal em 21 casos. Nos três casos em que ocorreu o óbito do gemelar normal, a idade gestacional do parto foi abaixo de 28 semanas.

Complicações fetais inerentes da gestação gemelar

Quanto às gestações gemelares com fetos acárdicos (três casos), houve sobrevida de um feto (33,3%), em que o tratamento foi instituído por ablação à laser das comunicações vasculares, com 22 semanas de idade gestacional. Em um caso, a paciente se apresentou tardiamente ao serviço, e o feto acárdico apresentava peso estimado de 880g e grave repercussão cardíaca para o feto normal. No terceiro caso, a gestante encontrava-se com 23 semanas, porém com protusão das membranas ovulares pelo orifício externo do colo uterino. Foi realizada a esclerose vascular com álcool absoluto com sucesso, mas evoluiu em trabalho de parto prematuro e o feto normal evoluiu para óbito devido a complicações da prematuridade extrema.

Entre as 19 gestações monoamnióticas, cinco pares de gêmeos eram unidos. Houve um caso de encefalopago, em que ambos os fetos foram natimortos. Dois pares eram tóraco-onfalópagos com compartilhamento de estruturas cardíacas que resultaram no óbito neonatal de todos os fetos. Em dois casos em que ocorreu a separação dos fetos (um par onfalopágo e outro onfalo-isquiopágo), houve sobrevida de três fetos.

A síndrome da transfusão feto-fetal ocorreu em 16 gestações, que correspondeu a 17,9% das gestações MCDA. A IG média do parto foi de 30,2 semanas (DP 4,8) e a média do peso ao nascimento foi de 1.338g (DP 686). Em três casos, o tratamento realizado foi ablação à laser das anastomoses vasculares placentárias e, em 10 casos, amniodrenagens. Oito (25%) fetos foram natimortos, 10 (31,2%) apresentaram óbito neonatal e 14

(43,8%) tiveram alta hospitalar. Entre as pacientes que realizaram tratamento com laser, somente houve sobrevida de um recém-nascido (16,7%), e nas pacientes que realizaram amniodrenagens, nove recém-nascidos sobreviveram (45%).

A tabela 16 demonstra a sobrevida dos recém-nascidos, segundo a corionicidade e a presença de complicações nas gestações gemelares.

Tabela 16. Sobrevida em 289 gestações gemelares, segundo a corionicidade. HCFMUSP – 2003 a 2006

	<i>n</i>	ambos vivos	pelo menos 1 vivo	nenhum vivo	<i>p</i>
Total (%)	289	220 (76,1)	258 (89,3)	31 (10,7)	
<u>Dicoriônico</u> (%)	175	150 (85,7)	167 (95,4)	8 (4,6)	*<0,001
Sem malformação	161	147 (91,3)	154 (95,7)	7 (4,3)	
<u>Monocoriônico</u> (%)	108	66 (61,1)	87 (80,5)	21 (19,5)	**<0,001
MCDA	89	57 (64,0)	75 (84,3)	14 (15,7)	
MCDA sem malformação/STFF	58	48 (82,7)	55 (94,8%)	3 (5,2)	
MCMA	19	9 (47,4)	12 (63,2)	7 (36,8)	
MCMA sem complicação	11	8 (72,7)	8 (72,7)	3 (27,3)	

MCDA: monocoriônica diamniótica; MCMA: monocoriônica monoamniótica.

*DC vs MC ambos vivos, **DC vs MC pelo menos um vivo

A tabela 17 compara as principais complicações clínico-obstétricas encontradas no grupo, com o resultado perinatal.

Tabela 17. Resultado perinatal e proporção de gestações dicoriônicas e monocoriônicas em 289 gestações gemelares, segundo as principais intercorrências maternas. HCFMUSP-2003 a 2006

Intercorrências clínico-obstétricas	n	IG média parto (semanas)	DC / MC (%)	Nativos (%)	Natimortos (%)	Condição de alta hospitalar		Peso fetal médio (g)
						Vivos (%)	Óbitos (%)	
Grupo total	289	34,6 (3,8)	60,5 / 37,4	540 (93,4)	35 (6,0)	478 (87,3)	62 (11,5)	2.031 (692)
Sem intercorrências*	103	35,9 (3,0)	60,2 / 33,0	195 (94,6)	11 (5,4)	180 (92,3)	15 (7,7)	2.249 (588)
DC	66	36,2 (2,9)	100 / -	130 (98,5)	2 (1,5)	123 (94,6)	7 (5,4)	2.326 (541)
MC	34	34,9 (3,2)	- / 100	60 (90,9)	8 (9,1)	53 (88,3)	7 (11,7)	2.104 (639)
IGN	3	33,2 (4,5)	- / -	5 (83,3)	1 (16,7)	4 (80,0)	1 (20,0)	2.201 (774)
HAC	23	34,6 (3,4)	78,3 / 17,4	43 (93,5)	3 (6,5)	41 (95,3)	2 (4,7)	2.028 (658)
DHEG superajuntada	13	34,3 (3,4)	64,3 / 28,6	23 (88,5)	3 (11,5)	20 (86,9)	3 (13,1)	1.795 (782)
DHEG	45	35,5 (3,0)	53,3 / 44,4	86 (95,6)	4 (4,4)	78 (90,7)	8 (9,3)	2.025 (631)
Diabetes	15	35,2 (2,7)	80,0 / 20,0	29 (96,7)	1 (3,3)	28 (96,5)	1 (3,5)	2.097 (534)
RPM	39	32,9 (4,7)	66,7 / 28,2	70 (89,7)	8 (10,3)	64 (91,4)	6 (8,6)	1.790 (707)
Complicações da monocorionicidade**	24	30,8 (5,0)	- / 100	35 (72,9)	19,2 (27,1)	18 (51,4)	17 (48,6)	1.318 (732)

HAC: Hipertensão arterial crônica; DHEG: Doença hipertensiva específica da gestação; RPM: Rotura prematura de membranas; DC: dicoriônicas; MC: monocoriônicas; IGN: ignorada. sem intercorrências: ausência de complicações clínico-obstétricas durante o pré-natal, excetuando-se os partos prematuros. Complicações da monocorionicidade: síndrome da transfusão feto-fetal, gêmeos unidos e gemelar acárdico.

5.9 Variáveis que podem estar relacionadas ao desfecho neonatal – vivo

A análise multivariada foi realizada pela regressão linear multivariada e encontrou como possíveis variáveis que interferem no desfecho neonatal – vivo: Idade gestacional do parto, peso fetal, índice de Apgar de 5º minuto < 7, presença de malformações e complicações relacionadas pela corionicidade.

A tabela 18 demonstra as variáveis que interferem no desfecho e as variáveis rejeitadas pela análise.

