RITA DE CÁSSIA ALAM MACHADO

Gestações gemelares com pesos discordantes:
estudo da predição ultra-sonográfica e dos
resultados neonatais

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

Orientador: Dra. Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2006

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Rita de Cássia Alam

Gestações gemelares com pesos discordantes : estudo da predição ultra-sonográfica e dos resultados neonatais / Rita de Cássia Alam Machado. -- São Paulo, 2006.

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.Ultra-sonografia pré-natal 3.Peso fetal 4.Retardo de crescimento fetal 5.Recém-nascido pequeno para idade gestacional 6.Morbidade

USP/FM/SBD-307/06

“A pior forma de desigualdade é tentar fazer coisas diferentes iguais.”

Aristóteles

Dedicatória

***Aos meus pais, Maria e José, que
possibilitaram as minhas escolhas e me
ensinaram a sustentá-las.***

***À minha avó Nair (in memorian), lembrança
constante ao meu lado;***

***Ao meu irmão José Eduardo, Andréia e tia Tereza
pela amizade, compreensão e incentivo;***

À linda Laura.

Agradecimento especial

À Prof^a. Dra. Maria de Lourdes Brizot, pela
oportunidade profissional e convívio que
modificaram a minha vida.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia e Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade concedida para a realização deste trabalho;

À Prof^a. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, vice-coordenadora do curso de pós-graduação, pela paciência amorosa aos meus inúmeros questionamentos;

À Prof^a. Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura, pelos valiosos ensinamentos e incentivo à pesquisa;

Aos membros da banca do Exame de Qualificação, Prof. Dr. Seizo Miyadahira, Dr. Sílvio Martinelli e Dr. Mário H. B. de Carvalho, pelas valiosas contribuições à confecção deste trabalho;

Ao Dr. Adolfo Liao e a todos os colegas do Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pela riqueza de nossa convivência profissional;

Ao Prof. Dr. Victor Bunduki, e aos colegas do Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pelo intenso aprendizado dos últimos anos;

À Dra. Luciana C. Longo e Pereira, pela amizade, apoio nos momentos difíceis e auxílio incalculável na finalização desta dissertação;

Às amigas que me acolheram, auxiliaram e tornaram esta jornada mais leve: Adriana Cristina de Souza, Cláudia de Oliveira, Cristiane O. Rocha, Sâmia K. A. Alves e Verbênia Nunes Costa;

Aos colegas Dra. Aline Ricci, Dra. Érica Rades, Dra. Joelma Andrade, Dr. Márcio Requeijo, Dra. Milena Ninno e Dr. Pedro Paulo Pereira pelo apoio e solidariedade;

Ao Prof. Dr. Flávio Costa Vaz pelo acesso aos dados no berçário anexo à maternidade e ao Dr. João Coriolano Rego Barros pela paciência e auxílio indispensáveis durante a coleta dos mesmos;

Ao Prof. Dr. Jorge Hornos, por me incentivar na escolha pela Obstetrícia;

Ao Prof. Dr. Álvaro Petracco, por me mostrar os caminhos que me levaram à Medicina Fetal;

Ao Dr. Álvaro Grandó e ao Dr. Vicente Monteggia, pelo estímulo à prática ultra-sonográfica;

À Victor Martinez pelo auxílio nas decisões gráficas;

À Sra. Inêz Muras Fuentes Jazra, competente, atenciosa e responsável pelo meu primeiro contato com a Clínica Obstétrica;

Aos funcionários: Allan Garcia, Amadeu Santos, Eliana Virgílio, Fátima Batista, Gláucia Anjos, Leda Fins, Maria Aparecida Guimarães, Maria das Graças Silva, Maria do Carmo Canela, Marina Silva, Míriam Souto, Regina Conessa, Ricardo Tavares, Soraia Silva, Willian Torres e Valdelice Matta pela ajuda inestimável;

Às gestantes e seus filhos, que me ensinaram paciência, tolerância e resignação.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	xvii
LISTA DE TABELAS	xviii
RESUMO	xx
SUMMARY	xxii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 Discordância de peso	9
2.2 Etiologias da discordância de peso	10
2.2.1 Fatores maternos	11
2.2.2 Fatores placentários	12
2.2.3 Fatores fetais	14
2.3 Avaliação da discordância de peso nas gestações gemelares	16
2.4 Análise do crescimento em gestações gemelares	18
2.5 Estimativa da discordância de peso	21
2.6 Morbidade e mortalidade nas gestações gemelares.....	22
2.7 Morbidade e mortalidade em gestações gemelares com fetos discordantes	24
2.8 Avaliação da morbididade neurológica em gestações gemelares discordantes	33
3 OBJETIVOS	36
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	38
4.1 Casuística	39
4.2 Seleção de pacientes	39
4.2.1 Critérios de inclusão	39
4.3 Métodos	41
4.3.1 Avaliação da corionicidade	42
4.3.2 Datação da gestação	43
4.3.3 Avaliação do peso fetal	43
4.3.4 Avaliação do volume de líquido amniótico	44
4.3.5 Discordância de peso	44
4.4 Análise dos dados	45
4.4.1 Variáveis descritivas da população	45
4.4.2 Predição da discordância de peso no exame ultrassonográfico comparada aos dados do nascimento	46
4.4.3 Variáveis independentes para análise estatística	47
4.4.4 Variáveis dependentes para análise estatística	47
4.5 Análise estatística	48
4.6 Caracterização da população	49

5 RESULTADOS	52
5.1 Cálculo da predição da discordância de peso ao exame ultra-sonográfico comparado à discordância de peso ao nascimento	53
5.2 Avaliação da morbidade e mortalidade entre gestações gemelares concordantes e discordantes quanto ao peso de nascimento	56
5.3 Avaliação da morbidade e mortalidade entre gestações gemelares concordantes e discordantes, quanto ao peso ao nascimento, com pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10, pela curva de Alexander et al., 1998	61
5.4 Avaliação da morbidade e mortalidade entre gestações gemelares concordantes e discordantes, quanto ao peso ao nascimento, em recém-nascidos com crescimento entre os percentis percentis 10 e 90, pela curva de Alexander et al., 1998	63
5.5 Avaliação da morbidade e mortalidade entre os recém- nascidos maior e menor das gestações gemelares com pesos discordantes ao nascimento	65
6 DISCUSSÃO	68
6.1 Caracterização da população estudada	69
6.2 Caracterização da predição de discordância de peso ao nascimento pela avaliação ultra-sonográfica	73
6.3 Sobre a discordância de peso	74
6.4 Discordância de peso e corionicidade	77
6.5 Discordância de peso e prematuridade	78
6.6 Discordância de peso e RCF	80
7 CONCLUSÕES	84
8 ANEXOS	87
9 REFERÊNCIAS	102

Listas

____Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência cefálica
CF	Comprimento do fêmur
CCN	Comprimento crânio-nádegas
DBP	Diâmetro biparietal
DC	Dicoriônica
DG	Diabete gestacional
DHE	Doença hipertensiva específica da gestação
DM	Diabete <i>mellitus</i>
DOF	Diâmetro occipitofrontal
DP	Desvio padrão
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HLA	Human leukocyte antigen (antígeno leucocitário humano)
IC	Intervalo de confiança
IGF	Insulin-like growth factor (fator de crescimento ligado à insulina)
MC	Monocoriônica
OF	Óbito fetal
OR	<i>Odds ratio</i> (razão de chances)
RCF	Restrição de crescimento fetal
RN	Recém-nascido
STFF	Síndrome da transfusão feto-fetal
USG	Ultra-sonografia
UTI	Unidade de terapia intensiva
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

Lista de tabelas e quadros

Tabela 1	Distribuição da discordância de peso ao exame ultra-sonográfico e ao nascimento, até sete dias antes do parto, em 96 gestações gemelares – HCFMUSP – 1998 a 2004	54
Tabela 2	Distribuição da discordância de peso ao exame ultra-sonográfico e ao nascimento, no período de 8 a 14 dias antes do parto, em 66 gestações gemelares – HCFMUSP – 1998 a 2004	54
Tabela 3	Distribuição da discordância de peso ao exame ultra-sonográfico e ao nascimento, no período de 15 a 21 dias antes do parto, em 58 gestações gemelares – HCFMUSP – 1998 a 2004	55
Tabela 4	Distribuição da discordância de peso ao exame ultra-sonográfico e ao nascimento, no período de 22 a 28 dias antes do parto, em 59 gestações gemelares – HCFMUSP – 1998 a 2004	55
Tabela 5	Distribuição nos quatro grupos dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (279 exames ultra-sonográficos) – HCFMUSP – 1998 a 2004	56
Tabela 6	Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso (302 recém-nascidos provenientes de 151 gestações gemelares) - HCFMUSP – 1998 a 2004	58
Tabela 7	Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso, em relação à corionicidade (302 recém-nascidos provenientes de 151 gestações gemelares) - HCFMUSP – 1998 a 2004	60

Tabela 8	Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso, nas gestações gemelares com pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10 da curva de Alexander et al. 1998 (98 recém-nascidos provenientes de 49 gestações gemelares) - HCMUSP – 1998 a 2004	62
Tabela 9	Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso, nos grupos com percentil entre 10 e 90 pela curva de Alexander et al., 1998 (204 recém-nascidos provenientes de 102 gestações gemelares) – HCMUSP – 1998 a 2004	64
Tabela 10	Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais entre os 80 recém-nascidos provenientes de gestações gemelares discordantes quanto ao peso - HCMUSP – 1998 a 2004	66
Quadro 1	Distribuição das gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, em relação à curva de Alexander et al., 1998 (151 gestações gemelares) – HCFMUSP - 1998 a 2004	59
Quadro 2	Distribuição do padrão de crescimento dos 80 recém-nascidos provenientes de gestações gemelares discordantes quanto ao peso - HCMUSP – 1998 a 2004	67

Resumo

Machado RCA. *Gestações gemelares com pesos discordantes: estudo da predição ultra-sonográfica e dos resultados neonatais* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 111 p.

A gemelaridade apresenta algumas intercorrências específicas, como a discordância de peso entre fetos e recém-nascidos (RNs). O objetivo do presente estudo foi prever a discordância de peso do exame ultra-sonográfico comparada à do parto e avaliar a morbidade e a mortalidade neonatais nas gestações gemelares discordantes quanto ao peso. Este foi um estudo retrospectivo, com levantamento dos casos do período de 1998 a 2004, no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Na avaliação da predição ultra-sonográfica, foram inseridas 221 gestações gemelares e, na avaliação da morbidade e da mortalidade, 151 gestações com partos nessa instituição. A discordância de peso foi definida como $\geq 20\%$, sendo excluídos os casos de malformações fetais ($n=43$) e da Síndrome da transfusão feto-fetal ($n=24$). Para análise da adequação do peso ao nascimento, utilizou-se a curva de Alexander et al., 1998, para gêmeos. No estudo da predição, foram utilizados quatro intervalos de tempo em relação ao parto (0 a 7 dias – $n = 96$; 8 a 14 dias – $n = 66$; 15 a 21 dias – $n = 58$; 22 a 28 dias – $n = 59$ gestações), somando 279 avaliações. No grupo de 0 a 7 dias, a estimativa da sensibilidade foi de 93,6%, especificidade de 79,4%, valor preditivo positivo de 89,2%, valor preditivo negativo de 87,1% e acurácia de 88,6%. Nos demais grupos, a sensibilidade e a acurácia foram de 95,8% e 84,9%, 95,6% e 84,5%, 90,9% e 84,8%, respectivamente. Em relação à morbidade, 111 gestações eram concordantes (73,5%) e 40 discordantes quanto ao peso. No grupo discordante, 75% das gestações gemelares apresentaram pelo menos um recém-nascido com Restrição de Crescimento Fetal (RCF). Nesta análise, as gestações gemelares concordantes monócóricas obtiveram menor média de idade gestacional no parto (34,3 *versus* 36,2 semanas, $p=0,004$), menor peso médio (2067 *versus* 2334 gramas, $p=0,0016$) e maior tempo de internação (10,6 *versus* 7,3 dias, $p=0,0023$) que as gestações concordantes dicóricas. Nas gestações discordantes, não houve diferença significativa em relação à corionicidade. As gestações discordantes, com pelo menos um RN abaixo do percentil 10, apresentaram menor média de idade gestacional (35,2 *versus* 36,8 semanas, $p=0,009$) e maior tempo de internação (17,5 *versus* 8,2 dias, $p=0,026$). Não foi observada diferença significativa de morbidade e mortalidade entre RNs concordantes e discordantes, com pesos entre os percentis 10 e 90. Os fetos menores das gestações discordantes demonstraram maior frequência de índice de Apgar inferior a 7 (27,5% *versus* 7,5%, $p=0,01$). A avaliação da mortalidade não demonstrou diferença significativa em relação aos grupos concordantes (3,7%) e discordantes (4,5%; $p = 1,00$). No presente estudo, conclui-se que os quatro grupos apresentaram adequada correlação entre a discordância de peso à ultra-sonografia e no nascimento, porém com melhor predição até sete dias antes do parto. A morbidade neonatal esteve relacionada à RCF do menor feto. A discordância de peso e a corionicidade não interferiram na mortalidade neonatal.

Descritores: 1.Gêmeos 2.Ultra-sonografia pré-natal. 3.Peso fetal 4.Retardo de crescimento fetal 5. Recém-nascido pequeno para idade gestacional. 6.Morbidade

Summary

Machado RCA. *Twin growth discordance: sonographic prediction and factors related to perinatal outcome* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 111p.

The aim of this study was to evaluate the ability of prenatal ultrasound scans to predict fetal growth discordance in twin pregnancies and perinatal morbidity/mortality associated with these cases. This was a retrospective study (1998–2004) involving twin pregnancies that were scanned and had their delivery at our Institution (HCFMUSP). Cases with fetal malformations (n=43) or twin to twin transfusion syndrome (n=24) were excluded. The study of ultrasound scans consisted of 221 twin pregnancies. The final morbidity/mortality study group consisted of 151 twin pregnancies. Birth weight was evaluated based on twin growth charts published by Alexander et al (1998) and weight discordance as a difference $\geq 20\%$. Small for gestational age (SGA) was defined as birth weight below the 10th centile. The study of ultrasonographic prediction of interwin discordance was made using four different intervals between ultrasound examination and delivery (0 to 7 days, n = 96; 8 to 14 days, n = 66; 15 to 21 days, n = 58; 22 to 28 days, n = 59 pregnancies), with a total of 279 ultrasound examinations. In group 0 to 7 days, the sensitivity was 93,6%, specificity was 79,4%, positive predicted values was 89,2%, negative predicted values was 87,1% and accuracy was 88,6%. In the groups 8 to 14 days, 15 to 21 days and 22 to 28 days the sensitivity and accuracy were 95,8% and 84,9%, 95,6% and 84,5%, 90,9% and 84,8%, respectively. Birthweight discordance was observed in 40 sets of twins (26.5%) and 12 cases were monochorionic MC (30%). Twenty five cases (22.5%) in the non discordant group were MC. In the non discordant group, monochorionic pregnancies showed lower gestational age at delivery (34.3 *versus* 36.2 wks, p=0.004), lower mean birth weight (2067g *versus* 2334g, p=0.0016) and longer length of stay in hospital (10.6 *versus* 7.3 days, p=0.0023) compared to dichorionic twins. In the group with twin birthweight discordance, there were no significant differences between MC and DC pregnancies and 75% of the cases had at least one newborn with SGA. These cases were showed lower gestational age at delivery (35.2 *versus* 36.8wks, p=0.009) and longer length of stay in hospital (17.5 *versus* 8.2 days, p=0.026). In the discordant group, the smaller twin had a higher frequency of first minute Apgar score < 7 (27.5% *versus* 7.5%, p=0.01). Perinatal mortality rate was similar in both groups (discordant 4.5% and concordant 3.7%, p=1.0). There were no significant differences in morbidity and mortality between concordant and discordant twins when birth weight was between the 10th and 90th centile. In conclusion, there was a good correlation between fetal growth discordance predicted by prenatal scan and actual birth weight discordance. Neonatal morbidity was related to SGA. Excluding fetal malformation and TTTS cases, birth weight discordance in twin pregnancies is not a significantly associated with neonatal mortality.

Descriptors: 1.Twins 2.Prenatal ultrasonography 3. Fetal weight 4.Fetal growth retardation 5.Small for gestational age infant 6.Morbidity

Introdução

A gestação múltipla proporciona surpresa e inquietação no momento do diagnóstico. Posteriormente, a alegria do casal associa-se com a preocupação com a evolução da gravidez nos períodos pré e pós-natal.

O aumento na frequência das gestações múltiplas, nos últimos anos, tem sido bem documentado. Russel et al. (2003), em avaliação epidemiológica das gestações múltiplas, nos Estados Unidos, de 1980 a 1999, observam aumento de 59%, de 19,3 para 30,7 gestações em 1000 nascidos vivos. O principal grupo associado a essa elevação encontra-se na faixa etária entre 35 e 39 anos (81%) e entre 40 e 44 anos (110%).

Na população australiana, Umstad e Lancaster (2005) relatam incidência de gestação gemelar de 10,1 em 1000 nascimentos, em 1983, e 15,7 em 1000 nascimentos no ano de 2000. Em nosso meio, a frequência de gestações gemelares é estimada em 10,4 em 1000 nascimentos (Colleto, 2003).

Alguns fatores parecem estar associados ao aumento no número de gêmeos. Inicialmente, a sofisticação e a maior acessibilidade aos métodos de Reprodução Assistida proporcionam um número cada vez maior de sucessos gestacionais, com possibilidades aumentadas de gestações múltiplas. Outro fator relacionado é a idade materna avançada, como reflexo do adiamento do início da vida reprodutiva.

Inúmeros estudos têm associado gestação gemelar com maiores riscos de morbidade e mortalidade neonatais. As gestações gemelares

apresentam seis vezes mais risco para mortalidade neonatal, parto abaixo de 28 semanas e peso ao nascimento abaixo de 1000 gramas, quando comparadas às gestações únicas (Alexander e Salihu, 2005; Umstad e Lancaster, 2005).

Algumas intercorrências são típicas das gestações múltiplas, como a Síndrome da transfusão feto-fetal (STFF) e situações de discordância entre os fetos quanto a alterações morfológicas, de vitalidade fetal e do crescimento fetal. A discordância de peso entre fetos da gestação gemelar tem sido objeto de estudo e controvérsia quanto ao seu real significado na evolução neonatal.

Os dados na literatura sobre predição de peso na gestação gemelar, utilizando o exame ultra-sonográfico, são discutíveis e relacionados ao tipo e experiência do serviço em análise. Caravello et al. (1997) referem predição da avaliação ultra-sonográfica com sensibilidade de 43% e especificidade de 68%. Já Gernst et al. (2001) referem valores de sensibilidade de 55% e especificidade de 97%. A adequada correlação dos dados ultra-sonográficos com os do parto permite o correto aconselhamento da gestação e das possíveis complicações neonatais da discordância de peso entre os fetos.

A literatura estabelece, de forma geral, que os recém-nascidos provenientes de gestações gemelares discordantes tendem a apresentar piores resultados neonatais. Os questionamentos em relação a esses resultados se referem à população utilizada e ao ponto de corte estabelecido para discordância.

Em relação à primeira questão, todos os estudos na literatura incluem gestações com fetos malformados e acometidos com Síndrome da transfusão feto-fetal (STFF). É bem estabelecida a correlação entre essas duas situações e o aumento da morbidade e mortalidade perinatais (Lewi et al., 2003). Brizot et al. (2000) relatam que a frequência de partos abaixo de 32 semanas, em gêmeos discordantes dicoriônicos, é de 4% em recém-nascidos (RNs) morfologicamente normais e de 57% em gestações com pelo menos um RN malformado. A elevada morbidade e mortalidade neonatais nessas populações se estabelece pelo evento da malformação em si e pela associação com a prematuridade.

O ponto de corte para definir discordância de peso ao nascimento na literatura é arbitrário. O'Brien et al. (1986) referem 50% de RCF do menor feto com um ponto de corte de 20% para discordância. Hollier et al., em 1999, incluindo casos malformados e acometidos com a STFF, observam aumento da mortalidade neonatal acima de 26% de discordância. Amaru et al. (2004) utilizam critério de discordância de peso acima de 20% e referem piores resultados perinatais, nos casos associados a recém-nascidos pequenos para a idade gestacional. Blickstein e Keith (2004) definem discordância acima de 25% e observam maior mortalidade neonatal nos casos discordantes, com pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10 da curva de Alexander et al. (1998), quando comparados aos inseridos no percentil 50 (34,4 em 1000 *versus* 10,3 em 1000, respectivamente).

A definição da corionicidade é fundamental na avaliação de comorbidades associadas. Há poucos estudos na literatura que definem os dados sobre a corionicidade e nenhum deles exclui os casos de STFF.

Ananth et al. (1998), em população mantendo casos malformados e com STFF, descrevem menor peso e menor idade gestacional ao nascimento nas gestações gemelares monocoriônicas.

As complicações de casos acometidos com malformações e STFF têm sido extensamente estudadas na literatura. No entanto, fetos com crescimento discordante em gestações gemelares, sem causa aparente, no período pré-natal, são fontes de dúvida quanto à condução da gestação e sua resolução. Definir as principais situações de risco fetal e neonatal, no intuito de rever o manejo dessas situações específicas, é objetivo deste estudo. Sendo assim, a análise de dados de um serviço de referência para gestações múltiplas, na cidade de São Paulo, proporciona importantes informações a respeito de uma população em franca expansão.

Revisão da literatura

Segundo Blickstein (2005a), gestação múltipla é definida como aquela proveniente de um ou mais ciclos ovulatórios, resultando no desenvolvimento intra-uterino de mais de um zigoto ou na divisão do mesmo zigoto, independente do número final de neonatos.

Gestações múltiplas podem ser classificadas por meio da zigoticidade ou corionicidade. As gestações gemelares resultantes da fertilização de dois zigotos distintos são denominadas dizigóticas, enquanto as oriundas da divisão de um único zigoto são chamadas monozigóticas. Aproximadamente dois terços das gestações gemelares são dizigóticas e um terço delas, monozigóticas (Moore, 1990).

As gestações dizigóticas apresentam-se como dicoriônicas e diamnióticas. As gestações monozigóticas apresentam corionicidades variadas. Em 25% dos casos, a divisão do zigoto ocorre antes do quarto dia, resultando na forma dicoriônica e diamniótica. Em 74 % dos casos, a divisão acontece entre o 4º dia e o 8º dia, após a fertilização, apresentando-se como monocoriônica e diamniótica. Em aproximadamente 1 % das gestações monozigóticas, a divisão ocorre após o 8º dia da fertilização, resultando nas gestações monocoriônicas e monoamnióticas (Moore, 1990).

Durante o período pré-natal, o diagnóstico da zigoticidade é considerado menos importante que a definição da corionicidade. A zigoticidade pode ser sugerida, durante a gestação, pela corionicidade ou identificação dos sexos fetais ao exame ultra-sonográfico. Após o nascimento, essa determinação pode ser realizada pelo acesso às

características físicas ou pelo estudo dos polimorfismos da sequência do antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen- HLA*) (Keith e Karoshi, 2005).

A corionicidade e a amniocidade podem ser adequadamente avaliadas pelo exame ultra-sonográfico, possibilitando o aconselhamento e manejo da gestação gemelar. Preferencialmente, esse estudo deve ser realizado durante o primeiro trimestre da gestação e pela via transvaginal (Goldstein et al., 1988). A gestação dicoriônica pode ser definida, a partir da quinta semana, pela visibilização de sacos gestacionais distintos. A gestação monócoriônica pode ser avaliada a partir da sexta semana, pela identificação do número de embriões com vitalidade no interior de cada saco gestacional. O âmnio torna-se visível a partir da oitava semana nas gestações monócoriônicas (Monteagudo et al., 1994). Após a nona semana, a projeção do componente coriônico da membrana amniótica, identificado na base da inserção da membrana placentária, forma o chamado sinal de lambda, característico das gestações dicoriônicas (Bessis e Papiernick, 1981; Finberg, 1992).

A avaliação da corionicidade, durante o segundo trimestre, torna-se prejudicada. Pode ser realizada quando os fetos têm sexos discordantes ou pela localização distinta do sítio placentário. A determinação da corionicidade pela espessura ou visibilização das camadas da membrana entre os fetos é limitada nas gestações com idade gestacional avançada e com líquido amniótico reduzido (Timor-Tritsch e Monteagudo, 2005).

O exame anatomopatológico da placenta no pós-parto contribui para a confirmação da corionicidade e para o estudo do leito placentário, nos casos de óbito de um dos fetos, infecção neonatal ou discordância de peso entre os fetos (Machin, 2005).

Método comum do estudo das gestações gemelares é a verificação da presença ou ausência de uma determinada variável nessa população. Se ambos apresentarem a mesma característica, são ditos concordantes; caso contrário, discordantes.

2.1 DISCORDÂNCIA DE PESO

As gestações gemelares podem ser categorizadas de acordo com o peso dos fetos e recém-nascidos. Blickstein e Lancet (1988) relatam que a discordância de peso pode ser definida pelos seguintes critérios:

- diferença de peso, em valores absolutos, de 250 a 300 gramas;
- diferença de desvio padrão de peso entre os gêmeos, em tabela pré-definida;
- porcentagem de diferença de peso entre os gêmeos, tendo por referência o maior.

A última definição tem sido a mais usada, apesar de nenhuma das opções acima diferenciarem a presença de Restrição de Crescimento Fetal (RCF) ou baixo peso ao nascimento de um ou ambos os pares da gestação gemelar.

Os valores de referência de discordância usados para discriminar fetos de crescimento normal e anormal oscilam entre 15 a 40% (Blickstein e Lancet, 1988).

Alguns autores utilizam critério de discordância a partir de 15% (Fraser et al., 1994; Hollier et al., 1999; Charlemaine et al., 2000; Branum e Schoendorf, 2003). Outros sugerem ponto de corte para discordância a partir de 20% (O'Brein et al., 1986; Bronsteen et al., 1989; Maclean et al., 1992; Kalish et al., 2003; Singh et al., 2003; Adegbite et al., 2004; Amaru et al., 2004). Há ainda os que optam por valores de discordância iguais ou acima de 25% (Babson e Phillips, 1973; Coopertock et al., 1999; Dashe et al., 2000; Blickstein e Keith, 2004).

O'Brien et al. (1986) discutem, em estudo retrospectivo com 329 gestações gemelares, percentuais de discordância de peso preditivos para RCF do feto menor. Relatam, em 50% das gestações acometidas com feto de crescimento restrito, discordância maior que 20%. Por outro lado, nos gêmeos com percentuais de diferença inferiores a 20%, descrevem a presença de fetos com pesos adequados em 90% dos casos.

2.2 ETIOLOGIAS DA DISCORDÂNCIA DE PESO

Blickstein (2005b) avalia as diferentes etiologias da discordância de peso entre fetos da gestação gemelar. Segundo o autor, níveis inferiores de discordância de peso podem estar associados à variação normal de peso

entre os produtos conceptuais. No entanto, níveis acima de 35% parecem estar relacionados a causas patológicas e traduzem, de forma mais fidedigna, a RCF do feto menor.

Teoricamente, níveis inferiores de discordância de peso podem ser uma medida adaptativa diante da hiperdistensão uterina, favorecendo o aumento da idade gestacional no parto (Blickstein, 2005b). Blickstein e Keith já haviam descrito, em 2004, que gêmeos discordantes apresentam parto em idades gestacionais mais próximas do termo, quando comparados aos concordantes.

Os principais aspectos associados à discordância são fatores uterinos, placentários e os relacionados ao próprio feto (Blickstein, 2005b).

2.2.1 Fatores maternos

As causas maternas relacionam-se à paridade e à estatura materna. Alguns autores defendem que a frequência de fetos com crescimento restrito é maior em nulíparas do que em multíparas (Blickstein et al., 2000; Demissie et al., 2002; Blickstein e Keith, 2004). Blickstein et al. (2000) relatam a ocorrência de fetos com peso abaixo de 1500 gramas, em estudo retrospectivo, com 12567 gêmeos, em que 38,2% das gestantes são nulíparas. Os autores referem que a frequência de baixo peso em nulíparas é significativamente maior do que em multíparas (16,1% e 7,5%, respectivamente, com $p < 0.001$). O mecanismo fisiopatológico é

desconhecido, mas os mesmos autores sugerem que múltiparas alcançam maior volume uterino, proporcionando melhor desenvolvimento dos fetos.

O segundo aspecto é que mulheres de maior estatura, independentemente da paridade, tendem a ter gestações gemelares mais longas (Blickstein, 2005b). Esses achados, quanto à paridade e altura materna, não são corroborados por Ananth et al. (1998).

2.2.2 Fatores placentários

O aspecto placentário envolve a corionicidade e as alterações do leito placentário. Ananth et al. (1998), em estudo retrospectivo, criam curvas de crescimento em gêmeos, considerando a corionicidade. Nesse estudo, do total de 1302 gestações, 21% são monócóricas. Os achados mostram que o peso médio dos recém-nascidos das dicóricas é de 2356 gramas, em contrapartida a 2139 gramas das monócóricas. Descrevem que a média da idade gestacional do parto nas dicóricas é de 35,3 semanas, com desvio padrão (DP) de 3,4 semanas, enquanto nas monócóricas, é de 34,3 semanas (DP 3,9 semanas). Nesse estudo, não há exclusão dos fetos malformados ou com Síndrome da transfusão feto-fetal (STFF).

Loos et al. (2001) avaliam 4529 pares de gêmeos, em estudo retrospectivo, excluindo os casos de malformações ou com peso abaixo de 500 gramas ao nascimento. Observam que os recém-nascidos com inserção periférica do cordão umbilical apresentam 150 gramas a menos que os de

inserção central ($p < 0,001$). As gestações dicoriônicas apresentam significativamente maior frequência de inserção central do cordão umbilical (82%), quando comparadas às monocoriônicas (53%, $p < 0,001$).