Tabela 18. Resultado da análise multivariada dos fatores relacionados ao desfecho neonatal – vivo. HCFMUSP 2003 a 2006

Variável	b	r	t	p
IG do parto	0,02	0,11	2,7	p=0,007
Índice de Apgar 5' > 7	0,46	0,43	11,36	p<0,001
Peso ao nascer	1,36E-0,4	0,16	3,84	p<0,001
Ausência de malformação	-0,1	-0,19	-4,67	p<0,001
Ausência complicação da monoorionicidade	-0,11	-0,11	-2,57	p =0,01
Corionicidade	-5,07E -03	-0,01	-0,24	p=0,812
Corticoterapia	-9,74E -03	-0,01	-0,27	p=0,787
Pré-natal	0,15	0,07	1,59	p=0,112
Sexo	0,01	0,03	0,69	p=0,493
Rotura prematura de membranas	0,06	0,08	1,83	p=0,067
Hipertensão arterial	0,06	0,05	1,26	p=0,209
<i>Diabetes mellitus</i>	0,03	0,03	0,66	p=0,509
Ginecopatias	0,06	0,04	0,88	p=0,382
Complicações clínicas	0,02	0,03	0,67	p=0,504
Complicações do colo uterino	5,68e-03	5,77e-03	0,14	p=0,892
Peso acima do percentil 10	-9,09E-03	-0,02	-0,53	p=0,594

6. Discussão

A incidência de gestação múltipla aumentou drasticamente nos últimos anos, sendo relatado aumento de 70% no período de 1980 a 2003 nos EUA ^[132]. Aproximadamente 94% das gestações múltiplas são gemelares ^[4] e dois terços são dizigóticas ^[36, 54, 100]. O Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é um hospital escola, com nível de atenção terciário e foco voltado para o atendimento de pacientes de alta complexidade. Devido à existência de um serviço de atendimento especializado de Gestações Múltiplas na Clínica Obstétrica da Instituição, foi observada elevada frequência de gestações gemelares, bem como de suas complicações. A incidência de partos gemelares observada nesse estudo foi de 3,3%, sendo que, segundo o Ministério da Saúde ^[133], a incidência de gestação dupla no Estado de São Paulo, no período de 2000 a 2005, aumentou de 1,8% para 2,1% do total de nascidos vivos.

Cerca de 95% das gestações estudadas foram resultantes de concepção natural. Isso contrasta com outras publicações em que a frequência de gestações concebidas artificialmente atinge até 50% ^[50]. Essa diferença pode ser explicada pelo perfil populacional atendido no HCFMUSP, ou seja, um extrato social que não costuma dispor de acesso às técnicas de reprodução assistida.

As gestações dicoriônicas ocorreram em 60,5% dos partos gemelares, o que corresponde ao descrito na literatura para os países caucasianos como

América do Norte, Europa e Austrália, nos quais dois terços são gestações dicoriônicas e um terço, monocoriônicas ^[57].

A idade materna média das pacientes foi de 29,1 anos, e cerca de 40% da população apresentava idade superior a 30 anos, enquanto 11,1% encontravam-se na faixa etária dos 15 aos 20 anos. Com relação à paridade, 53,6% das pacientes apresentavam 1 a 3 partos anteriores e 6,7% mais de quatro partos anteriores. Esses dados encontram-se em consonância com a literatura, em que a incidência de gestação múltipla aumenta com a idade materna e a paridade. Daí a contribuição da postergada maternidade no aumento das gestações gemelares, apesar da influência das técnicas de reprodução assistida serem as maiores responsáveis por esse aumento, nas últimas décadas ^[3].

A adaptação fisiológica do organismo materno frente à gestação decorre da necessidade imposta para suporte e proteção do feto e preparação e proteção cardiovascular do organismo materno para o parto. A gestação gemelar per si requer do organismo materno uma adaptação exacerbada dos sistemas circulatório e hematológico, devido ao aumento do débito cardíaco, da maior retenção de sódio e anemia dilucional. Esses fatores, associados às patologias prévias maternas, aumentam consideravelmente o risco de essas mulheres apresentarem maior morbidade durante o pré-natal, e também aumentam o risco para resultado perinatal adverso. Neste estudo, apesar da idade materna média ser de 29,1 anos, foi observado que 89 (30,8%) pacientes

apresentavam intercorrência clínico-obstétrica prévia à gestação, sendo hipertensão arterial crônica, cardiopatias e pneumopatias responsáveis por cerca de 60% das patologias de base.

Em 64,7% dos casos, o pré-natal foi realizado na Clínica Obstétrica do HCFMUSP pelo setor de gestação múltipla. A idade gestacional média de início do pré-natal dessas pacientes foi mais tardio do que das pacientes que realizaram em outros serviços (17,7 versus 14,4 semanas), e isso pode ser decorrente do encaminhamento mais tardio dessas gestações motivado tanto pelo simples fato de serem gestações múltiplas, bem como devido a intercorrências ou complicações que surgiram durante o pré-natal.

INTERCORRÊNCIAS CLÍNICO-OBSTÉTRICAS DURANTE O PRÉ-NATAL

Segundo o ACOG, 80% das pacientes com gestação gemelar apresentam complicações durante a gestação, sendo as principais:: parto prematuro, hiperemese gravídica, doença hipertensiva específica da gestação, rotura prematura das membranas, anemia e parto operatório ^[77]. No presente estudo, observamos 85,1% de complicações clínico-obstétricas. Excluídos os partos prematuros, a incidência ainda foi alta, com prevalência de 64,4% de complicações. Portanto, a importância dos cuidados especiais dessas gestações se justifica, uma vez que essas complicações são observadas em cerca de 25% das gestações únicas. A seguir, serão discutidos os resultados das intercorrências mais prevalentes em nosso estudo.

Síndromes hipertensivas

Dentre as intercorrências clínicas, a mais prevalente no estudo foi a hipertensão arterial que comprometeu 28% das gestantes. Na literatura, a DHEG apresenta incidência cerca de duas vezes maior nas gestações gemelares do que nas únicas (13% versus 5,6% respectivamente)^[21, 69, 70].

Neste estudo, a DHEG foi observada em 15,6% dos casos e apresentou leve preponderância nas gestações monócóricas, porém sem diferença estatisticamente significativa. A idade materna média foi menor nas pacientes com DHEG do que nas hipertensas crônicas, o que estaria relacionado às pacientes mais jovens e nulíparas, fatores de risco também associados às pacientes com gestações únicas. Na literatura, já foi demonstrado que pacientes nulíparas grávidas de gêmeos apresentam risco 14 vezes maior de apresentar DHEG, quando comparado com pacientes de gestações únicas e multíparas^[68].

A DHEG superajuntada desenvolveu-se em um terço das pacientes hipertensas crônicas e os produtos conceptuais provenientes dessas gestações apresentaram menor peso médio ao nascimento e maior proporção de fetos com restrição do crescimento quando comparados com as pacientes hipertensas crônicas e as com DHEG.

Dentre as pacientes que apresentaram DHEG, cinco tiveram repercussões graves. Três apresentaram eminência de eclâmpsia, uma internou em edema agudo de pulmão e evoluiu com parada cardio-respiratória

no intra-operatório, porém com reversão do quadro, e uma paciente apresentou eclâmpsia no puerpério. No entanto, nenhuma das pacientes com hipertensão crônica ou DHEG superajuntada apresentou complicação da hipertensão. Isso pode ser decorrente da assistência pré-natal adequada recebida pelas hipertensas crônicas, tendo sido possível detectar precocemente as complicações. Das pacientes com DHEG, quatro delas foram assistidas em outro serviço, que pode não ter realizado adequadamente. Não houve casos de descolamento prematuro de placenta em pacientes com quadro de hipertensão arterial neste estudo.

Em relação à idade gestacional no parto, os recém-nascidos provenientes de pacientes que apresentaram hipertensão arterial nasceram, em média, 10 dias antes do que aqueles cujas mães não tiveram complicações clínicas durante a gestação.