Victoria et al. (2001) estudam 382 gestações gemelares com avaliação do exame anatomopatológico da placenta. Descrevem que as gestações monocoriônicas correspondem a 23,2% e, as dicoriônicas, a 75,3% dos casos. Os casos de discordância de peso fetal acima de 25% ocorrem em 7,6% das dicoriônicas e em 20,2% das monocoriônicas (incluindo casos com STFF). Os autores encontram diminuição do tamanho da placenta e aumento do número de anormalidades do cordão umbilical nos fetos com discordância de peso acima de 25%, no grupo de gestações monocoriônicas e no de dicoriônicas.

Outra causa placentária para discordância de peso entre os fetos é a STFF. O aumento de morbidade e mortalidade das gestações monocoriônicas associa-se a sua angioestrutura e à presença frequente de anastomoses vasculares placentárias entre as circulações dos dois fetos. Na maioria dos casos, essas anastomoses apresentam-se de forma balanceada; entretanto, em 15 % das gestações, ocorrem desequilíbrios que resultam na STFF. As anastomoses placentárias podem ser artério-arteriais, artério-venosas e veno-venosas. As anastomoses artério-arteriais e veno-venosas são geralmente bidirecionais e superficiais. As anastomoses artério-venosas são unidirecionais e profundas. Em geral, as últimas estão associadas ao desequilíbrio hemodinâmico que origina a STFF. No feto

doador, observamos hipovolemia, oligúria e oligoidrâmnio, culminando no quadro conhecido por “stuck twin”. No feto receptor, observa-se hipervolemia, poliúria e polidrâmnio, culminando em hidropisia. Nessa condição, os fetos apresentam diferenças de peso que, na maioria das vezes, são maiores que 20% (Lewi et al. 2003).

Westwood et al. (2001) relatam a concentração do fator de crescimento ligado à insulina (*insulin-like growth factor- IGF*) em relação à corionicidade e à discordância de peso. Segundo os autores, o IGF-I está associado à genética, enquanto o IGF-II relaciona-se à placenta. Nas gestações monocoriônicas discordantes, descrevem baixas concentrações de IGF-II e semelhantes concentrações de IGF-I, quando comparadas ao grupo concordante. Nas gestações dicoriônicas discordantes, há baixas concentrações de IGF-I, mas concentrações similares de IGF-II, comparadas ao grupo concordante.

2.2.3 Fatores fetais

O sexo fetal pode influenciar o peso e a duração da gestação. Loos et al. (2001) e Tan et al. (2004) observam que fetos de sexo masculino tendem a pesar mais que fetos de sexo feminino, porém esses últimos apresentam gestações mais longas. Os autores interrogam se fetos masculinos, por apresentarem pesos maiores, superdistendem o útero mais precocemente, promovendo o trabalho de parto.

Blumrosen et al. (2002), em estudo retrospectivo de 12359 gestações, observam o peso entre gestações de sexos concordantes e discordantes. Notam que fetos do sexo feminino, em gestações gemelares discordantes quanto ao sexo fetal, apresentam maior peso que fetos femininos em gemelares concordantes quanto a esse fator. Os autores concluem que o feto masculino tem um efeito de promoção do crescimento do co-gemelar em gestações discordantes quanto ao sexo.

Anormalidades morfológicas, principalmente associadas à aneuploidia, podem afetar apenas um gêmeo e estar associadas à RCF. Essa condição geralmente está mais presente nas gestações dizigóticas. Entretanto, relata-se que mesmo gêmeos monozigóticos podem apresentar discordâncias genéticas baseadas nas variações de expressão de um gene em mutação pós-zigótica, inativação assimétrica do cromossomo X ou metilação diferenciada do DNA. Apesar da raridade, foram descritos casos de gêmeos monozigóticos com diferentes alterações cromossômicas, como um feto com Síndrome de Turner e o seu co-gemelar com mosaicismo (Lewi et al., 2003).

Soorana et al. (2001) descrevem achados da dosagem da leptina fetal de 53 gestações, sendo 26 com discordância de peso de pelo menos 20%. A leptina fetal é uma proteína sintetizada pelos adipócitos. Nos fetos menores das gestações discordantes, há duas vezes menos leptina, comparados aos fetos maiores. Nesse estudo, não se observa relação da dosagem de leptina com a corionicidade.

2.3 AVALIAÇÃO DA DISCORDÂNCIA DE PESO NAS GESTAÇÕES GEMELARES

A discordância de peso entre os fetos pode ser avaliada pelo exame ultra-sonográfico, durante o período gestacional.

Dorros, em 1975, relata gestação gemelar dicoriônica e diamniótica, cuja discrepância de crescimento entre os fetos é identificada pela discordância da medida do diâmetro biparietal (DBP) maior que 7 mm, no exame ultra-sonográfico, com 38 semanas, e confirmada no período pós-natal.

Divers et al., em 1978, descrevem os achados ultra-sonográficos da medida do DBP, em exames do segundo trimestre, comparados aos resultados pós-natais em 31 gestações múltiplas. A RCF é estabelecida, nesse estudo, como padrão de crescimento menor que 1,7 mm/semana e valores do DBP inferiores ao percentil 5 e 10 da curva de Campbell, 1971. Oito dos casos preenchem os critérios para RCF. Os autores relatam 50% de falsos negativos, sugerem a necessidade de uma tabela para gêmeos e indicam a associação do DBP com a medida da circunferência abdominal para melhor estimativa da RCF.

Erkkola et al. (1985) relatam a medida do diâmetro biparietal em 460 gêmeos com o objetivo de detectar discordância de peso acima de 25%. Os autores demonstram 8,9% (41 casos) de fetos discordantes; desses, 31 pares de gêmeos apresentam 3 mm ou mais de discrepância no DBP, 11 casos, 4 mm ou mais de diferença e, 7, diferenças iguais ou acima de 5 mm.

Referem sensibilidade da medida do DBP para predição da RCF, variando entre 9% a 35% e, especificidade, de 90% a 98%. Os autores justificam a baixa sensibilidade pelas freqüentes situações fetais anômalas em gêmeos.

Reece et al. (1991a) apresentam estudo longitudinal para avaliação das medidas de ossos longos (fêmur, úmero, ulna e tíbia), em intervalos de três semanas, da 15ª semana até o parto. Os resultados demonstram não haver alteração significativa em relação à velocidade de crescimento dos ossos longos, entre fetos gemelares e únicos. Não há relatos de diagnóstico de discordância de peso entre os fetos por esse método nesse estudo.

Os mesmos autores (Reece et al., 1991b) relatam a seqüência de avaliações do diâmetro biparietal, diâmetro occipitofrontal (DOF) e circunferência cefálica (CC), em 35 gestações gemelares, a cada três semanas, a partir da 15ª semana. Não há relato de fetos discordantes em relação ao crescimento. Os autores não observam diferença em relação aos parâmetros estudados entre gêmeos e únicos.

Secher et al. (1985) avaliam as medidas do DBP e da circunferência abdominal (CA), em 80 gestações gemelares, demonstrando quatro gestações com ambos os fetos com RCF e 22 casos com um dos fetos acometidos pela RCF. Nesse estudo, a identificação de RCF, pelo exame ultra-sonográfico, obtém sensibilidade de 62% e, especificidade, de 98%. Os autores referem que a curva do DBP e CA em gêmeos assemelha-se à curva das gestações únicas até 34 semanas.

Hadlock et al. (1985), em estudo com 109 fetos provenientes de gestações únicas, demonstram que a melhor forma de estimar o peso fetal ocorre pela combinação das medidas do diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur.

2.4 ANÁLISE DO CRESCIMENTO EM GESTAÇÕES GEMELARES

No estudo de parâmetros biométricos ultra-sonográficos fetais ou dos dados de peso dos recém-nascidos, há a descrição do crescimento nas gestações gemelares, com a confecção de curvas e tabelas.

Cohen et al. (1997) constroem curvas de peso, segundo a idade gestacional, para 1632 gestações gemelares. Os autores utilizam gestações com idade confirmada pela ultra-sonografia de primeiro trimestre ou gestações provenientes de fertilização *in vitro*, no período de 1984 a 1996. O estudo apresenta os percentis 10, 50 e 90 de peso ao nascimento, entre 28 a 41 semanas. Os achados comparados a gestações únicas demonstram que o padrão de crescimento em gêmeos tende a diminuir a partir da 28ª semana de gestação.

Alexander et al. (1998) avaliam dados de nascimentos do Centro Nacional de Estatísticas da Saúde dos Estados Unidos (National Center for Health Statistics), de 1991 a 1995, correspondendo a 463.856 gestações gemelares (96% dos gêmeos nascidos nos Estados Unidos, nesse período), com o objetivo de confeccionar curvas de crescimento para gêmeos,

comparando com gestações únicas. Os autores relatam que o crescimento de gêmeos e únicos se assemelha até a 28^a semana. Após essa idade gestacional, o percentil 10 da tabela de peso dos únicos corresponde ao percentil 50 da tabela para gêmeos. Os gêmeos nascem três semanas antes que os únicos e pesam, em média, 968 gramas menos.

No HCFMUSP, Fujita (1998), em estudo prospectivo e longitudinal de 34 gestações gemelares, avalia, pelo exame ultra-sonográfico, o crescimento fetal por meio dos seguintes parâmetros: DBP, CC, CA, fêmur e peso estimado. São excluídos os casos com doenças maternas, malformações, óbitos ou discordância de crescimento, entre os fetos acima de 20%. A autora relata que a melhor forma de estimar peso é a combinação de parâmetros. A estimativa baseada no modelo polinomial, envolvendo circunferência cefálica e comprimento do fêmur, apresenta resultados equivalentes ao modelo que envolve os quatro parâmetros citados acima. Relata, ainda, a importância desse modelo na estimativa da média da idade gestacional, durante o terceiro trimestre, nas gestações gemelares. Quando comparadas as médias dos valores e intervalos de confiança (95%) de cada parâmetro biométrico dos gemelares com os dos fetos únicos descritos na literatura, define que esses são menores nos gêmeos, principalmente no terceiro trimestre.

Min et al. (2000), em estudo multicêntrico, envolvendo 1831 gestações gemelares, relacionam peso à idade gestacional, com base em dados do período fetal obtidos com intervalos quinzenais da 20^a à 40^a

semana e do período neonatal. Os autores referem que fetos do sexo masculino apresentam peso maior em relação ao sexo feminino (50 a 100 gramas a mais na 36ª semana). Não observam diferença significativa de peso entre gestações gemelares monócóricas e dicóricas. Quando comparados aos das gestações únicas, os percentis de crescimento das gestações gemelares são menores após a 28ª semana. A diferença entre únicas e gemelares no percentil 50 é de 147 gramas, com 30 semanas; 242 gramas, com 32 semanas; 347 gramas, com 34 semanas; 450 gramas, com 36 semanas; 579 gramas, com 38 semanas e 772 gramas, com 40 semanas de idade gestacional.

Smith et al., em 2001, descrevem avaliações ultra-sonográficas quinzenais em 162 gêmeos, a partir da 16ª semana gestacional, com o objetivo de estudar a velocidade de crescimento nessa população. Os seguintes parâmetros biométricos são avaliados: DBP, CC e fêmur. Os autores descrevem que os três parâmetros utilizados apresentam um decréscimo na velocidade de crescimento, a partir da 32ª semana de gestação. Nessa série, não há diferença na velocidade de crescimento em relação à corionicidade, sexo fetal e ordem de nascimento.

Em São Paulo, Segre et al. (2005) estudam a influência do nível sócio-econômico, na curva de crescimento de recém-nascidos únicos e gemelares, na década de 1990, em três diferentes hospitais. Assim, foi constituída uma amostra de 370 casos de gêmeos e 370 de únicos, proveniente de um hospital considerado de alto nível sócio-econômico. De

um hospital de nível médio, são selecionados 306 gêmeos e 306 únicos e de uma instituição com pacientes ditos carentes, 562 gêmeos e 562 fetos únicos. Os autores relatam idade gestacional significativamente menor nos recém-nascidos do hospital com população de nível sócio-econômico baixo (gêmeos com $p = 0,05$ e únicos com $p < 0,001$). O peso nas gestações únicas é significativamente menor no hospital com população mais carente. O peso ao nascimento nas gestações gemelares não apresenta diferença significativa nos três hospitais. Os autores justificam os achados pela provável superdistensão uterina associada à gestação múltipla.

2.5 ESTIMATIVA DA DISCORDÂNCIA DE PESO

Caravello et al., em 1997, avaliam diferença maior que 20 mm na circunferência abdominal ao exame ultra-sonográfico, comparada à discordância de peso de 25%, no período pós-natal, de 242 gestações gemelares. As medidas incluídas no estudo foram realizadas até três semanas antes do parto. A sensibilidade desse método é descrita em 43%, com 68% de especificidade, 11% de valor preditivo positivo (VPP) e 93% de valor preditivo negativo (VPN).

Gernst et al., em 2001, estudam a discordância de peso, a partir de 25%, entre 192 gestações de gêmeos nascidos vivos, com idade gestacional acima de 24 semanas e com exame ultra-sonográfico de até 16 dias antes do parto. A estimativa do peso fetal é realizada pela fórmula de Hadlock et al. (1985). O peso médio na avaliação ultra-sonográfica é de 2085 gramas

(DP 567 gramas), relacionando-se com o peso médio ao nascimento de 2200 gramas (DP 564 gramas). No estudo, trinta e três gêmeos (17%) apresentam 25% ou mais de discordância de peso. A estimativa da discordância igual ou acima de 25%, no exame ultra-sonográfico, tem sensibilidade de 55%, especificidade de 97%, VPP de 82% e VPN de 91%.

Kalish et al., em 2003, descrevem estudo prospectivo com 130 gestações gemelares dicoriônicas, comparando discrepâncias do CCN no primeiro trimestre (calculada pela porcentagem do CCN do maior feto), com discordância de peso ao nascimento igual ou superior a 20%. Os autores excluem casos acometidos de malformações fetais ou óbitos intra-uterinos. A média da idade gestacional no parto é de 35,5 semanas (DP 2,7 semanas), com frequência de discordância ao nascimento de 12,3%. Nesse estudo, o percentil 90 para disparidade entre o CCN no primeiro trimestre é de 10%, ou superior a 3 dias. Entre 11 e 14 semanas, a disparidade do CCN correlaciona-se positivamente com a discordância de peso ao nascimento ($p < 0,01$). Nas gestações com discrepância no CCN inferior a 3 dias, somente 9,2% são discordantes ao nascimento, comparadas a 45,5% dos pares com valores acima de 3 dias ($p=0,04$).

2.6 MORBIDADE E MORTALIDADE NAS GESTAÇÕES GEMELARES

Blickstein e Lancet, em 1988, enunciam que ser gêmeo é um fator de risco isolado.

Os gêmeos correspondem a 2,6% dos nascidos nos EUA, no período de 1995 a 1998. No entanto, as gestações gemelares são responsáveis por 14,7% dos partos abaixo de 32 semanas, enquanto as únicas por 1,8%. Os neonatos com peso abaixo de 1500 gramas representam 1,1% dos únicos e, 10,3%, dos gêmeos. A mortalidade neonatal dos gemelares é de 25,6 óbitos em 1000 nascidos vivos, e a dos únicos é de 4 óbitos em 1000 (Alexander e Salihu, 2005).

Umstad e Lancaster, em 2005, descrevem que partos abaixo de 28 semanas são seis vezes mais comuns nos gêmeos em relação às gestações únicas (14,1 e 0,7%, respectivamente). A média da idade gestacional do parto para os únicos é de 39 semanas comparada a 35,3 semanas dos gêmeos. No mesmo estudo, o peso médio para os neonatos únicos é de 3398 gramas e nos gemelares é de 2365 gramas. Relatam que a gemelaridade aumenta, em seis vezes, o risco de peso ao nascimento abaixo de 1000 gramas (5% e 0,7%, respectivamente) e, em quatro vezes, o risco de morte perinatal (29,5 e 7,7 por 1000 nascimentos, respectivamente).

Em análise do banco de dados de nascimentos do norte da Inglaterra, durante o período de 13 anos, Glinianaia et al. (1998) referem que as gestações gemelares são responsáveis por 10,6% de todas as mortes perinatais ocorridas naquele período. Gêmeos com peso abaixo de 1500 gramas representam 69% de todas as mortes gemelares perinatais. Os pares com peso abaixo de 2500 gramas constituem 90,4% dos óbitos

perinatais em gêmeos. As causas mais comuns de óbito no período perinatal, nesse grupo, são imaturidade pulmonar e anóxia periparto.

Para Blickstein e Lancet, (1988), a mortalidade perinatal associada a gestações múltiplas é aproximadamente seis vezes maior que em gestações únicas. Segundo os autores, esses dados se devem ao aumento na frequência de malformações fetais, trabalho de parto prematuro e RCF.

2.7 MORBIDADE E MORTALIDADE EM GESTAÇÕES GEMELARES COM FETOS DISCORDANTES

Não há consenso na literatura se discordância de peso isolada é um fator de risco na morbidade neonatal dos gêmeos.

Erkkola et al., em 1985, relatam que a mortalidade de pelo menos um dos fetos com discordância de peso acima de 25% é de 20%. Nos casos descritos, o risco de óbito é 6,5 vezes maior no grupo discordante.

Blickstein et al., em 1988, realizam estudo com 14 gestações gemelares de termo (acima de 37 semanas) discordantes, sendo que o peso do menor não é inferior a 2499 gramas. Discordância de peso é definida a partir de 15%. Desses casos, 25% apresentam a cesárea como via de parto e não há diferença significativa em relação à morbidade entre os grupos concordante e discordante. Não há relato de óbito entre os casos descritos. Os autores concluem que a discordância de peso não é um fator de morbidade em recém-nascidos a termo ou com peso acima de 2499 gramas.

Bronsteen et al. (1989) avaliam a necessidade de terapia intensiva, uso de oxigênio e comprometimento cardiovascular, em 142 gestações gemelares (excluídos 11 casos de óbito neonatal), comparando com fatores como prematuridade (inferior a 37 semanas), RCF (menor que o percentil 10, em tabela para únicos) e discordância de peso (superior a 20%). Nesse estudo, os gêmeos apresentam média de idade gestacional de 35,6 semanas (DP 3,8 semanas) e peso médio de 2180 gramas (DP 680 gramas). Nessa pesquisa, o sexo e a ordem de nascimento não se relacionam com fatores de morbidade neonatal. O fator prematuridade mostra-se associado à metade das intercorrências neonatais do estudo ($p < 0,01$). Os autores referem que o diagnóstico de RCF ($p = 0,04$) relaciona-se mais com morbidade que a discordância de peso.

Em 1995, Cheung et al. realizam estudo retrospectivo de 122 gestações gemelares, com idade gestacional entre 25 e 34 semanas. Excluem os casos de óbito intra-uterino e mantêm as gestações com malformações fetais e STFF. Os casos são estratificados em níveis de discordância: inferior a 10% (51 casos), 10-15% (20 casos), 15-20% (23 casos), 20-30% (16 casos) e acima de 30% (12 casos). A incidência de malformações fetais, no grupo com discordância acima de 30%, é de 37,5%, incluindo anencefalia, cardiopatia, displasias esqueléticas e alterações cromossômicas. O grupo com discordância acima de 30%, está associado à maior frequência de morte neonatal (25%), recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (31,8%), índice de Apgar de quinto minuto inferior a 7 (33,3%), leucomalácia periventricular (16,7%) e cesárea (79,2%). A análise

entre os recém-nascidos do grupo com discordância acima de 30% demonstra que os óbitos são referentes aos recém-nascidos menores. Os autores observam que não há diferença significativa quanto ao sexo e à corionicidade em relação à morbidade neonatal.

Hollier et al., em 1999, relatam achados de estudo retrospectivo de 1374 gestações gemelares de peso acima de 500 gramas, estratificadas em diferentes níveis de discordância de peso. Observa-se que 14% dos gêmeos apresentam discordância entre 15-20%; 7%, entre 21-25 %; 4%, entre 26-30%; 3%, entre 31-40%, e, 1%, acima de 40%. Não há dados sobre a corionicidade. Nesse estudo, não há associação entre categorias de discordância de peso e sexo fetal ou hipertensão materna. Há associação entre parto pré-termo (abaixo de 34 semanas) e discordância de peso, como resultado de intervenção obstétrica, não de trabalho de parto prematuro espontâneo ($p=0,05$). Os autores relatam ainda que as freqüências de RCF, admissão em Unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal e necessidade de ventilação mecânica, nas primeiras 24 horas de vida, aumentam significativamente com o nível de discordância ($p<0,001$). A presença de malformação fetal está associada à discrepância de peso e à morte neonatal. A mortalidade neonatal tende a aumentar a partir da discordância de 26% ($p=0,02$).

Ferrazani et al. (2000), em estudo retrospectivo de 76 gestações gemelares com DHEG, comparadas a 400 gestações gemelares de pacientes normotensas, avaliam a presença de RCF e de discordância de

peso entre os fetos (maior ou igual a 25%). A frequência de nulíparas é 19% maior no grupo com DHEG do que nas normotensas. Gestações gemelares complicadas pela DHEG apresentam maior frequência de fetos com RCF que o grupo das normotensas. Relatam que as gestações discordantes exibem menores idades gestacionais no parto que as concordantes, tanto no grupo com DHEG (33 semanas comparadas a 37 semanas, com $p=0,05$) quanto no grupo de normotensas (35 semanas e 38 semanas, com $p<0,001$).

Em 2000, Cooperstock et al. publicam um estudo retrospectivo de 9931 gestações gemelares, com idade gestacional a partir da 17ª semana, objetivando relacionar discordância de peso com parto em idade gestacional inferior a 32 semanas. Os autores definem discordância de peso igual ou acima de 30%. Notam relação inversa entre a duração da gestação e a discordância de peso. A frequência do parto até 32 semanas, com discordância menor que 30%, é de 9,5%, versus 13,2%, com discordância entre 30 e 40% ($p=0,03$) e 34,1%, com discordância acima de 40% ($p<0,01$). Os autores concluem que a discrepância de peso não é fator de risco bem estabelecido para parto pré-termo. No entanto, a associação entre discordância acima de 40% e parto até 32 semanas apresenta razão de chances (*odds ratio*) de 9,54 e $p < 0,01$. A análise multivariada dessa associação revela outros fatores de risco como: raça negra, gravidez na adolescência, sexo masculino, nuliparidade, tabagismo e acometimento de ambos os gêmeos com RCF.

Dashe et al., em 2000, realizam estudo retrospectivo com 869 fetos provenientes de gestações gemelares com idade gestacional acima de 24 semanas, não excluindo os casos de STFF ou de malformações fetais. Os gêmeos são classificados pela discordância maior ou igual a 25% e pela relação entre CC e CA. Fetos simétricos são definidos pela relação CC/CA abaixo do percentil 95 e os assimétricos acima do percentil 95 da curva estabelecida por Campbell et al., em 1977. Dessa amostra inicial, 33% dos casos são de gestações monócóricas e 8% apresentam discordância superior a 25%. Fetos com assimetria da relação CC/CA são significativamente mais freqüentes nas gestações gemelares discordantes quanto ao peso (31% nas discordantes *versus* 11% nas concordantes, $p<0,001$). Em relação à corionicidade, as monócóricas discordantes apresentam risco aumentado para assimetria entre CC/CA, quando comparadas às dicóricas discordantes ou concordantes em geral (48% *versus* 17% e *versus* 11%, $p=0,05$). A freqüência de partos abaixo de 34 semanas é maior nas discordantes assimétricas, quando comparadas às concordantes simétricas ($p=0,05$). Em relação à morbidade, recém-nascidos de pares discordantes assimétricos apresentam índices de Apgar de quinto minuto inferior a sete e admissão em UTI neonatal mais freqüentes, maior risco para displasia broncopulmonar, sépsis e morte neonatal, quando comparados aos pares simétricos concordantes ($p=0,05$). Os pares concordantes simétricos e discordantes simétricos não apresentam diferença estatística significativa em relação aos eventos citados acima.

Demissie et al., em 2002, realizam estudo retrospectivo com base nas informações de nascimentos, nos Estados Unidos, de 1995 a 1997, objetivando relacionar discordância de peso e mortalidade fetal e neonatal. Os recém-nascidos são inscritos individualmente, não havendo dados sobre corionicidade. O total de 300.864 recém-nascidos, oriundos de gestações múltiplas duplas e triplas acima de 20 semanas, são classificados quanto à concordância de peso e pares de mesmo sexo. Nessa população, 29,9% tem menos de 5% de discordância; 24,2%, entre 5 e 9%; 29,6%, entre 10 e 19%; 11,1%, entre 20 e 29%; 3,4%, entre 30 e 39% e, 1,8%, acima de 40%. Nesse estudo, 3708 fetos apresentam óbito intra-uterino e, 5168, óbito neonatal. Os autores relatam frequência aumentada de discordância de peso em gestantes nulíparas ou com idade de pelo menos 35 anos. A frequência de natimortos cresce progressivamente com o aumento da discordância de peso no grupo de mesmo sexo. Os autores comparam recém-nascidos com menos de 5% com os demais níveis de discordância, em gestações gemelares, com recém-nascidos do mesmo sexo, procurando estimar risco para natimortalidade. Os riscos respectivos dos recém-nascidos menores de mesmo sexo são: entre 5% e 9% (OR 0,8 – Intervalo de confiança de 95% (IC) 0,58;1,11), entre 10% e 19% (OR 1,41 – IC 95% 1,07;1,84), entre 20% e 29% (OR 1,74 – IC 95% 1,28;2,35), entre 30% e 39% (3,06 – IC 95% 2,21;4,24) e acima de 40% (OR 4,29 – IC 95% 3,05;6,04). Para os recém-nascidos maiores de mesmo sexo, os riscos de natimortalidade são: no grupo entre 5% e 9% (OR 0,78 - IC 95% 0,57;1,08), entre 10% e 19% (OR 1,26 – IC 95% 0,96;1,66), entre 20% e 29% (OR 1,77 – IC 95% 1,27;2,46),

entre 30% e 39% (OR 3,38 - IC 95% 2,33;4,92) e acima de 40% (2,91 – IC 95% 1,89;4,47). Associações semelhantes ocorrem nos fetos menores, porém não nos maiores das gestações com fetos de sexos discordantes. Em relação à mortalidade neonatal, os autores notam sua associação com a discordância de peso, nos recém-nascidos maiores do mesmo sexo (OR 3,43 – IC 95% 2,53;4,65). Em todos os grupos, a mortalidade neonatal por malformações associa-se positivamente com discordância de peso.

Em estudo retrospectivo realizado no estado de São Paulo, Marques et al. (2002) descrevem dados coletados ao nascimento de 89 gestações gemelares. A incidência de discordância leve (15 a 25%) é de 19,1%, enquanto a grave (superior a 25%) é de 11,2%. A presença de RNs de baixo peso é observada em 73,5% dos casos leves, e em 85%, dos casos graves. Os autores referem que 70% dos recém-nascidos com discordância grave apresentam parto antes de 37 semanas. O tempo de internação médio nas formas leves é de 5,3 dias e, nas formas graves, de 8 dias.

Redman et al. (2002) estudam 346 neonatos resultantes de 173 gestações gemelares, com média de idade gestacional de 35 semanas (DP 0,2 semanas) e média de peso de 2263 gramas (DP 30 gramas). A média da discordância é de 11,4%. O percentil 75 da discordância é definido como 16%; o percentil 90, como 23% e, o percentil 95, como 31%. Recém-nascidos no percentil 75 apresentam associação com pH do cordão umbilical ao nascimento inferior a 7,10 ($p = 0,01$) e maior porcentagem de cesárea ($p < 0,01$). Recém-nascidos no percentil 90 apresentam também associação com

pH inferior a 7,10 ($p < 0,01$), cesárea ($p < 0,01$) e internação em UTI neonatal ($p = 0,05$). Os casos do percentil 95 apresentam associação com índice de Apgar de 5º minuto < 7 ($p < 0,001$) e com as demais variáveis citadas ($p < 0,001$).

Branum et al. (2003) realizam a análise de 256.336 recém-nascidos provenientes de gestações gemelares, objetivando avaliar a mortalidade neonatal em gemelares discordantes quanto ao peso. Os recém-nascidos foram divididos em categorias de discordância: abaixo de 15% (94.198), entre 15-19% (14.717), 20-24% (8825), 25-29% (4879) e acima de 29% (5549). A determinação da adequação do peso à idade gestacional foi feita pelo normograma de Cohen et al. (1997). A análise dos dados dos recém-nascidos menores e maiores é demonstrada separadamente. Nos recém-nascidos menores, a mortalidade aumentou nos casos de maior discordância. Após ajuste pela idade gestacional e baixo peso, o cálculo do *odds ratio* para mortalidade dos recém-nascidos menores é especificado nos diferentes níveis de discordância: entre 15-19% (OR 1,08 – IC 95% 0,85;1,38), entre 20-24% (OR 1,24 – IC 95% 0,96;1,61), entre 25-29% (OR 2,02 – IC 95% 1,58;2,60) e acima de 30% (OR 2,05 – IC 95% 1,66;2,51). Os recém-nascidos maiores apresentam baixa correlação com mortalidade, excetuando-se os casos com discordância acima de 30% (OR 2,25 – IC 95% 1,71;2,96). Os recém-nascidos menores apresentam risco de mortalidade aumentado em relação àqueles provenientes de gestações com discordância abaixo de 15%.

Amaru et al. (2004) referem dados de estudo retrospectivo com 1318 gemelares, com idade gestacional a partir de 24 semanas e critério de discordância de 20%. Nesse estudo, as gestações são organizadas em quatro grupos, de acordo com a curva de peso para gestações únicas: adequados para a idade gestacional e concordantes (856 pares), adequados para a idade gestacional e discordantes (70 pares), pequenos para a idade gestacional e concordantes (254 pares) e pequenos para a idade gestacional e discordantes (138 pares). Não há diferença significativa entre os grupos concordantes e discordantes em relação a doenças crônicas maternas, como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, collagenose e doenças renais. Na avaliação dos recém-nascidos com peso adequado para a idade gestacional, o grupo discordante apresenta maior risco para peso abaixo de 2500 gramas ($p=0,02$), admissão em UTI neonatal ($p=0,01$), taquipnéia transitória do recém-nascido ($p=0,01$) e uso de oxigênio ($p=0,02$). Nos recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, o grupo discordante apresenta um risco independente para parto antes das 32 semanas (OR 1,55 – IC 95% 1,18; 1,49), cesárea (OR 1,33 – IC 95% 1,18;1,49), oligoidrâmnio (OR 2,02 – IC 95% 1,18; 3,44) e trabalho de parto prematuro (OR 0,62 – IC 95% 0,45; 0,85). Ainda sobre os recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, os discordantes apresentam maior risco para peso abaixo de 2500 e de 1500 gramas ($p<0,01$ para ambos), admissão em UTI neonatal ($p<0,01$), uso de respirador artificial ($p<0,01$), hemorragia intraventricular ($p<0,01$), enterocolite necrosante ($p<0,01$). Na avaliação geral, após ajuste para as variáveis corionicidade, uso de

corticóide, oligoidrâmnio, DHEG e idade gestacional no parto, o grupo discordante tem maior risco para cesárea, peso ao nascimento abaixo de 2500 e 1500 gramas, admissão em UTI neonatal, necessidade de oxigênio e hiperbilirrubinemia (OR 1,87 – IC 95% 1,22; 2,87).