Recentemente, alguns estudos demonstram que o resultado perinatal das gestações gemelares com DHEG, sem proteinúria, apresentam menor risco de parto prematuro extremo (5,6 vs 9,2%), menor incidência de extremo baixo peso ao nascer (6,0 vs 8,1%) e menor incidência de óbito neonatal (3,6 vs 17,2%) do que nas gestações gemelares sem hipertensão [71, 73]. Porém, a incidência de parto abaixo de 37 semanas (63,6 vs 52,4%) e de baixo peso ao nascer (< 2.500g) (57,3 vs 51,2%) aumenta. Os autores sugerem que a hipertensão arterial seria decorrente da necessidade adaptativa fisiológica da gestante em prover maior suprimento nutricional para os fetos e que os efeitos

dessa hipertensão são benignos e que o manejo dessas gestações não deveria ser semelhante ao praticado nas gestações únicas. Em nosso estudo, não foi diferenciado pré-eclâmpsia com ou sem proteinúria, o que não possibilita a comparação. Entretanto, quando comparados os recém-nascidos das pacientes que apresentaram DHEG, foi observado que eles apresentaram menor peso médio ao nascimento (2.025g versus 2.249g), semelhante frequência de nativos (95,6 versus 94,6%), e proporção de óbitos neonatais, durante a internação no berçário, de 1,2 vezes maior do que das pacientes que não tiveram hipertensão. O que se tem de mais concreto, até o presente, é que a DHEG nas gestações gemelares pioram o resultado perinatal. Portanto, há necessidade de avaliação de quais seriam os reais fatores envolvidos nos possíveis benefícios da DHEG nas gestações gemelares sugerida por esses autores antes de se valer desse dado ^[71-73].

Diabetes

O diagnóstico de diabetes gestacional apresenta variação de 3 a 8%, a depender da população estudada e do método empregado ^[74, 76, 134]. Em estudo realizado na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, com gestações únicas de alto risco, a incidência foi de 15,6%. Em nosso estudo, a incidência de diabetes gestacional foi de 4,9%, sendo que o método de rastreamento e diagnóstico é similar ao utilizado para as gestações únicas. Não houve associação neste estudo, de diabetes gestacional relacionado às gestações gemelares. Porém,

este estudo tem como critério de inclusão, somente aquelas que tiveram parto no HCFMUSP, não refletindo todo o universo de pacientes que realizaram pré-natal no HCFMUSP. Das que realizaram o pré-natal em outro serviço, nem sempre o rastreamento e diagnóstico de diabetes é solicitado no pré-natal e o método utilizado não foi identificado no prontuário. Portanto, a avaliação da diabetes gestacional, nesse grupo, pode não ser fidedigna.

Não houve diferença em relação à idade gestacional ao nascimento e peso médio ao nascer, em relação às pacientes sem complicações durante o pré-natal. Somente um feto das pacientes com diabetes gestacional apresentou peso acima do percentil 90 (curva de Alexander et al , 1998).

Na avaliação das pacientes com diabetes pré-gestacional, as duas pacientes apresentavam *diabetes mellitus* tipo 2, associada à hipertensão arterial crônica, o que justificaria o menor peso médio ao nascimento (abaixo do percentil 10 da curva de gêmeos).

O que a literatura apresenta é que a intolerância oral à glicose é mais prevalente nas gestações gemelares do que nas gestações únicas. Porém, o diagnóstico de diabetes gestacional não se confirma na maioria dos estudos [74, 75]. Portanto, para a avaliação da influência da gestação gemelar sobre o diabetes gestacional, faz-se necessário estudos prospectivos, com critérios laboratoriais bem definidos e casuísticas apropriadas para se esclarecer essa controvérsia na literatura [74, 76].

Rotura prematura de membranas

A rotura prematura das membranas é duas vezes mais freqüente nas gestações gemelares do que nas únicas. Pode acometer cerca de 7 a 10% de todas as gestações gemelares e é responsável por 25% dos partos prematuros [77]. Neste estudo, a prevalência de RPM ocorreu em 13,5% dos casos e em apenas uma gestação havia a síndrome da transfusão feto-fetal. Quando avaliados os motivos de parto nas gestações gemelares, foi observado que a RPM foi responsável por 21,4% de todos os partos pré-termo com IG inferior a 34 semanas de gestação, dado similar ao encontrado na literatura [5]. A média da idade gestacional na rotura foi de 32,2 semanas, sendo que 29 casos (74,4%) ocorreram antes de 36 semanas de gestação. A prematuridade é reconhecidamente fator de risco associado à morbimortalidade perinatal. A taxa de nascidos vivos foi de 89,7% e 91,4% dos nativos sobreviveram. Todos os óbitos neonatais ocorreram em RN com idade gestacional abaixo de 32 semanas, demonstrando que o resultado adverso nas gestações gemelares com RPM está relacionado à prematuridade, pelo fato de não se obter sucesso em adiar o parto nessas gestações.

O período de latência médio foi de 4,9 dias, o que difere da literatura, cuja variação é de 0 a 1,1 dias. O maior período de latência encontrado neste estudo pode ser justificado por um caso no qual a RPM ocorreu com 21 semanas e a latência foi de 110 dias. Quando esse caso é excluído da análise, a latência média nas gestações gemelares com IG inferior a 36 semanas é de

2,9 dias, ainda assim, valor maior do que o encontrado na literatura ^[17, 79, 80]. Na análise do período de latência, foi observado que 74,4% das pacientes evoluem para parto, em até dois dias, e 89,7%, em uma semana. Se analisarmos apenas as gestações com RPM até a 34ª semana de gestação, período em que ainda tem benefício o uso do corticóide para maturidade pulmonar, observamos que 45% ultrapassam 2 dias de latência. Estudo semelhante realizado por Trentacoste et al.^[80], que avaliaram apenas gestações dicoriônicas com IG < 34 semanas, observam que somente 40,8% das pacientes ultrapassam o 2º dia da rotura, e que 77,6% evoluem para parto em 7 dias ^[80]. Nota-se, portanto, que poucas pacientes atingem período de latência mínimo de dois dias, que seria necessário para realizar um ciclo completo de corticóide, na tentativa de amenizar o resultado perinatal adverso.

INTERNAÇÕES HOSPITALARES

Das pacientes do estudo, ocorreram 395 internações, sendo 4 (1,1%) no período do puerpério. Em 45,8%, a internação ocorreu para resolução da gestação, cujos motivos foram: trabalho de parto ou indicação eletiva (materna, fetal ou de acordo com o protocolo assistencial HCFMUSP). O tempo médio de internação dessas pacientes foi de 2,8 dias. Esse dado é importante, pois demonstra uma tendência recente, descrita na literatura, de que a prematuridade vem aumentando na última década nas estações gemelares (causas principalmente eletivas), porém observou-se redução da

morbimortalidade perinatal, nessas gestações, quando ultrapassam a 34^a semana^[89]. Os dados confrontados na literatura demonstram que a avaliação precoce, por equipes especializadas permite antecipar as complicações e atuar precocemente nessas gestações, melhorando os resultados de morbimortalidade materna e fetal ^[24].

As demais internações, 53,1% foram motivadas para controle materno-fetal ou trabalho de parto prematuro e cerca de 50% evoluíram para parto, apesar da instituição de tratamentos e suporte adequados. As principais causas dessas internações foram, em ordem de frequência, hipertensão arterial, trabalho de parto, RPM e alteração da vitalidade fetal. A IG média foi precoce (31,4 semanas) e o período de internação curto (em média de 10,6 dias). Portanto, os resultados dos casos que não evoluíram satisfatoriamente ficaram mais vulneráveis à morbimortalidade relacionada à prematuridade extrema.

PARTO E PUERPÉRIO

Em estudos populacionais, a idade gestacional média do parto nas gestações gemelares é de 35,6 semanas ^[12]. No presente estudo, a idade gestacional média do parto foi de 34,6 semanas, sendo que 66,2% nasceram antes de 37 semanas. Essa diferença pode ser explicada pela elevada frequência de encaminhamentos de gestações com complicações para o serviço. Em publicação anterior do mesmo grupo, e que foram excluídos os casos com diagnóstico de malformação fetal e da síndrome da transfusão feto-fetal, a média da idade gestacional ao nascimento foi 35,6 semanas ^[99].

Quanto à corionicidade, a idade gestacional média do parto foi menor nas gestações monocoriônicas do que nas dicoriônicas. A proporção de gêmeos que nasceram abaixo de 32 semanas (pré-termo extremo) foi duas e meia vezes maior nos pares monocoriônicos do que nas gestações dicoriônicas (29,6% versus 12,5%), e esse dado encontra-se de acordo com estudo realizado anteriormente por Sebire et al ^[87], porém em nosso estudo, com incidência mais elevada para os dois grupos.

A idade gestacional é ainda menor na vigência de complicações como as malformações fetais ou a síndrome da transfusão feto-fetal, cuja associação com a prematuridade eleva consideravelmente a mortalidade perinatal ^[10, 109]. A taxa de sobrevivência de recém-nascidos com idade gestacional abaixo de 34 semanas nas gestações dicoriônicas foi de 62,5%, enquanto que, nas MCDA foi

de 43,1% e, nas MCMA, apenas 18,8%, fato que parece estar mais relacionado às complicações relacionadas à monocorionicidade do que à prematuridade.

Entre as indicações de resolução da gestação, observou-se que 50% foram de causa espontânea (trabalho de parto ou RPM) e 50%, eletiva ou decorrente de intercorrências materno-fetal, dados semelhantes ao descrito na literatura ^[5]. Quando analisadas as indicações de resolução da gestação, em pacientes com idade gestacional abaixo de 34 semanas, observa-se que essa proporção se modifica, com aumento das causas espontâneas, 21,4% devido à RPM e 40,5% decorrentes de TPP. Nos demais casos, a indicação foi eletiva devido a complicações materno-fetais e, essa proporção não sofreu influência da corionicidade. Em estudo realizado por Gardner et al. ^[5], as principais indicações de parto eletivo pré-termo foram: hipertensão arterial (44%), alteração da vitalidade fetal e restrição do crescimento fetal (33%), descolamento prematuro da placenta 9% e morte fetal em 7%. No nosso estudo, as principais indicações foram: alteração da vitalidade e restrição do crescimento fetal (66,7%), hipertensão arterial (17,5%) e 5,2% decorrente de descolamento prematuro da placenta. Essa diferença entre os dois estudos pode estar relacionada à causa principal que motivou a resolução da gestação, uma vez que a alteração da vitalidade fetal pode ser consequência da insuficiência placentária decorrente de alteração dos níveis pressóricos maternos. Mas para nossa análise, consideramos o motivo direto que desencadeou a resolução da gestação.

Em relação à via de parto, a cesárea foi a mais freqüente, realizada em 84,8% dos casos. No nosso serviço, não se realiza a indução do parto nas gestações gemelares. Portanto, todas as pacientes que apresentavam indicação para parto, mas estavam fora de trabalho de parto realizavam a cesárea, de forma eletiva, e isso ocorreu em 55% dos casos. Atualmente, Simões et al.^[127] relatam não haver riscos adicionais na indução do parto com misoprostol oral nas gestações gemelares, porém a casuística desse estudo é pequena e mais dados precisam ser aventados para que esses resultados sejam confirmados. Neste serviço, o plantonista pode decidir pela via de parto, por não haver consenso na literatura sobre a melhor via nas gestações gemelares em relação ao comprometimento fetal, e isso ocorreu em 16,9% dos casos ^[124].

No puerpério, 6,2% das pacientes apresentaram complicações e não houve diferença na incidência dessas complicações em relação à via de parto (vaginal ou cesárea). A necessidade de correção de anemia com transfusão sanguínea ocorreu somente nas pacientes com parto cesárea, porém a casuística é pequena para se relacionar sangramento relacionado à essa via de parto. A maioria dos estudos sobre as complicações puerperais na gestação gemelar comparam-na com as únicas ^[19, 20, 128]. No nosso estudo, esse dado não pode ser avaliado devido ao desenho do estudo. Três pacientes foram submetidas à histerectomia decorrente de acretismo placentário e sangramento incoercível de parede abdominal. Nenhuma paciente evoluiu em óbito.

RESULTADO PERINATAL

Na avaliação dos 578 produtos da concepção, obteve-se 93,5% de nativos e 6,5% de natimortos, porém quando avaliados pela corionicidade, observou-se que a proporção de nativos é significativamente menor nas gestações monócóricas do que nas dicóricas.

O peso ao nascer, nas gestações duplas, é reconhecidamente menor do que nas gestações únicas, sendo 8,3 vezes maior o risco de nascer abaixo de 2.500g e dez vezes maior, abaixo de 1.500g ^[94]. Em estudos populacionais, o peso médio ao nascer relatado é de cerca de 2.300g ^[135]. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, em 2005, 57,8% dos recém-nascidos de gestação dupla nasceram com peso abaixo de 2.500g e nas gestações únicas, 7,0% ^[133]. Fujita et al. demonstraram que a curva de crescimento dos fetos de gestações gemelares se distancia da curva de gestações únicas, a partir da 28ª semana de gestação ^[95, 136]. Em nosso estudo, que inclui fetos com malformação, o peso médio ao nascimento foi de 2.026g e 32,4% apresentavam peso abaixo do percentil 10. Em estudo prévio realizado no mesmo serviço, no qual foram excluídos os casos com malformações fetais e complicados pela síndrome da transfusão feto-fetal, a média do peso ao nascimento foi de 2.198g ^[99].

Quando classificadas pela corionicidade, observou-se que o peso médio ao nascimento nas gestações dicóricas foi de 2.165g e nas monócóricas diamnióticas foi de 1.827g. Portanto, o valor de 2.500g como parâmetro para definição de baixo peso ao nascer não nos parece adequado para utilizar nas

gestações duplas. Quando utilizado o percentil 10 da curva de Alexander et al.^[9] para gêmeos, observou-se que 4,9% dos recém-nascidos das gestações dicoriônicas apresentam peso abaixo do percentil 10, enquanto, nas gestações monócóricas, foram 23,1%, o que já foi demonstrado por Sebire et al. em estudo prévio ^[87].

Estudo recente de Hack et al. ^[137] demonstrou que o peso ao nascer e a idade gestacional média são menores nas gestações MC e que a morbimortalidade perinatal é mais freqüente nas gestações MC do que nas DC. No nosso estudo, também foi observada essa diferença entre as gestações MC e as DC, com valores significativamente menores em relação ao baixo peso ao nascer, extremo baixo peso ao nascer e restrição do crescimento fetal. O tempo de internação foi maior nas gestações MC em relação às DC, provavelmente decorrente da prematuridade e das complicações associadas à prematuridade e à monócóricidade (STFF).