Blickstein e Keith, em 2004, avaliam 12481 gestações gemelares acima de 28 semanas, com discordância de peso de pelo menos 25%. Essa população de discordantes é dividida com base no peso de nascimento do menor recém-nascido pela curva de Alexander et al. (1998) em: abaixo do percentil 10 (62,4%), entre percentil 10-50 (32,9%) e acima do percentil 50 (4,7%). Os autores relatam que há significativamente mais nulíparas no grupo discordante com percentil inferior a 10 que nos demais. A mortalidade neonatal é de 34,4 em 1000, nos recém-nascidos abaixo do percentil 10, e, 10,3 em 1000, nos recém-nascidos acima do percentil 50 (OR 3,4 – IC 95% 2,7;4,3). Descrevem que esses resultados elevados de mortalidade devem-se à alta gravidade dos recém-nascidos menores nos pares discordantes.

2.8 AVALIAÇÃO DA MORBIDADE NEUROLÓGICA EM GESTAÇÕES GEMELARES DISCORDANTES

A avaliação da morbidade em gestações gemelares a longo prazo é estudada em alguns artigos.

Watson e Stlanley (1993), em trabalho retrospectivo sobre a prevalência de paralisia cerebral em população de 5132 gêmeos, nascidos

na Austrália, entre 1980-1989, observam 38 casos da alteração em questão. Relatam que a frequência é 4,6 vezes maior que a encontrada em únicos. A incidência é semelhante entre recém-nascidos concordantes e não concordantes quanto ao sexo. Os autores ainda relatam que, na vigência de óbito de um dos fetos, o risco para paralisia cerebral sobe de 12 para 96 em 1000 nascidos vivos.

Adegbite et al. (2004) coletam, retrospectivamente, dados de 76 gestações gemelares monócóricas e 78 dicóricas, objetivando avaliar a incidência de paralisia cerebral e distúrbios neurológicos menores em gêmeos prematuros. As informações são provenientes de recém-nascidos entre 24 e 34 semanas, com exclusão dos casos malformados. O risco de morbidade neurológica é associado à corionicidade, discordância de peso (20%), STFF e óbito de um dos gêmeos. A avaliação ultra-sonográfica da corionicidade é determinada pelos sítios placentários distintos (30 casos), sexo fetal discordante (38 casos), sinal do lambda (10 casos) e associação de parâmetros (sexo fetal, lambda, localização de placenta e espessura da membrana amniótica – 53 casos). Os demais 23 casos obtêm determinação da corionicidade pelo exame anatomopatológico da placenta. A incidência de paralisia cerebral em crianças de gestações monócóricas revela-se de 8%, comparada a 1% nas dicóricas ($p=0,05$). O risco de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor é maior em monócóricas com discordância de peso (42%, $p<0,01$), STFF (37%, $p<0,01$) e óbito de um dos gêmeos (60%, $p<0,01$), quando comparado às concordantes quanto ao peso. As crianças de gestações dicóricas discordantes apresentam maior

risco para alterações neurológicas que as crianças dicoriônicas concordantes (5% versus 1%, $p = 0,05$).

Há poucos estudos relacionando discordância de peso e resultados cognitivos na vida adulta. Babson e Phillips (1973) relatam os achados de oito pares de gêmeos com discordância de peso de 25% ao nascimento, reavaliados aos 18 anos de idade, quanto a fatores cognitivos e medidas biométricas. Os autores concluem que a diferença no padrão de crescimento mantém-se estável até a idade adulta. Quanto aos testes cognitivos, os gêmeos menores apresentam resultados consistentemente piores que os maiores ($p < 0,01$).

Van Os et al., em 2001, relatam os achados de peso ao nascimento de 745 pares de gêmeos (324 pares monozigóticos) relacionados a distúrbios de comportamento em crianças de 6 a 17 anos. A análise do comportamento dos gêmeos é realizada pelo envio de questionários aos respectivos. A média de idade das crianças analisadas é de 10,3 anos, com média de discordância de peso de 11,3%, entre os gêmeos. Os autores relatam que baixo peso ao nascimento é fator de risco para distúrbios de comportamento, tanto nas gestações monozigóticas quanto nas dizigóticas.

Objetivos

O presente estudo, em gestações gemelares, teve por objetivos:

- 1 – avaliar a predição da discordância de peso entre os fetos no exame ultra-sonográfico comparada aos valores do nascimento;
- 2 – avaliar morbidade e mortalidade neonatais nas gestações gemelares de crescimento discordante:
 - quanto ao peso;
 - quanto à corionicidade;
 - com pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10;
 - com ambos os recém-nascidos entre os percentis 10 e 90;
 - entre os recém-nascidos maior e menor.

Casuística e Métodos

4.1 CASUÍSTICA

Realizou-se estudo clínico, observacional, retrospectivo e transversal de 476 casos de gestações gemelares, que receberam acompanhamento ultra-sonográfico no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), entre dezembro de 1998 e dezembro de 2004.

4.2 SELEÇÃO DAS PACIENTES

4.2.1 Critérios de inclusão

- gestações gemelares;
- idade gestacional estimada pela data da última menstruação ou por parâmetros ultra-sonográficos descritos na seqüência;
- mínimo de uma avaliação ultra-sonográfica realizada no Setor de Gestações Múltiplas demonstrando: estimativa da idade gestacional, estimativa de peso dos fetos, avaliação do volume de líquido amniótico e análise da morfologia fetal;
- definição de corionicidade estabelecida pelo exame anatomopatológico ou, na ausência deste, pelo ultra-sonográfico

(ultra-sonografia de primeiro trimestre, sinal de lambda, sexos fetais discordantes ou sítios placentários distintos);

- acesso aos dados do peso dos recém-nascidos com partos em outros hospitais utilizados na avaliação da predição da discordância de peso (setenta casos inclusos);
- acesso aos dados referentes ao parto e aos recém-nascidos nos casos com parto no HCFMUSP, utilizados na avaliação da predição da discordância de peso e na avaliação da morbidade e mortalidade neonatais (cento e cinquenta e um casos inclusos);
- idade gestacional, no momento do parto, superior a 26 semanas (quatro casos excluídos);
- ausência da Síndrome da transfusão feto-fetal (vinte e quatro casos excluídos);
- ausência de malformações acometendo um ou os dois fetos, à ultra-sonografia e ao exame pós-natal (quarenta e três casos excluídos);
- ausência de óbito fetal (OF) no decorrer da gestação (cinco casos excluídos);

Dos cinco casos de óbito fetal, um estava associado à Incompatibilidade Rh e o OF ocorreu durante o procedimento de transfusão intra-uterina. Em um caso havia registro de discordância de peso entre os

fetos, igual a 27,7%. O feto menor permaneceu com crescimento adequado para a idade gestacional, em ultra-sonografia, antecedendo em 2 semanas o óbito. Em dois casos não havia discordância significativa de peso, no exame ultra-sonográfico anterior ao óbito, e todos os fetos estavam com pesos adequados para a idade gestacional. Um caso apresentou diagnóstico de OF de um dos fetos na primeira avaliação no Setor de Gestações Múltiplas.

Dessa forma, foram excluídos 255 e selecionadas 221 gestações gemelares:

- na avaliação da predição da discordância, foram inseridos os 151 casos do HCFMUSP, acrescidos dos 70 casos de outros hospitais;
- na avaliação da morbidade e mortalidade neonatal, foram inseridos somente os 151 casos do HCMUSP.

4.3 MÉTODOS

As pacientes foram selecionadas pela listagem obtida pelo programa Database utilizado para dados ultra-sonográficos da Clínica Obstétrica, com o registro de todos os atendimentos realizados no período de interesse.

Os dados perinatais foram obtidos pelo Programa Informatizado dos Dados da Enfermaria, além de buscas no livro de parto, do Centro Obstétrico do HCFMUSP.

Os dados dos neonatos foram extraídos dos livros de registro de recém-nascidos, do Berçário Anexo à Maternidade do ICr do HCFMUSP.

Os dados de peso ao nascimento dos neonatos com partos em outros hospitais foram obtidos por meio de contato telefônico com as pacientes, cujas informações foram acessadas pelo programa Database.

Os casos com resultado do estudo anatomopatológico da placenta foram obtidos pelo Programa Informatizado do Laboratório do HCFMUSP.

Os aparelhos de ultra-som utilizados foram da marca TOSHIBA (modelos Coriovision e Ecocee) de propriedade da Clínica Obstétrica. Na avaliação transabdominal, foram utilizados transdutores convexos de 3,5 MHz e, na transvaginal, transdutores de 7,5 MHz.

As pacientes tiveram o acompanhamento ultra-sonográfico iniciado em diferentes estágios da gestação, com os exames previstos realizados a partir da idade gestacional em que o seguimento foi iniciado. A rotina do Setor de Gestações Múltiplas segue protocolo de atendimento ultra-sonográfico, que está especificado no Anexo 1.

4.3.1 Avaliação da corionicidade

A corionicidade foi obtida pelo exame anatomopatológico da placenta ou, na ausência deste, pelo exame ultra-sonográfico realizado no Setor de

Gestações Múltiplas, conforme protocolo de atendimento ultra-sonográfico (Anexo 1).

4.3.2 Datação da gestação

A datação da gestação foi determinada pela idade gestacional menstrual, em casos de sua compatibilidade com a biometria de pelo menos um dos fetos ao exame ultra-sonográfico.

A idade gestacional ultra-sonográfica foi utilizada nos seguintes casos:

- desconhecimento da data da última menstruação;
- diferença entre idade gestacional menstrual e biometria fetal maior que sete dias, na avaliação de primeiro trimestre (entre 6 a 14 semanas);
- diferença entre idade gestacional menstrual e biometria fetal maior que 10 dias, em dois exames consecutivos, em avaliação ultra-sonográfica, a partir do segundo trimestre.

4.3.3 Avaliação do peso fetal

Para estimativa ultra-sonográfica do peso fetal foi utilizada a fórmula de Hadlock et al. (1985), que realiza o cálculo com base no diâmetro

biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF):

$$\text{Log}_{10} \text{ peso} = 1,3596 - 0,00386 \text{ CA} \times \text{CF} + 0,0064 \text{ CC} + 0,00061 \text{ DBP} \times \text{CA} \\ + 0,0424 \text{ CA} + 0,174 \text{ CF}$$

4.3.4 Avaliação do volume de líquido amniótico

A avaliação do volume de líquido amniótico foi realizada pela medida do maior bolsão (Chamberlain et al. 1984a e Chamberlain et al. 1984b).

- volume de líquido amniótico normal: maior bolsão ≥ 3 cm e $< 5,9$ cm;
- volume de líquido amniótico diminuído: maior bolsão inferior a 3 cm;
- oligidrâmnio: maior bolsão inferior a 2 cm;
- líquido amniótico aumentado: maior bolsão ≥ 6 cm;
- polidrâmnio: maior bolsão superior a 8 cm.

4.3.5 Discordância de peso

Não há critério de discordância estabelecido para diferença de peso entre os fetos. A maioria dos autores sugere que o ponto de corte inicial para discordância é de 20% (O'Brein et al., 1986; Bronsteen et al., 1989; Maclean

et al., 1992; Kalish et al., 2003; Singh et al., 2003; Adegbite et al., 2004; Amaru et al., 2004).

Neste estudo, foi definida discordância de peso como $\geq 20\%$, critério utilizado tanto para o período gestacional quanto para o pós-parto.

Foi utilizada a seguinte fórmula para avaliar a discordância de peso:

$$\Delta \text{ peso} = \frac{(\text{peso maior} - \text{peso menor}) \times 100}{\text{peso maior}}$$

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

4.4.1 Variáveis descritivas da população

- idade materna (anos);
- presença de doenças maternas (Hipertensão arterial sistêmica, Doença hipertensiva específica da gestação, cardiopatias, collagenose, diabetes *mellitus* e diabetes gestacional – sim; não);
- paridade;
- número de abortamentos;
- número de exames ultra-sonográficos;

- idade gestacional no momento do parto (em semanas);
- tipo de parto (parto vaginal; cesárea);
- corionicidade (monocoriônica; dicoriônica);
- peso ao nascimento (em gramas);
- sexo dos recém-nascidos (masculino; feminino);
- resultado da gestação (óbito fetal, óbito durante permanência no berçário e recém-nascido vivo);
- tempo de internação dos recém-nascidos (em dias).

4.4.2 Predição da discordância de peso no exame ultrasonográfico comparada aos dados do nascimento

Nesta análise, foram utilizados os dados obtidos dos nascimentos ocorridos no Setor de Gestações Múltiplas, acrescidos das gestações acompanhadas no mesmo setor, porém com partos em outros hospitais.

A discordância de peso estimada no exame ultra-sonográfico, em diferentes intervalos de tempo, foi comparada ao mesmo dado obtido no parto.

Dessa forma, constituíram-se quatro grupos, de acordo com os referidos intervalos de tempo, entre a ultra-sonografia e o parto, a saber:

- até 7 dias;
- de 8 a 14 dias;
- de 15 a 21 dias;
- de 22 a 28 dias.

4.4.3 Variáveis independentes para análise estatística

Nesta avaliação, foram utilizados somente os dados de fetos nascidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

As variáveis independentes foram:

- relação de peso entre os gêmeos (concordante; discordante).
- percentis de crescimento pela curva para gêmeos de Alexander em 1998, a saber:
 - pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10;
 - ambos os recém-nascidos entre os percentis 10 e 90;
- entre os recém-nascidos maior e menor das gestações gemelares discordantes.

4.4.4 Variáveis dependentes para análise estatística

- tempo de internação dos recém-nascidos (em dias);

- Índice de Apgar de 1º e 5º minuto (Índice de Apgar ≥ 7 ou Índice de Apgar < 7);
- corionicidade (monocoriônica ou dicoriônica);
- doença respiratória (membrana hialina, pneumotórax iatrogênico, enfisema, hipertensão pulmonar, síndrome do pulmão úmido, pneumonia e/ou displasia broncopulmonar – sim; não);
- doença infecciosa (pneumonia, sépsis – sim; não),
- doença neurológica (Leucoencefalomalácia multicística – sim; não);
- enterocolite necrosante (sim; não).
- óbito durante permanência no berçário (sim; não).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente todas as variáveis foram analisadas descritivamente.

Para as variáveis quantitativas, a análise foi feita pelo cálculo de médias, desvios padrões e medianas. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se frequências absolutas e relativas.