A incidência de fetos com anomalias fetais é cerca de duas vezes mais freqüente nas gestações gemelares em relação às gestações únicas. No presente estudo, a incidência foi de 13,6%. Na comparação pela corionicidade, observou-se que a incidência nas gestações DC, MCDA e MCMA foi de 8%, 16,9% e 42,1% respectivamente. Esses dados encontram-se de acordo com o descrito por Glinianaia et al.^[10], que demonstraram duas vezes mais freqüentes malformações nas gestações MC do que nas DC. No presente estudo, a incidência de malformações nas gestações MC foi 2,7 vezes maior do que nas

DC e está relacionada ao encaminhamento dos gemelares unidos e acárdicos ao nosso serviço. Em relação às gestações com malformações fetais com um cogemelar normal, observou-se elevada frequência de óbito intra-útero do gemelar acometido, entretanto, o mesmo não ocorreu com o cogemelar normal. De fato, quando o parto ocorreu após a 28ª semana gestacional, todos os fetos normais sobreviveram, independente da corionicidade. Em contrapartida, quando o parto ocorreu antes de 28 semanas, todos os pares normais evoluíram para óbito, provavelmente devido a complicações da prematuridade extrema.

Na avaliação das gestações com gemelar acárdico, foi observada alta mortalidade do gemelar normal (66,7%), principalmente decorrente das complicações relacionadas à sobrecarga cardíaca e suas repercussões. Em um caso que foi possível realizar a ablação à laser das anastomoses vasculares, e o feto normal sobreviveu. Essa intervenção ocorreu com 22 semanas de gestação e ainda não se observava repercussões fetais graves. Esses dados contrastam com os expostos por Sullivan et al., os quais relatam que a conduta expectante nessas gestações apresentaria resultado perinatal satisfatório ^[118].

Em relação aos gêmeos unidos, dentre os cinco casos, somente 3 recém-nascidos sobreviveram. Todos os fetos que apresentavam compartilhamento do coração e sistema nervoso central não sobreviveram. Em dois casos em que ocorreu a separação dos recém-nascidos (um par onfalopago e outro onfalo-isquiopagos) houve sobrevida de três crianças. A

literatura menciona que o que dita o prognóstico dessas gestações são as estruturas compartilhadas, sendo a cardiopatia e as encefalopatias as de pior prognóstico ^[119].

A síndrome da transfusão feto-fetal foi a intercorrência na gestação que apresentou maior impacto no resultado perinatal adverso, com 28,1% de natimortos e 28,1% de óbitos neonatais. Sua incidência foi de 17,6%, semelhante ao descrito na literatura ^[87]. Em três casos, o tratamento realizado foi ablação à laser das anastomoses vasculares placentárias e nas demais, amniodrenagens. Em diversos estudos da literatura, é relatado que quanto mais precoce o desenvolvimento da síndrome, menor será a chance de sobrevivência das duas crianças ^[113], e o comprometimento neurológico e cardiovascular dos recém-nascidos sobreviventes também é pobre. O que a literatura demonstra de mais concreto é que, atualmente, a ablação à laser das anastomoses vasculares apresenta melhor resultado perinatal e na morbidade infantil do que o tratamento com amniodrenagens seriadas ^[114]. No presente estudo, a melhor sobrevivência foi encontrada nas gestações que realizaram tratamento com amniodrenagens seriadas (45%) em relação às pacientes submetidas ao tratamento com ablação com laser (12,5%). Esse dado pode estar relacionado a pacientes em estágios muito avançados do quadro ou à curva de aprendizado da nova técnica.

Em consonância com estudo publicado anteriormente pelo mesmo grupo, os resultados demonstram que a presença de malformações fetais eleva o risco

de parto pré-termo comparado com gestações gemelares sem anomalias fetais. Essa prematuridade associada seria um dos fatores responsáveis pela elevada mortalidade perinatal observada ^[109]. Quando não complicadas, a sobrevida após o nascimento nas gestações dicoriônicas e monocoriônicas parece ser semelhante e atinge 50%, na 28ª semana. A partir de então, observa-se uma melhora progressiva nas taxas de sobrevida.

Com o aumento na incidência de gestação gemelar, nos últimos anos, os obstetras necessitam saber os riscos relacionados à gestação gemelar. Este tipo de gestação aumenta os riscos de complicações, tanto maternas quanto fetais. A corionicidade é a base fundamental para o manejo dessas gestações, do ponto de vista fetal, e pode ser determinada pelo exame ultra-sonográfico de primeiro trimestre precoce realizado por médicos treinados. Além disso, o acompanhamento ultra-sonográfico periódico permite prever, com boa acurácia, as gestações com risco aumentado para restrição do crescimento fetal e discordância de crescimento ^[98]. Dessa forma, de acordo com o tipo de gestação gemelar e eventuais complicações maternas ou fetais existentes, faz-se necessário seguimento específico e especializado.

Em termos de Saúde Pública, a constituição de grupos e serviços especializados na assistência à gestação gemelar tem demonstrado redução da morbimortalidade materno-fetal, pois possibilita detectar precocemente as complicações que freqüentemente afetam essas gestações e apresentam maior

experiência no manejo dessas complicações ^[24], objetivando a otimização do resultado neonatal.

7. Conclusões

O presente estudo concluiu que:

As pacientes com gestação múltipla com partos no HCFMUSP encontram-se em faixa etária intermediária, 34% são nulíparas, um terço apresenta patologia clínica de base e, em sua grande maioria, foram naturalmente concebidas.

1. As principais complicações maternas foram: parto prematuro, doença hipertensiva específica da gestação e a rotura prematura de membranas. Não houve correlação dessas complicações e a corionicidade.

2. Cerca de metade das pacientes internam para controle materno-fetal, cujas principais indicações são: hipertensão arterial sistêmica, trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membranas e complicações relacionadas com a monocorionicidade.

3. As complicações perinatais encontradas foram: prematuridade, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento fetal e as malformações. Em relação à corionicidade, as gestações monocoriônicas apresentam resultados neonatais piores do que as dicoriônicas. Na ausência de complicações, a sobrevida de pelo menos um feto é semelhante nos dois grupos.

8. Anexos

ANEXO A

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 29.09.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **874/05**, intitulado: "Estudo exploratório dos partos gemelares ocorridos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo" apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: **Dra. Maria de Lourdes Brizot**

Pesquisador(a) Executante: **Dra. Renata Almeida de Assunção e**

Dr. Adolfo Wenjaw Liao

CAPPesq, 29 de Setembro de 2005.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

ANEXO B

nome: idade: RGHC:

PNHC: início motivo

Hx Obst PPT / HA / DM / outros

Gesta: Para: Cesareas:

Idade Gest parametro data IG sem IG dias

anatomo:

Parto	indic resolucão	TP espontaneo / termo / d.materna / d.fetal / compl.gestação			
		____			
	indic cesarea	____			
data:	____	____	____	____	____
hora:	____	____	____	____	____
tipo:	____	____	____	____	____
apresent:	____	____	____	____	____
anestesia:	____	____	____	____	____
peso1:	____	____	____	____	____
sexo:	____	____	____	____	____
apgar 1:	____	____	____	____	____
reanima:	____	____	____	____	____
pulseira:	____	____	____	____	____
bercario:	____	____	____	____	____
peso plac:	____	____	____	____	____
obs1:	____	____	____	____	____

Internação			
data internaca	motivo	tratamento	data alta
____	____	____	____
____	____	____	____
____	____	____	____

Complic Gestação

colo curto

RPMO:

HA sem PTU / HA + PTU / HA sem investigacao

Diabetes

PR / DPP

tiroidopatia / anemia

outros

9. Referências bibliográficas

1. Blickstein, I., *Definition of multiple pregnancy*, in *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome*, I. Blickstein and L. Keith, Editors. 2005, Thonsom Publishing Services: Andover. p. 85-6.
2. Hawrylyshyn, P.A., et al., *Twin pregnancies--a continuing perinatal challenge*. *Obstet Gynecol*, 1982. **59**(4): p. 463-6.
3. Blondel, B. and M. Kaminski, *Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births*. *Semin Perinatol*, 2002. **26**(4): p. 239-49.
4. Russell, R.B., et al., *The changing epidemiology of multiple births in the United States*. *Obstet Gynecol*, 2003. **101**(1): p. 129-35.
5. Gardner, M.O., et al., *The origin and outcome of preterm twin pregnancies*. *Obstet Gynecol*, 1995. **85**(4): p. 553-7.
6. Ghai, V. and D. Vidyasagar, *Morbidity and mortality factors in twins. An epidemiologic approach*. *Clin Perinatol*, 1988. **15**(1): p. 123-40.
7. Medearis, A.L., et al., *Perinatal deaths in twin pregnancy. A five-year analysis of statewide statistics in Missouri*. *Am J Obstet Gynecol*, 1979. **134**(4): p. 413-21.
8. Rush, R.W., et al., *Contribution of preterm delivery to perinatal mortality*. *Br Med J*, 1976. **2**(6042): p. 965-8.
9. Alexander, G.R., et al., *What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States?* *Clin Obstet Gynecol*, 1998. **41**(1): p. 114-25.
10. Glinianaia, S.V., J. Rankin, and C. Wright, *Congenital anomalies in twins: a register-based study*. *Hum Reprod*, 2008. **23**(6): p. 1306-11.
11. Glinianaia, S.V., J. Rankin, and M. Renwick, *Time trends in twin perinatal mortality in northern England, 1982-94. Northern Region Perinatal Mortality Survey Steering Group*. *Twin Res*, 1998. **1**(4): p. 189-95.
12. Alexander, G.R. and H.M. Salihu, *Perinatal outcomes of singleton and multiple births in the United States, 1995-98*, in *Multiple Pregnancy:*

- epidemiology, gestation & perinatal outcome*, I. Blickstein and L.G. Keith, Editors. 2005, Thompson Publishing Services; 2005: Andover. p. 3-10.
13. Doherty, J.D., *Perinatal mortality in twins, Australia, 1973-1980: I*. Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1988. **37**(3-4): p. 313-9.
  14. Petterson, B., et al., *Adverse outcome after multiple pregnancy*. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 1998. **12**(1): p. 1-17.
  15. Carroll, S.G., et al., *Is zygosity or chorionicity the main determinant of fetal outcome in twin pregnancies?* Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(3 Pt 1): p. 757-61.
  16. Loos, R., et al., *The East Flanders Prospective Twin Survey (Belgium): a population-based register*. Twin Res, 1998. **1**(4): p. 167-75.
  17. Bianco, A.T., et al., *The clinical outcome of preterm premature rupture of membranes in twin versus singleton pregnancies*. Am J Perinatol, 1996. **13**(3): p. 135-8.
  18. ACOG Practice Bulletin #56: *Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy*. Obstet Gynecol, 2004. **104**(4): p. 869-83.
  19. Conde-Agudelo, A., J.M. Belizan, and G. Lindmark, *Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations*. Obstet Gynecol, 2000. **95**(6 Pt 1): p. 899-904.
  20. Senat, M.V., et al., *How does multiple pregnancy affect maternal mortality and morbidity?* Clin Obstet Gynecol, 1998. **41**(1): p. 78-83.
  21. Sibai, B.M., et al., *Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **182**(4): p. 938-42.
  22. Blondel, B., et al., *The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study*. Am J Public Health, 2002. **92**(8): p. 1323-30.

23. Thorpe, K., et al., *Comparison of prevalence of depression in mothers of twins and mothers of singletons*. Bmj, 1991. **302**(6781): p. 875-8.
24. Newman, R.B., *Routine antepartum care of twin*, in *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation and perinatal outcome*, I. Blickstein and L.G. Keith, Editors. 2005, Thompson Publishing Services: Andover. p. 405-19.
25. Briquet, R., *Prenhez múltipla*, in *Obstetría Normal*. 1970: São Paulo. p. 367-83.
26. Rezende, J., *Prenhez Gemelar*, in *Obstetrícia fundamental* J. Rezende and C.A.B. Montenegro, Editors. 1980, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. p. 324-36.
27. Silva, J.C.G. and H.M.B.P.M. Milanez, *Gestação Múltipla*, in *Obstetricia Básica*, B. Neme, Editor. 2000, Sarvier: São Paulo. p. 263-75.
28. Rezende, J. and C.A.B. Montenegro, *Gemelidade*, in *Obstetricia fundamental* J. Rezende and C.A.B. Montenegro, Editors. 2002, Guanabara Koogan: Rio de Janeiro. p. 915-46.
29. Sebire, N.J., et al., *The prevalence and consequences of missed abortion in twin pregnancies at 10 to 14 weeks of gestation*. Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(7): p. 847-8.
30. Varma, T.R., *Ultrasound evidence of early pregnancy failure in patients with multiple conceptions*. Br J Obstet Gynaecol, 1979. **86**(4): p. 290-2.
31. Saúde, M.d., *Informações de Saúde*, Datasus, Editor. 2008, <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
32. Saúde, S.M.d., *SINASC Nascidos Vivos S.-S.-. SP*, Editor. 2007.
33. Levi, S., *Ultrasonic assessment of the high rate of human multiple pregnancy in the first trimester*. J Clin Ultrasound, 1976. **4**(1): p. 3-5.
34. MacGillivray, I., *Epidemiology of twin pregnancy*. Semin Perinatol, 1986. **10**(1): p. 4-8.

35. Eriksson, A.W., et al., *Secular changes of twinning rates in Nordic populations*. Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1995. **44**(3-4): p. 141-62.
36. Derom, R., J. Orlebeke, and A.W. Eriksson, *The epidemiology of multiple births*, in *Textbook of Perinatal Medicine*, A. kurjak, Editor. 1998, Parthenon Publishing. p. 1463-80.
37. MacGillivray, I., *The changing incidence of twinning in Scotland in 1939-1968*. Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1970. **19**(1): p. 26-9.
38. Imaizumi, Y., *Triplets and higher order multiple births in Japan*. Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1990. **39**(3): p. 295-306.
39. Imaizumi, Y., *Twinning rates in Japan, 1951-1990*. Acta Genet Med Gemellol (Roma), 1992. **41**(2-3): p. 165-75.
40. Hur, Y.M. and J.S. Kwon, *Changes in twinning rates in South Korea: 1981-2002*. Twin Res Hum Genet, 2005. **8**(1): p. 76-9.
41. Nylander, P.P., *Ethnic differences in twinning rates in Nigeria*. J Biosoc Sci, 1971. **3**(2): p. 151-7.
42. Pison, G. and A.V. D'Addato, *Frequency of twin births in developed countries*. Twin Res Hum Genet, 2006. **9**(2): p. 250-9.
43. Patel, A., et al., *Epidemiologic paradox in multiple births among Asians in Illinois. Correlation between risk factors and outcomes*. J Reprod Med, 1997. **42**(11): p. 735-9.
44. Pison, G., *[Nearly half of twins are born in Africa.]*. Popul Soc (Paris), 2000(360): p. 1-4.
45. Bulmer, M.G., *The effect of parental age, parity and duration of marriage on the twinning rate*. Ann Hum Genet, 1959. **23**: p. 454-8.
46. Wilcox, L.S., et al., *Assisted reproductive technologies: estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United States*. Fertil Steril, 1996. **65**(2): p. 361-6.