Para a avaliação da predição da discordância do peso no exame ultra-sonográfico comparada ao parto, foram utilizados os cálculos de

sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia.

Para a análise da hipótese de igualdade entre os valores do exame ultra-sonográfico e do parto, utilizou-se o teste t de Student pareado.

Para se testar a homogeneidade dos grupos em relação às proporções, foi utilizado o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher .

Para a análise da hipótese de igualdade de médias entre os dois grupos, utilizou-se o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney.

O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%.

4.6 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Na população estudada, a **idade das gestantes** variou de 16 a 44 anos, com média de 29,1 anos (DP de 6,2 anos e mediana de 29 anos).

Em relação ao passado obstétrico, a **paridade** variou entre 0 e 6, com média de 2,4 (DP 1,2 e mediana de 2). Quarenta e três pacientes eram primigestas (28,5%), 44, secundigestas (29,2%) e 64, tercigestas ou mais (42,3%). O **número de abortamentos** prévios variou de 0 a 3, com média de 1,4 (DP 0,7 e mediana de 1).

A presença das **doenças maternas** prévias ou durante a gestação consideradas no estudo foi demonstrada em sete casos de cardiopatia

(4,6%), dois casos de colagenose (1,3%), 14 casos de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS – 9,2%), 12 casos de Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG - 7,9%) e um caso de HAS associada à DHEG (0,6%). Ainda foram identificados nove casos de Diabetes Gestacional (5,9%) e 1 caso de Diabetes *Mellitus* (0,6%).

Em relação à avaliação ultra-sonográfica, o **número de exames por gestante** realizados no Setor de Gestações Múltiplas variou de 1 a 12, com média de 5,1 (DP de 2,6 e mediana de 5). A **média da idade gestacional do primeiro exame ultra-sonográfico** foi de 18,5 semanas (DP 7,6 e mediana 17,2 semanas). Já a **média da idade gestacional do último exame ultra-sonográfico** foi de 33,7 semanas (DP 3,5 e mediana de 34,4 semanas).

Em relação à **corionicidade**, 114 gestações gemelares foram definidas como dicoriônicas e diamnóticas (75,5%), enquanto 37 foram identificadas como monocoriônicas e diamnióticas (24,5%). A corionicidade foi definida: pelo exame anatomopatológico da placenta, em 127 casos (84,2%); pela avaliação ultra-sonográfica de primeiro trimestre, em 10 casos (6,6%); pela identificação de sítios placentários distintos no segundo trimestre, em quatro casos (2,6%) e pela identificação de sexos fetais discordantes, em 10 casos (6,6%).

Quanto ao **tipo de parto**, 22 gestações foram vaginais (14,6%), enquanto 128 casos foram resolvidos por via alta (84,8%) e um caso, por acesso combinado (via vaginal e via alta – 0,6%).

Quanto aos dados do nascimento, a **idade gestacional do parto** variou entre 26 e 39 semanas e 6 dias, com média de 35,6 semanas (DP de 2,7 e mediana de 36,4 semanas). O **peso dos recém-nascidos** esteve entre 630 e 3530 gramas, com média de peso de 2198,3 gramas (DP de 574,3 gramas e mediana de 2280 gramas).

Na distribuição do **sexo dos recém-nascidos**, o feminino constituiu 162 casos (53,6%), enquanto o masculino, 140. O **tempo de internação dos recém-nascidos** variou de 2 a 120 dias, com média de 10,6 dias; DP de 14,8 dias e mediana de 4 dias. Foi observada frequência de **óbitos durante a permanência no berçário** em 4,3% (13 casos - Anexo 2).

A **discordância de peso** entre os recém-nascidos variou de 0 a 55,7%, com média de 15,1% (DP de 12,2% e mediana de 12,2%). No **grupo concordante**, a discordância de peso média entre os recém-nascidos foi de 9,1% (DP de 5,7% e mediana de 9,1%). No **grupo discordante**, a média da diferença de peso entre os recém-nascidos foi de 31,7% (DP de 9,4% e mediana de 31,7%).

Resultados

5.1 CÁLCULO DA PREDIÇÃO DA DISCORDÂNCIA DE PESO AO EXAME ULTRA-SONOGRÁFICO COMPARADO À DISCORDÂNCIA DE PESO AO NASCIMENTO

Esta série foi composta de 221 gestações gemelares.

Nesta avaliação, foi definida a presença de discordância de peso em casos com diferença $\geq 20\%$.

Os quatro grupos determinados pelo intervalo de tempo entre o último exame ultra-sonográfico e o parto somaram 279 avaliações ultra-sonográficas:

- até 7 dias antes do parto: 96 exames ultra-sonográficos;
- 8 a 14 dias antes do parto: 66 exames ultra-sonográficos;
- 15 a 21 dias antes do parto: 58 exames ultra-sonográficos;
- 22 a 28 dias antes do parto: 59 exames ultra-sonográficos.

Pela análise dos exames realizados até 7 dias antes do parto, observou-se que a avaliação pelo exame ultra-sonográfico foi equivalente à constatada após o parto, em 85 exames (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição da discordância de peso ao exame ultra-sonográfico e ao nascimento, até sete dias antes do parto, em 96 gestações gemelares – HCFMUSP – 1998 a 2004

		Discordância na USG		total
		< 20%	≥ 20%	
Discordância no parto	< 20%	58	4	62
	≥ 20%	7	27	34
total		65	31	96

Quanto aos exames realizados no período de 8 a 14 dias antes do parto, os dados verificados pela ultra-sonografia foram equivalentes aos constatados após o parto em 56 exames (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição da discordância de peso ao exame ultra-sonográfico e ao nascimento, no período de 8 a 14 dias antes do parto, em 66 gestações gemelares – HCFMUSP – 1998 a 2004

		Discordância na USG		total
		< 20%	≥ 20%	
Discordância no parto	< 20%	46	2	48
	≥ 20%	8	10	18
total		54	12	66

Nos exames realizados no período de 15 a 21 dias antes do parto, a avaliação ultra-sonográfica foi equivalente à constatada após o parto em 49 exames (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição da discordância de peso ao exame ultra-sonográfico e ao nascimento, no período de 15 a 21 dias antes do parto, em 58 gestações gemelares – HCFMUSP – 1998 a 2004

		Discordância na USG		total
		< 20%	≥ 20%	
Discordância no parto	< 20%	43	2	45
	≥ 20%	7	6	13
total		50	8	58

Os exames realizados no período de 22 a 28 dias antes do parto apresentaram dados da USG equivalentes aos constatados após o parto em 50 exames (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição da discordância de peso ao exame ultra-sonográfico e ao nascimento, no período de 22 a 28 dias antes do parto, em 59 gestações gemelares – HCFMUSP – 1998 a 2004

		Discordância na USG		total
		< 20%	≥ 20%	
Discordância no parto	< 20%	40	4	44
	≥ 20%	5	10	15
total		45	14	59

Os valores de predição da avaliação ultra-sonográfica da discordância do peso entre os gemelares, de acordo com o período em que foi realizado o exame, estão demonstrados na tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição nos quatro grupos dos valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (279 exames ultra-sonográficos) – HCMUSP – 1998 a 2004

	n	sensibilidade	especificidade	VPP	VPN	acurácia
até 7 dias	96	93,6%	79,4%	89,2%	87,1%	88,6%
7 a 14 dias	66	95,8%	55,6%	85,2%	83,3%	84,9%
15 a 21 dias	58	95,6%	46,2%	86,0%	75,0%	84,5%
22 a 28 dias	59	90,9%	66,7%	88,9%	71,4%	84,8%

5.2 AVALIAÇÃO DA MORBIDADE E MORTALIDADE ENTRE GESTAÇÕES GEMELARES CONCORDANTES E DISCORDANTES QUANTO AO PESO DE NASCIMENTO

Observamos 111 (73,5%) gestações gemelares concordantes quanto ao peso e 40 discordantes.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos quanto à paridade, número de abortamentos, corionicidade, número de avaliações ultra-sonográficas, sexo dos RNs e complicações maternas (Anexo 3).

A **avaliação do volume de líquido amniótico** apresentou diferença significativa entre os grupos. No grupo discordante, houve 5% de casos com líquido aumentado e 7,5% de casos com líquido diminuído. Esses valores foram de 1,3% e 2,7%, respectivamente, para o grupo concordante ($p = 0,04$, teste exato de Fisher).

As gestações discordantes apresentaram um **peso médio ao nascimento** significativamente menor que as gestações gemelares concordantes (Tabela 6).

Não houve diferença estatisticamente significativa nos dois grupos, em relação: à média da idade gestacional no parto; ao índice de Apgar de primeiro e quinto minutos, à doença respiratória, à doença neurológica, à infecção, à enterocolite necrosante e à mortalidade até alta hospitalar. No entanto, em relação ao **tempo de internação**, os gêmeos discordantes apresentaram média de internação significativamente maior que o grupo concordante (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso (302 recém-nascidos provenientes de 151 gestações gemelares) - HCFMUSP – 1998 a 2004

Variáveis	Discordantes n = 80	Concordantes n = 222	p
Média de idade gestacional (semanas)	35,2 (DP 2,2)	35,8 (DP 2,9)	0,17**
Média de peso (gramas)	1988 (DP 638,8)	2274 (DP 530,5)	0,001**
Apgar 1º < 7	14 (17,5%)	35 (15,8%)	0,72***
Apgar 5º < 7	3 (3,7%)	5 (2,2%)	0,44***
Doença respiratória	4 (5%)	14 (6,3%)	0,78***
Infecção	2 (2,5%)	8 (3,6%)	1,00***
Doença neurológica	2 (2,5%)	0	0,07***
Enterocolite necrosante	1 (1,2%)	0	0,26***
Média de tempo de internação (dias)†	15,9 (DP 16,9)	8,1 (DP 12,1)	0,001*
Óbito neonatal	3 (3,7%)	10 (4,5%)	1,00***

NOTA: * Teste de Mann-Whitney

** Teste t de Student

*** Teste exato de Fisher

† excluídos os casos de óbito neonatal

Compararam-se os grupos quanto à **adequação do peso ao nascimento** em relação à idade gestacional pela curva para gêmeos de Alexander et al., 1998. No grupo discordante, houve 75% de gestações com pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10 e, no grupo concordante, 17,1% ($p < 0,001$, Teste de qui-quadrado).

O Quadro 1 demonstra a distribuição dos grupos em relação aos diferentes percentis.

Quadro 1 – Distribuição das gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, em relação à curva de Alexander et al., 1998 (151 gestações gemelares) – HCFMUSP - 1998 a 2004

Alexander et al., 1998	concordantes	discordantes
< 10	19 gestações (17,1%)	30 gestações (75%)
10-50	71 gestações (63,9%)	10 gestações (25%)
50-90	21 gestações (18,9%)	0

Para as gestações gemelares concordantes e discordantes quanto ao peso, a tabela 7 apresenta a distribuição das variáveis de morbidade e mortalidade em relação à corionicidade. No grupo concordante, as gestações monócóricas apresentaram significativamente maior tempo de internação, menor idade gestacional no parto e menor peso ao nascimento. No grupo discordante, não houve diferença significativa entre gestações monócóricas e dicóricas.

Tabela 7 – Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso, em relação à corionicidade (302 recém-nascidos provenientes de 151 gestações gemelares) - HCFMUSP – 1998 a 2004

Variáveis	Concordantes n = 222			Discordantes n = 80		
	MC	DC	p	MC	DC	p
Média de idade gestacional (semanas)	34,3 (DP 3,2)	36,2 (DP 2,7)	0,004**	34,9 (DP 1,4)	35,2 (DP 2,5)	0,75**
Média de peso (gramas)	2067 (DP 581,6)	2334 (DP 500,7)	0,0016**	1831 (DP 479,9)	2055 (DP 688,8)	0,09**
Apgar 1º < 7	10 (20%)	25 (14,5%)	0,35***	3 (12,5%)	11 (19,6%)	0,53***
Apgar 5º < 7	2 (4%)	3 (1,7%)	0,31***	1(4,2%)	2 (3,6%)	1,00***
Doença respiratória	3 (6%)	11(6,4%)	1,00***	0	4 (7,1%)	0,31***
Infecção	2 (4%)	6 (3,5%)	1,00***	0	2 (3,6%)	1,00***
Doença neurológica	0	0		2 (8,3%)	0	0,08***
Enterocolite	0	0		0	1 (1,8%)	1,00***
Média de tempo de internação (dias)†	10,6 (DP 11,2)	7,3 (DP 12,3)	0,0023*	20,2 (DP 18,4)	14 (DP 16)	0,05*
Óbito neonatal	4 (8%)	6 (3,5%)	0,23***	0	3 (5,3%)	0,55***
Frequência/percentual	50 (22,5%)	172 (77,5%)		24 (30%)	56 (70%)	

NOTA: * Teste de Mann-Whitney.

** Teste t de Student

*** Teste exato de Fisher

† excluídos os casos de óbito neonatal

5.3 AVALIAÇÃO DA MORBIDADE E MORTALIDADE ENTRE GESTAÇÕES GEMELARES CONCORDANTES E DISCORDANTES, QUANTO AO PESO AO NASCIMENTO, COM PELO MENOS UM RECÉM-NASCIDO ABAIXO DO PERCENTIL 10, PELA CURVA DE ALEXANDER ET AL., 1998

Na população estudada, havia 49 gestações com pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10 pela curva de Alexander et al., 1998. Desses casos, 30 estavam associados ao grupo discordante (61,2%), enquanto 19, ao grupo concordante.

Os dois grupos não diferiram em relação à paridade, número de abortamentos, número de ultra-sonografias durante a gestação, corionicidade, sexo dos RNs e intercorrências maternas (Anexo 4).

Nessa análise, a **avaliação do volume de líquido amniótico** não apresentou diferença significativa. No grupo discordante, houve 1,7% de casos com líquido aumentado e 6,7%, com líquido diminuído. No grupo concordante, esses valores foram, respectivamente, de 5,3% e 2,6% ($p = 0,44$, teste exato de Fisher).

O grupo das gestações discordantes com crescimento abaixo do percentil 10 apresentou **média de idade gestacional no parto** significativamente menor que o grupo concordante com o mesmo padrão de crescimento (Tabela 8).

Os grupos não diferiram em relação ao índice de Apgar de primeiro e quinto minutos, média de peso ao nascimento e ocorrência de doença

respiratória, doença neurológica, infecção, enterocolite necrosante e mortalidade até a alta hospitalar (Tabela 8).