47. Colletto, G.M., *Twinning rate trend in a population sample from the city of São Paulo, Brasil*. Genetics and Molecular Biology, 2003. **26**(3): p. 245-248.
48. Rehan, N. and D.S. Tafida, *Multiple births in Hausa women*. Br J Obstet Gynaecol, 1980. **87**(11): p. 997-1004.
49. Wyshak, G. and C. White, *Genealogical study of human twinning*. Am J Public Health Nations Health, 1965. **55**(10): p. 1586-93.
50. Derom, C. and R. Derom, *The East Flanders Prospective Twin Survey*, in *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome*, I. Blickstein and L.G. Keith, Editors. 2005, Thompson Publishing Services: Andover. p. 39-46.
51. Bergh, T., et al., *Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study*. Lancet, 1999. **354**(9190): p. 1579-85.
52. Tuppin, P., B. Blondel, and M. Kaminski, *Trends in multiple deliveries and infertility treatments in France*. Br J Obstet Gynaecol, 1993. **100**(4): p. 383-5.
53. Colletto GMDD, S.C.a.B.B., *Twinning rate in a saple from a Brazilian hospital with satand of reproductive care*. São Paulo Medical Journal, 2001. **119**(6): p. 216-9.
54. Benirschke, K. and C.K. Kim, *Multiple pregnancy. 1*. N Engl J Med, 1973. **288**(24): p. 1276-84.
55. Chan, O.T., F.L. Mannino, and K. Benirschke, *A retrospective analysis of placentas from twin pregnancies derived from assisted reproductive technology*. Twin Res Hum Genet, 2007. **10**(2): p. 385-93.
56. Wenstrom, K.D., et al., *Increased risk of monochorionic twinning associated with assisted reproduction*. Fertil Steril, 1993. **60**(3): p. 510-4.
57. Bennington, J.L., *The placenta in multiple pregnancy*, in *Pathology of the placenta*, F.H.a.E.C. W, Editor. 1978, Saunders Company Ltd: San Franciso. p. 73-94.

58. MacGillivray, I., P. Nylander, and G. Corney, *Human multiple reproduction*. 1975, London: W B Saunders.
59. Benirschke, K. and S.G. Driscoll, *The pathology of human placenta*. 1967, New York: Springer-Verlag.
60. Monteagudo, A., I.E. Timor-Tritsch, and S. Sharma, *Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first fourteen weeks by high-frequency transvaginal ultrasonography*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **170**(3): p. 824-9.
61. Bessis, R. and E. Papiernik, *Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies*. Prog Clin Biol Res, 1981. **69A**: p. 183-7.
62. Sepulveda, W., et al., *Evolution of the lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies*. Obstet Gynecol, 1997. **89**(3): p. 439-41.
63. Stagiannis, K.D., et al., *Ultrasonographic measurement of the dividing membrane in twin pregnancy during the second and third trimesters: a reproducibility study*. Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(5): p. 1546-50.
64. Vayssiere, C.F., et al., *Determination of chorionicity in twin gestations by high-frequency abdominal ultrasonography: counting the layers of the dividing membrane*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(6): p. 1529-33.
65. ACOG educational bulletin. *Special problems of multiple gestation. Number 253, November 1998 (Replaces Number 131, August 1989)*. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet, 1999. **64**(3): p. 323-33.
66. Luke, B. and M.B. Brown, *Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality*. Fertil Steril, 2007. **88**(2): p. 283-93.
67. Chittacharoen, A., S. Wetchapruangkit, and S. Suthutvoravut, *Pregnancy induced hypertension in twin pregnancy*. J Med Assoc Thai, 2005. **88 Suppl 2**: p. S69-74.
68. Krotz, S., et al., *Hypertensive disease in twin pregnancies: a review*. Twin Res, 2002. **5**(1): p. 8-14.

-
69. Campbell, D.M. and I. MacGillivray, *Preeclampsia in twin pregnancies: incidence and outcome*. Hypertens Pregnancy, 1999. **18**(3): p. 197-207.
  70. Ros, H.S., S. Cnattingius, and L. Lipworth, *Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study*. Am J Epidemiol, 1998. **147**(11): p. 1062-70.
  71. Chen, X.K., et al., *New-onset hypertension in late pregnancy is associated with lower fetal and infant mortality in preterm twins*. Hypertens Pregnancy, 2006. **25**(3): p. 205-15.
  72. Chen, X.K., et al., *New-onset hypertension in late pregnancy and fetal growth: different associations between singletons and twins*. Hypertens Pregnancy, 2007. **26**(3): p. 259-72.
  73. Luo, Z.C., et al., *Effect on neonatal outcomes in gestational hypertension in twin compared with singleton pregnancies*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(5): p. 1138-44.
  74. Buhling, K.J., et al., *Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy*. Arch Gynecol Obstet, 2003. **269**(1): p. 33-6.
  75. Corrado, F., et al., *Gestational glucose intolerance in multiple pregnancy*. Diabetes Care, 2003. **26**(5): p. 1646.
  76. Schwartz, D.B., et al., *Gestational diabetes mellitus: metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(4): p. 912-4.
  77. ACOG practice bulletin. *Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 1, June 1998. American College of Obstetricians and Gynecologists*. Int J Gynaecol Obstet, 1998. **63**(1): p. 75-84.
  78. Luke, B. and M.B. Brown, *Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(4): p. 401 e1-10.
  79. Mercer, B.M., et al., *Clinical characteristics and outcome of twin gestation complicated by preterm premature rupture of the membranes*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**(5): p. 1467-73.

80. Trentacoste, S.V., et al., *Outcomes of preterm premature rupture of membranes in twin pregnancies*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008. **21**(8): p. 555-7.
81. Chang, J., et al., *Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999*. MMWR Surveill Summ, 2003. **52**(2): p. 1-8.
82. Bouvier-Colle, M.H., et al., *Obstetric patients treated in intensive care units and maternal mortality. Regional Teams for the Survey*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996. **65**(1): p. 121-5.
83. Hoj, L., et al., *Factors associated with maternal mortality in rural Guinea-Bissau. A longitudinal population-based study*. Bjog, 2002. **109**(7): p. 792-9.
84. Martin, J.A., et al., *Births: final data for 2000*. Natl Vital Stat Rep, 2002. **50**(5): p. 1-101.
85. *ACOG technical bulletin. Preterm labor. Number 206--June 1995 (Replaces No. 133, October 1989)*. Int J Gynaecol Obstet, 1995. **50**(3): p. 303-13.
86. Jones, J.M., A.J. Sbarra, and C.L. Cetrulo, *Antepartum management of twin gestation*. Clin Obstet Gynecol, 1990. **33**(1): p. 32-41.
87. Sebire, N.J., et al., *The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies*. Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(10): p. 1203-7.
88. Blondel, B., et al., *Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project*. Bjog, 2006. **113**(5): p. 528-35.
89. Joseph, K.S., et al., *Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins*. Obstet Gynecol, 2001. **98**(1): p. 57-64.
90. Donovan, E.F., et al., *Outcomes of very low birth weight twins cared for in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network's intensive care units*. Am J Obstet Gynecol, 1998. **179**(3 Pt 1): p. 742-9.

91. Modena, A.B. and V. Berghella, *Antepartum management of multifetal pregnancies*. Clin Perinatol, 2005. **32**(2): p. 443-54, vii.
92. Jacquemyn, Y., et al., *A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium*. Twin Res, 2003. **6**(1): p. 7-11.
93. Fenner, A., T. Malm, and U. Kusserow, *Intrauterine growth of twins. A retrospective analysis*. Eur J Pediatr, 1980. **133**(2): p. 119-21.
94. Luke, B. and L.G. Keith, *The contribution of singletons, twins and triplets to low birth weight, infant mortality and handicap in the United States*. J Reprod Med, 1992. **37**(8): p. 661-6.
95. Fujita, M.M., *Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal em gestações gemelares [tese]*. in Faculdade de Medicina. 1998, Universidade de São Paulo: São Paulo.
96. Sebire, N.J., et al., *Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic pregnancies*. Obstet Gynecol, 1998. **91**(1): p. 82-5.
97. Branum, A.M. and K.C. Schoendorf, *The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality*. Obstet Gynecol, 2003. **101**(3): p. 570-4.
98. Machado, R.C., et al., *Prenatal sonographic prediction of twin growth discordance*. Twin Res Hum Genet, 2007. **10**(1): p. 198-201.
99. Machado, R.C.A., *Gestações gemelares com pesos discordantes: estudo da predição ultra-sonográfica e dos resultados neonatais*, in Departamento de Obstetrícia. 2006, Universidade de São Paulo: São Paulo. p. 111.
100. Umstad, M.P. and P.A.L. Lancaster, *Multiple births in Australia*, in *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.*, I. Blickstein and L.G. Keith, Editors. 2005, Thomson Publishing Services: Andover. p. 26-32.
101. Kiely, J.L., *The epidemiology of perinatal mortality in multiple births*. Bull N Y Acad Med, 1990. **66**(6): p. 618-37.

102. Ward Platt, M.P., et al., *The North of England Multiple Pregnancy Register: five-year results of data collection*. Twin Res Hum Genet, 2006. **9**(6): p. 913-8.
103. Cheung, Y.B., P. Yip, and J. Karlberg, *Mortality of twins and singletons by gestational age: a varying-coefficient approach*. Am J Epidemiol, 2000. **152**(12): p. 1107-16.
104. Allen, M.C. and P.K. Donohue, *Neuromaturation of multiples*. Semin Neonatol, 2002. **7**(3): p. 211-21.
105. Soucie, J.E., et al., *Neonatal mortality and morbidity rates in term twins with advancing gestational age*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 172-7.
106. Barigye, O., et al., *High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study*. PLoS Med, 2005. **2**(6): p. e172.
107. Simoes, T., et al., *Prospective risk of intrauterine death of monochorionic-diamniotic twins*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(1): p. 134-9.
108. Mastroiacovo, P., et al., *Congenital malformations in twins: an international study*. Am J Med Genet, 1999. **83**(2): p. 117-24.
109. Brizot, M., et al., *Malformações Fetais em Gestação Múltipla*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2000. **22**(8): p. 511-517.
110. Cameron, A.H., et al., *The value of twin surveys in the study of malformations*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1983. **14**(5): p. 347-56.
111. Rausen, A.R., M. Seki, and L. Strauss, *Twin Transfusion Syndrome. A Review of 19 Cases Studied at One Institution*. J Pediatr, 1965. **66**: p. 613-28.
112. Quintero, R.A., et al., *Staging of twin-twin transfusion syndrome*. J Perinatol, 1999. **19**(8 Pt 1): p. 550-5.
113. Mari, G., et al., *Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **185**(3): p. 708-15.

-
114. Ierullo, A.M., et al., *Severe twin-twin transfusion syndrome: outcome after fetoscopic laser ablation of the placental vascular equator*. Bjog, 2007. **114**(6): p. 689-93.
  115. Chanthasenont, A. and D. Pongrojpraw, *Acardiac twin*. J Med Assoc Thai, 2005. **88**(11): p. 1721-4.
  116. Coulam, C.B., *First trimester diagnosis of acardiac twins*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(4 Pt 2): p. 729.
  117. Tsao, K., et al., *Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **187**(3): p. 635-40.
  118. Sullivan, A.E., et al., *The management of acardiac twins: a conservative approach*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **189**(5): p. 1310-3.
  119. Spitz, L. and E.M. Kiely, *Conjoined twins*. Jama, 2003. **289**(10): p. 1307-10.
  120. Spencer, R., *Anatomic description of conjoined twins: a plea for standardized terminology*. J Pediatr Surg, 1996. **31**(7): p. 941-4.
  121. Barrett, J.F., *Delivery of the term twin*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(4): p. 625-30.
  122. Kahn, B., et al., *Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(4): p. 685-92.
  123. Cleary-Goldman, J. and M.E. D'Alton, *Uncomplicated monochorionic diamniotic twins and the timing of delivery*. PLoS Med, 2005. **2**(6): p. e180.
  124. Barrett, J. and A. Bocking, *The SOGC consensus statement on management of twin pregnancies (part I)*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2000. **22**(7): p. 519-529.
  125. Armson, B.A., et al., *Determinants of perinatal mortality and serious neonatal morbidity in the second twin*. Obstet Gynecol, 2006. **108**(3 Pt 1): p. 556-64.

126. Rabinovici, J., et al., *Randomized management of the second nonvertex twin: vaginal delivery or cesarean section*. Am J Obstet Gynecol, 1987. **156**(1): p. 52-6.
127. Simoes, T., et al., *Induction of labor with oral misoprostol in nulliparous mothers of twins*. J Perinat Med, 2006. **34**(2): p. 111-4.
128. Simoes, T., et al., *Puerperal complications following elective Cesarean sections for twin pregnancies*. J Perinat Med, 2007. **35**(2): p. 104-7.
129. Suonio, S. and M. Huttunen, *Puerperal endometritis after abdominal twin delivery*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1994. **73**(4): p. 313-5.
130. Lindqvist, P., B. Dahlback, and K. Marsal, *Thrombotic risk during pregnancy: a population study*. Obstet Gynecol, 1999. **94**(4): p. 595-9.
131. Lumley, J., *Defining the problem: the epidemiology of preterm birth*. Bjog, 2003. **110 Suppl 20**: p. 3-7.
132. Martin, J.A., et al., *Births: final data for 2005*. Natl Vital Stat Rep, 2007. **56**(6): p. 1-103.
133. Saúde, M.d., *Informações de Saúde- Estatísticas Vitais - Mortalidade e Nascidos Vivos*, DATASUS.
134. ACOG Practice Bulletin. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes*. Obstet Gynecol, 2001. **98**(3): p. 525-38.
135. Umstad, M.P. and P.A.L. Lancaster, *Multiple births in Australia*, in *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.*, I. Blickstein and L.G. Keith, Editors. 2005, Thomson Publishing Services: Andover. p. 26-32.
136. Hadlock, F.P., R.B. Harrist, and J. Martinez-Poyer, *In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard*. Radiology, 1991. **181**(1): p. 129-33.

137. Hack, K.E., et al., *Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study*. Bjog, 2008. **115**(1): p. 58-67.