O **tempo de internação** foi significativamente maior no grupo discordante, com média de 17,5 dias, contrapondo com 8,2 dias do grupo concordante (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso, nas gestações gemelares com pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10 da curva de Alexander et al. 1998 (98 recém-nascidos provenientes de 49 gestações gemelares) - HCFMUSP – 1998 a 2004

Variáveis	Discordantes n = 60	Concordantes n = 38	p
Média da idade gestacional (semanas)	35,2 (DP 2,2)	36,8 (DP 1,8)	0,009**
Média de peso (gramas)	1868 (DP 590,1)	2036 (DP 293,5)	0,06**
Apgar 1º < 7	11 (18,3%)	3 (7,9%)	0,15***
Apgar 5º < 7	1 (1,7%)	1 (2,6%)	1,00***
Doença respiratória	3 (5%)	2 (5,3%)	1,00***
Infecção	2 (3,3%)	1 (2,6%)	1,00***
Doença neurológica	2 (3,3%)	0	0,52***
Enterocolite necrosante	1 (1,7%)	0	1,00***
Média de tempo de internação (dias)†	17,5 (DP 18,3)	8,2 (DP 9,7)	0,026*
Óbito neonatal	3 (5%)	1 (2,7%)	1,00***

NOTA * Teste de Mann-Whitney

** Teste t de Student

*** Teste exato de Fisher

† excluídos os casos de óbito neonatal

5.4 AVALIAÇÃO DA MORBIDADE E MORTALIDADE ENTRE GESTAÇÕES GEMELARES CONCORDANTES E DISCORDANTES, QUANTO AO PESO AO NASCIMENTO, EM RECÉM-NASCIDOS COM CRESCIMENTO ENTRE OS PERCENTIS 10 E 90, PELA CURVA DE ALEXANDER ET AL., 1998

Para essa avaliação, consideraram-se as 102 gestações com recém-nascidos apresentando crescimento entre os percentis 10 e 90 pela curva de Alexander et al., 1998. Desses casos, 10 estavam associados ao grupo discordante (8,9%), enquanto 92, ao grupo concordante.

Os grupos concordante e discordante não diferiram em relação à paridade, número de abortamentos, número de ultra-sonografias, durante a gestação, corionicidade, sexo fetal e intercorrências maternas (Anexo 5).

A **avaliação do volume de líquido amniótico** ao exame ultrassonográfico no grupo concordante demonstrou 96,2% de normalidade, comparado a 15% de líquido aumentado e 10% de líquido diminuído no grupo discordante, com $p < 0,001$, pelo teste exato de Fisher.

Os grupos não diferiram em relação a: índice de Apgar de primeiro e quinto minutos, média de idade gestacional no parto, média de peso ao nascimento, doença respiratória, doença neurológica, infecção, tempo de internação, presença de enterocolite necrosante e mortalidade, até a alta hospitalar (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso, nos grupos com percentil entre 10 e 90 pela curva de Alexander et al., 1998 (204 recém-nascidos provenientes de 102 gestações gemelares) – HCMUSP – 1998 a 2004

Variáveis	Discordantes n = 20	Concordantes n = 184	p
Média da idade gestacional (semanas)	35,1 (DP 2,3)	35,4 (DP 3)	0,75**
Média de peso (gramas)	2349 (DP 658)	2323 (DP 555,3)	0,85**
Apgar 1º < 7	3 (15%)	32 (17,4%)	1,00***
Apgar 5º < 7	2 (10%)	4 (2,2%)	0,10***
Doença respiratória	1 (5%)	12 (6,5%)	1,00***
Infecção	0	7 (3,8%)	1,00***
Doença neurológica	0	0	
Enterocolite necrosante	0	0	
Média de tempo de internação (dias)†	11,4 (DP 11,2)	8,1 (DP 12,6)	0,07*
Óbito neonatal	0	9 (4,9%)	0,60***

NOTA * Teste de Mann-Whitney

** Teste t de Student

*** Teste exato de Fisher

† excluídos os casos de óbito neonatal

5.5 AVALIAÇÃO DA MORBIDADE E MORTALIDADE ENTRE OS RECÉM-NASCIDOS MAIOR E MENOR DAS GESTAÇÕES GEMELARES COM PESOS DISCORDANTES AO NASCIMENTO

Nessa análise, foram avaliados o maior e o menor recém-nascido das 40 gestações gemelares com diferença de peso ao nascimento $\geq 20\%$.

A **avaliação do volume de líquido amniótico** ao exame ultrassonográfico dos fetos maiores demonstrou 90% de normalidade e 7,5% de líquido aumentado, comparado a 87,5% de líquido normal e 10% de líquido diminuído nos fetos menores, com $p = 0,31$, pelo teste exato de Fisher.

A **média do peso ao nascimento** dos recém-nascidos maiores foi significativamente superior quando comparada à média dos menores (Tabela 10).

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo de internação, sexo do RNs, índice de Apgar de quinto minuto, doença respiratória, doença neurológica, infecção, enterocolite necrosante e mortalidade neonatal (Tabela 10).

No grupo dos recém-nascidos menores, a frequência de **índice de Apgar de primeiro minuto < 7** foi significativamente maior que nos recém-nascidos maiores (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição das variáveis relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais entre os 80 recém-nascidos provenientes de gestações gemelares discordantes quanto ao peso - HCMUSP – 1998 a 2004

Variáveis	Rn menor n = 40	Rn maior n = 40	p
Média de peso (gramas)	1615 (DP 461,7)	2361 (DP 572,5)	0,001**
Sexo RN/ feminino	25 (62,5%)	51 (52,5%)	0,36****
Apgar 1º < 7	11 (27,5%)	3 (7,5%)	0,01***
Apgar 5º < 7	3 (7,5%)	0	0,24***
Doença respiratória	2 (5%)	2 (5%)	0,24***
Infecção	2 (5%)	0	0,49***
Doença neurológica	1 (2,5%)	1 (2,5%)	1,00***
Enterocolite necrosante	1 (2,5%)	0	1,00***
Média de tempo de Internação (dias)†	19,4 (DP 18,7)	12,3 (DP 14,3)	0,06**
Óbito neonatal	3 (7,50%)	0	0,24***

NOTA: * Teste de Mann-Whitney.

** Teste t de Student

*** Teste exato de Fisher

**** Teste de qui-quadrado

† excluídos os casos de óbito neonatal

Quanto ao **padrão de crescimento**, os recém-nascidos menores apresentaram 75% de peso ao nascimento abaixo do percentil 10, pela curva de Alexander et al.,1998. Nos recém-nascidos maiores, 95% estavam entre os percentis 10 e 90 (Quadro 2).

Quadro 2 – Distribuição do padrão de crescimento dos 80 recém-nascidos provenientes de gestações gemelares discordantes quanto ao peso - HCMUSP – 1998 a 2004

Alexander et al., 1998	Rn maior n = 40	Rn menor n = 40
< 10	0	30 (75%)
10 – 50	29 (72,5%)	10 (25%)
50- 90	9 (22,5%)	0
> 90	2 (5%)	0

Discussão

O presente estudo realizou o cálculo de sensibilidade e especificidade da discordância de peso, em gestações gemelares, avaliadas no exame ultra-sonográfico comparada ao nascimento. Seqüencialmente, foram estudadas a morbidade e a mortalidade perinatais em gestações gemelares, excluindo-se malformações fetais, STFF e óbito fetal.

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

No presente estudo, a média da idade materna foi de 29,1 anos. Colleto (2003), em estudo populacional na cidade de São Paulo, observa achados similares, com média da idade materna em gestações únicas de 28,8 anos; em gêmeos, de 29,6 anos e, em triplos, de 29,4 anos. Não foi observada diferença estatística em relação à idade materna nos grupos concordante e discordante quanto ao peso, corroborando achados de outros autores (Dashe et al., 2000 e Blickstein e Keith, 2004).

Obtivemos resultados coincidentes com autores que não observam diferença em relação à paridade ou ao número de abortamentos prévios nos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso (Ananth et al., 1998 e Dashe et al., 2000). No entanto, alguns autores relatam maior frequência de discordância de peso em gestantes nulíparas, causada pela provável dificuldade de distensão uterina nesse grupo (Blickstein et al. 2000; Demissie et al. 2002; Blickstein e Keith 2004). Ferrazani et al. (2000)

associam maior risco de discordância de peso em nulíparas por apresentarem maior frequência de DHEG.

De forma geral, há maior frequência de síndromes hipertensivas nas gestações múltiplas, quando comparadas às únicas. Sibai et al., em 2000, relatam que a frequência de síndromes hipertensivas nas gestações gemelares é de 13%, comparada a 6% das gestações únicas (OR 1,76 - IC 95% 1,32 – 2,37). O mesmo estudo revela frequência de DHEG em 13% dos gêmeos comparada a 5% das únicas (OR 2,48 – IC 95% 1,82 – 3,38). Em nosso estudo, a frequência geral de síndromes hipertensivas foi de 17,6% (26 casos), e houve 13 casos de DHEG (8,6%). A elevada frequência de síndromes hipertensivas, em nossa população, é justificável pela seleção dos casos mais graves de acompanhamento em serviço terciário.

Quando comparadas, especificamente, as gestações gemelares concordantes e discordantes, não foi observada diferença estatística em relação às doenças maternas, em acordo com os seguintes autores: Cheung et al., 1995, Hollier et al., 1999 e Amaru et al., 2004. Em contrapartida, Ferrazani et al. (2000) e Demissie et al. (2002) observam maior número de gestações gemelares com pesos discordantes e RCF do menor feto nas gestações acometidas por DHEG.

Quando abordamos o início do acompanhamento ultra-sonográfico, Brizot et al. (2000), em dados do mesmo Setor de Múltiplos, no período de 1997 a 1998, relatam média de idade gestacional de 25 semanas, enquanto, em nossa amostra, que se estende de 1998 a 2004, a média foi de 18,5

semanas. Embora se note melhora no encaminhamento mais precoce a serviço médico terciário, deve-se considerar que nossa média ainda é tardia, causada pelo retardo na referência e demora no diagnóstico das gestações múltiplas em centro primário de saúde.

Nosso estudo diferencia-se pela informação da corionicidade de todos os casos avaliados. A corionicidade é um fator básico em gestações múltiplas para determinar morbidade e mortalidade perinatais. Os recém-nascidos de gestações monocoriônicas apresentam peso médio e idade gestacional ao nascimento inferiores aos recém-nascidos das gestações dicoriônicas (Ananth et al., 1998). A maioria dos trabalhos sobre discordância de peso não define a corionicidade, incluindo casos de STFF, que apresentam isoladamente morbidade e mortalidade elevadas.

A via de parto ideal em gestações múltiplas é controversa. Segundo Kalish e Chervenak (2005), apresentações anômalas, presença de RCF de um ou ambos os fetos, comprometimento da vitalidade fetal, gestação monocoriônica monoamniótica sugerem resolução por cesárea. Entretanto, em apresentações cefálicas, com vitalidade preservada e preferencialmente em multíparas, a via vaginal pode ser uma opção viável. Nesse estudo, 84,8% das gestações apresentaram resolução por via alta.

A idade gestacional no parto, média de peso e discordância de peso ao nascimento estão relacionadas diretamente aos casos selecionados para o estudo. Caravello et al. (1997), em estudo com exclusão dos casos malformados, mas mantendo gestações acometidas da STFF, observam

média de idade gestacional no parto de 32,8 semanas e média de peso ao nascimento de 1922 gramas. No mesmo estudo, a média da discordância de peso do grupo concordante é de 8,9% e, do discordante, 34,3%. No presente estudo, em que foram excluídos os casos de malformações e de STFF, obtivemos média da IG no parto de 35,6 semanas e média de peso ao nascimento de 2198,3 gramas. Os dados demonstram que a inclusão de fetos malformados e acometidos com STFF provocam média de idade gestacional no parto e média de peso ao nascimento significativamente mais baixas. Observamos média da discordância de peso no grupo concordante de 9,1% e, de 31,7%, no discordante, o que não difere muito dos dados de Caravello et al. (1997), mesmo com as diferenças já citadas das populações estudadas.

A distribuição do sexo dos recém-nascidos foi equilibrada, com 53,6% de RNs do sexo feminino. Alguns autores relatam diferença de peso e evolução neonatal relacionada ao sexo (Blumrosen et al., 2002, Loos et al., 2001 e Tan et al., 2004). Os autores citados relatam média de peso ao nascimento superior e idade gestacional do parto inferior, em recém-nascidos do sexo masculino. Tan et al., em 2004, especulam que fetos masculinos tenham um padrão de crescimento mais rápido, distendendo o útero precocemente e estimulando o trabalho de parto. Os mesmos autores cogitam a ação de hormônios sexuais do feto na inibição do trabalho de parto e promoção do parto pré-termo. No presente estudo, não se observa diferença dos dados perinatais em relação ao sexo dos recém-nascidos.

A taxa de mortalidade neonatal precoce no Brasil, do ano de 2002, é de 1,2%, segundo dados do Ministério da Saúde. Glinianaia et al. (1998), em estudo populacional em gestações gemelares, no norte da Inglaterra, relatam mortalidade neonatal precoce em 2,5% dos casos. Em nosso estudo, a frequência de óbitos durante permanência no berçário foi de 4,3% e, em 77% desses casos, o parto ocorreu em idade gestacional abaixo de 32 semanas. Apesar da exclusão dos casos de MF e STFF, o Setor de Gestações Múltiplas do HCFMUSP é centro de referência para casos de maior complexidade, como RCF, alteração da vitalidade fetal e presença de doenças maternas. Dessa forma, interpretamos a alta taxa de mortalidade como um reflexo da população de alto risco assistida nessa Instituição.

6.2 CARACTERIZAÇÃO DA PREDIÇÃO DE DISCORDÂNCIA DE PESO AO NASCIMENTO PELA AVALIAÇÃO ULTRA-SONOGRÁFICA

Desde o primeiro trimestre, já é possível estabelecer uma correlação entre os achados ultra-sonográficos da discordância de peso e os achados do parto (Kalish et al., 2003).

Caravello et al. (1997), avaliando a predição da discordância de peso de pelo menos 25%, no exame ultra-sonográfico, até três semanas antes do parto, relatam dados desanimadores (sensibilidade 43%, especificidade 68%, VPP 11% e VPN 93%). É importante salientar que se trata de um estudo retrospectivo, com dados baseados em avaliações efetuadas por técnicos em ultra-sonografia e médicos residentes. Os próprios autores

discutem que os resultados obtidos por membros do Setor de Obstetrícia são superiores aos de técnicos e médicos em formação. Gernt et al. (2001) apresentam valores de predição mais promissores (sensibilidade 55%, especificidade 97%, VPP 82% e VPN 91%). Nesse estudo, os dados são coletados por equipe médica em setor especializado em gêmeos, características semelhantes às nossas.

Nos nossos resultados de sensibilidade e especificidade, os valores foram relevantes nas quatro semanas avaliadas antes do parto. O fator equipe médica treinada em gêmeos associada ao acompanhamento seriado justifica os valores obtidos. Dessa forma, o exame ultra-sonográfico foi eficiente na avaliação e predição das discrepâncias de crescimento entre os fetos de uma gestação gemelar, principalmente até sete dias antes do parto.

Em nossa experiência, observamos a necessidade da formação de equipe multidisciplinar específica para o atendimento das gestações múltiplas. O conhecimento das principais complicações maternas e fetais, além da familiarização das dificuldades técnicas desse tipo de atendimento são imprescindíveis no adequado manejo dessa entidade.

6.3 SOBRE A DISCORDÂNCIA DE PESO

Todos os autores que abordam o tema discordância de peso entre gemelares excluem os casos de óbito fetal, pois é difícil, em estudos retrospectivos, precisar a idade gestacional desse evento. No presente

estudo, um caso nos foi encaminhado, justamente por apresentar diagnóstico prévio de OF em outro serviço. Assim, foi difícil estabelecer o momento do OF, e definir se a discordância de peso antecedia ou não o evento analisado, indicando a exclusão desse caso e dos demais.

Nenhuma das séries que estudam discordância de peso entre os fetos e recém-nascidos da gestação gemelar excluiu os casos de MF e STFF (Cheung et al.,1995; Hollier et al.,1999; Blickstein et al.,2000; Cooperstock et al., 2000; Brannum et al., 2003; Amaru et al., 2004 e Blickstein e Keith, 2004). Hollier et al. (1999) e Cheung et al. (1995) associam diretamente discordância de peso à malformação fetal. Cheung et al. (1985) relatam que, em recém-nascidos com discrepância de peso de pelo menos 30%, a frequência de malformados é de 37,5%. No presente estudo, optou-se por excluir os casos de pior prognóstico (MF e STFF), intencionando rever a morbidade em gestações gêmeares com diferença de peso sem causa evidente.

A orientação do casal a respeito de casos de malformação ou da STFF são específicos para essas doenças. Não nos parece coerente inserir, na mesma população, casos explicitamente graves e extensamente estudados e analisá-los juntamente com outros de morbidade interrogada. A intenção do nosso estudo é preencher a lacuna sobre a morbidade da discordância de peso isolada, orientando o casal e auxiliando o manejo do pré-natal.

Outro aspecto de relevância é o fato de não haver unanimidade na literatura a respeito do ponto de corte para a discordância de peso. O'Brien et al. (1986) consideram que, a partir de 20%, a frequência de pelo menos um feto acometido com RCF é de 50%. Já Blickstein e Keith (2004) relatam 62,4% de RCF do recém-nascido menor em gestações com discordância de pelo menos 25%. Dessa forma, a opção pelo ponto de corte da discordância está associada a outro fator de morbidade que é a RCF. No presente estudo, houve 75% de RCF do menor feto em um ponto de corte de 20% de discordância. Os estudos relatados acima são de grandes levantamentos populacionais. Já em nossa casuística, a maioria dos casos foi referida ao Setor por doenças maternas ou alterações de crescimento ou de vitalidade fetais, justificando a alta frequência de RCF em nossa população. Com isso, acreditamos que o padrão de discordância de pelo menos 20% foi representativo dos casos de RCF do menor feto e de parte da morbidade associada aos recém-nascidos estudados.

Na definição do ponto de corte para discordância, há a interferência direta da pergunta que precisa ser respondida no estudo. Quando a intenção está associada a um levantamento populacional, objetivando rever a morbidade neonatal em gêmeos, de forma mais ampla, com interesse especial por enfermidades de pior prognóstico, o limite deve ser a partir de 25% a 30%. Quando a busca é pela pesquisa de casos selecionados, visando à discordância de peso relacionada à RCF e às alterações da vitalidade fetal, o limite pode ser mais baixo, a partir de 20%.

Em uma avaliação geral dos grupos discordantes e concordantes, observou-se uma previsível média de peso ao nascimento menor no grupo discordante. Na avaliação pré-natal, a diferença de volume de líquido amniótico entre os grupos é sugestiva de alterações de vitalidade inerentes à RCF do menor feto. O tempo de internação significativamente maior no grupo discordante, sem correlação com as enfermidades neonatais estudadas, remete à possibilidade da presença de intercorrências menores não avaliadas neste estudo.

Na avaliação do padrão de crescimento do grupo discordante, foram observadas 75% de gestações com pelo menos um recém-nascido de peso abaixo do percentil 10, pela curva de gêmeos de Alexander et al., 1998. Esse dado demonstra especialmente a importância da RCF associada à morbidade, nos casos de discordância de peso. Os demais fatores de morbidade, quando excluídos os casos de MF e STFF, em geral, estão associados à prematuridade, especialmente aquela provocada pela intervenção médica (Hollier et al., 1999).

6.4 DISCORDÂNCIA DE PESO E CORIONICIDADE

A maioria dos autores (Hollier et al., 1999; Blickstein et al., 2000; Cooperstock et al., 2000; Brannum et al., 2003 e Blickstein e Keith 2004) não dispõe de dados sobre corionicidade nos casos estudados. A importância da corionicidade, em um estudo sobre morbidade em gestações gemelares, reside no maior risco de MF e a ocorrência da STFF nas gestações

monocoriônicas. Ananth et al., em 1998, em estudo mantendo os casos da STFF e MF, observam média de peso ao nascimento inferior nas gestações monocoriônicas. No entanto, Min et al. (2000), ao realizar estudo para estabelecer curva de crescimento em gêmeos, excluindo os casos de MF, não observam diferença significativa entre as corionicidades.

Em nosso estudo, na avaliação do grupo concordante, as gestações monocoriônicas apresentaram menor idade gestacional, menor peso ao nascimento e maior tempo de internação. Dessa forma, observamos que, mesmo excluindo os casos de STFF e MF, as gestações monocoriônicas apresentaram uma evolução neonatal inferior às dicoriônicas.

O grupo discordante não apresentou diferença em relação à morbidade entre as corionicidades. Esse achado pode ser explicado pela presença dos piores casos nesse grupo.

6.5 DISCORDÂNCIA DE PESO E PREMATURIDADE

A média da idade gestacional do parto nos discordantes foi de 35,2 semanas, enquanto nos concordantes foi de 35,8 semanas. No grupo com pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10, a média da IG foi de 35,2 semanas nos discordantes e de 36,8 semanas nos concordantes.

Hollier et al. (1999) relatam associação direta entre discordância de peso e parto abaixo de 34 semanas. Descrevem, nas gestações com discordância acima de 40%, a frequência de parto pré-termo é de 67%. Os

autores salientam que o parto pré-termo no grupo discordante está associado à intervenção obstétrica e, não, ao trabalho de parto prematuro espontâneo.

Ainda sobre a relação discordância e prematuridade, Cooperstock et al. (2000) relatam que, em caso de diferença de peso de pelo menos 40%, a frequência de parto abaixo de 32 semanas é de 4,3%, comparada a 0,7% nas gestações com discordância inferior a 40%. Cheung et al. (1995) observam, em RNs com diferença de pelo menos 30%, média de IG de 30,9 semanas e referem que as principais causas de morbidade associadas à discordância são malformações fetais e complicações relacionadas à prematuridade.

No presente estudo, como já foi relatado, não era de nosso interesse estudar as complicações neonatais decorrentes das malformações fetais. No entanto, foi chamativa a elevada média de idade gestacional, mesmo em casos complicados com discordância de peso e RCF de um dos fetos. Esse dado pode ser parcialmente explicado pelo acompanhamento seriado das gestantes no pré-natal, ultra-sonografia e vitalidade fetal, permitindo manter a gestação até mais próxima da maturidade, exceto em casos de grave comprometimento materno-fetal.

Blickstein et al. (1988), avaliando gestações gemelares discordantes de termo (superior a 37 semanas) e com peso maior que 2499 gramas, não observam diferença em relação à morbidade e mortalidade. Os achados referidos são compatíveis com o nosso estudo, em que recém-nascidos com

idade gestacional e peso ao nascimento mais elevados associaram-se pouco com a morbidade neonatal.

As principais complicações neonatais avaliadas, como a membrana hialina, síndrome do pulmão úmido e enterocolite necrosante, estão associadas à prematuridade. Sendo assim, não causa estranheza a baixa correlação dessas variáveis, tanto no grupo concordante, quanto no discordante quanto ao peso. Ainda sobre o tema, o interesse geral do estudo era descrever a frequência dessas principais complicações neonatais em uma população extremamente selecionada. É sabido que a demonstração estatística de alguns dos eventos neonatais aqui citados necessitariam de uma amostra mais significativa.

6.6 DISCORDÂNCIA DE PESO E RCF

A RCF é vista de forma distinta nos diferentes estudos. Alguns autores a descrevem como mais um evento de morbidade, associada à discordância de peso (Hollier et al., 1999; Cooperstock et al., 2000). No entanto, alguns autores a vêem como parte integrante da discordância de peso (Blickstein et al., 2000; Amaru et al., 2004 e Blickstein e Keith 2004).

Em geral, a discordância de peso é a manifestação da RCF do menor recém-nascido. As causas envolvidas nessa situação são multifatoriais e envolvem questões de comprometimento do feto (MF) e do leito placentário (monocorionicidade, STFF e deficiência em um leito placentário específico).

O manejo das gestações gemelares discordantes, com pelo menos um feto com RCF, é difícil pela associação de casos com características clínicas distintas. Em nossa opinião, justamente a interrupção precoce dessas gestações promove o incremento da morbidade pela associação com a prematuridade por intervenção obstétrica.

Uma questão importante na RCF em gestações gemelares é a sua classificação. A difícil tarefa da construção de tabelas ultra-sonográficas de crescimento em gêmeos nos restringe ao uso de tabelas construídas para gestações únicas, como fez Amaru et al. (2004). O crescimento dos gêmeos tende a se distanciar das gestações únicas, a partir do terceiro trimestre, quando há uma queda do padrão dos parâmetros ultra-sonográficos (Cohen et al., 1997; Alexander et al., 1998; Fujita, 1998 e Smith et al., 2001).

Nas gestações gemelares, a RCF pode ser avaliada pela definição de peso ao nascimento abaixo de 2500 ou de 1500 gramas (baixo peso e extremo baixo peso), como fez Blickstein et al. (2000). No entanto, essa definição não esclarece o real comprometimento do crescimento fetal e mescla definições de RCF e prematuridade. Neste estudo, corroboramos os achados de Blickstein e Keith (2004), que adotam a curva de Alexander et al. (1998), utilizando como parâmetro para RCF o crescimento fetal abaixo do percentil 10. O estudo de Alexander et al. (1998) é representativo de população de gêmeos nos Estados Unidos e dispõe de um número significativo de gestações gemelares para classificação dos diferentes percentis.

Quando avaliamos os grupos concordantes e discordantes, quanto ao peso, com pelo menos um feto abaixo do percentil 10 da curva de Alexander et al., 1998, observamos diferença significativa em relação à média da IG do parto, média de peso ao nascimento e tempo de internação. Apesar de não identificarmos diferença na frequência das complicações neonatais nos dois grupos, o tempo de internação mais longo pode dever-se a intercorrências neonatais de baixo risco que não foram objetos do nosso estudo, mas com potencial para aumentar o período de cuidados neonatais, sendo exemplos: icterícia e taquipnéia transitória do recém-nascido.

Na avaliação dos grupos concordantes e discordantes quanto ao peso, com os dois gêmeos entre os percentis 10 e 90, não observamos diferença estatística com relação às variáveis de morbidade neonatal pesquisadas, indicando que o principal fator associado com a morbidade, na discordância de peso, é a RCF do menor feto, corroborando Amaru et al., 2004.

Quando o padrão de crescimento de ambos os fetos está inserido dentro da normalidade, as eventuais discrepâncias de crescimento entre eles não são importantes na evolução do período neonatal.

Sobre a comparação entre os recém-nascidos maior e menor das gestações gemelares discordantes, no menor recém-nascido, observamos presença de 75% de RCF. Nesses RNs, houve frequência significativamente maior de Índice de Apgar de 1º minuto menor que 7. Não foram observadas diferenças em relação aos eventos de morbidade entre os RNs discordantes,

provavelmente pela elevada média de idade gestacional encontrada inclusive nesse grupo.

Em nosso estudo, não observamos diferença significativa em nenhum dos grupos em relação à mortalidade. Na população descrita, 18 gestações apresentaram parto antes de 32 semanas (11,9%). Dos 13 casos de óbitos neonatais relatados, 10 estavam associados a essa faixa de idade gestacional (76,9%).

O atendimento das gestações gemelares não pode negligenciar as particularidades específicas dessa entidade, nem as pertinentes à formação e desenvolvimento de cada feto. Na gemelaridade, fatores como a corionicidade, STFF e hiperdistensão uterina precoce promovem o aumento da morbidade e mortalidade neonatais. As intercorrências específicas de cada gêmeo, como a presença de MF, RCF e alterações da vitalidade fetal, devem ser avaliadas isoladamente. A decisão da manutenção da gestação ou a sua interrupção depende do adequado conhecimento das variáveis citadas acima, meios eficientes de avaliação da morfologia, crescimento e vitalidade fetais e manejo atento no pré-natal.

Conclusões

O presente estudo, acerca de gestações gemelares, concluiu que:

- 1 – o exame ultra-sonográfico prediz satisfatoriamente a discordância de peso entre os gêmeos ao nascimento, principalmente se realizado até sete dias antes do parto;
- 2 – em relação à morbidade e à mortalidade neonatais, as gestações gemelares de crescimento discordante:
 - a) apresentavam 75% dos menores recém-nascidos pequenos para a idade gestacional;
 - b) apresentavam maior média de tempo de internação;
 - c) não apresentavam diferença significativa em relação à corionicidade;
 - d) nas gestações com pelo menos um recém-nascido com peso inferior ao percentil 10, houve menor média de peso, menor idade gestacional ao nascimento e maior média de tempo de internação;
 - e) nas gestações com recém-nascidos com peso entre os percentis 10 a 90, não ocorreram diferenças em relação às gestações concordantes;

- f) os recém-nascidos menores apresentavam maior frequência de índice de Apgar de 1º minuto inferior a sete;
- g) não foi observada diferença significativa em relação à mortalidade em nenhum dos grupos estudados.

Anexos

Anexo 1 - Protocolo de atendimento ultra-sonográfico do Setor de Gestações Múltiplas do HCFMUSP

Exame ultra-sonográfico entre 6 – 9 semanas:

- avaliação da corionicidade:
 - dicoriônica, quando visibilizados dois sacos gestacionais distintos;
 - monocoriônica, quando presente apenas um saco gestacional;
- reconhecimento da vitalidade embrionária pela presença de batimentos cardíacos;
- reconhecimento do número de embriões;
- realização da biometria embrionária/fetal pela medida do comprimento crânio-nádegas (CCN).

Exame ultra-sonográfico entre 11 –14 semanas:

- avaliação da biometria fetal pela medida do CCN;
- identificação da corionicidade:
 - dicoriônica: presença de duas placentas separadas ou de massa placentária única, onde se observa o sinal de lambda;
 - monocoriônica: massa placentária única e membrana amniótica, inserindo-se, de forma abrupta, no córion ou mesmo ausência de membrana amniótica, entre os fetos, caracterizando a gestação gemelar monocoriônica e monoamniótica;
- medida da translucência nuchal;
- avaliação da morfologia pertinente ao período gestacional.

Exame ultra-sonográfico morfológico com 18 semanas

- nas gestações com acompanhamento a partir do segundo trimestre, a corionicidade ainda pode ser estabelecida em gestações dicoriônicas com massas placentárias separadas, massa placentária única com sexos diferentes ou ainda, se presente, o sinal do lambda;
- realização da biometria fetal: medidas do diâmetro biparietal, diâmetro occipitofrontal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur;
- avaliação do crescimento dos fetos;
- avaliação do líquido amniótico;
- avaliação morfológica dos fetos;
- avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino.

Seguimento ultra-sonográfico

Não apresentando alterações, as pacientes com gestações dicoriônicas retornaram a cada quatro semanas para avaliação do crescimento fetal e líquido amniótico. As de gestações monocoriônicas retornaram a cada 1-3 semanas, até a 26^a semana, para avaliar eventuais sinais da STFF. As pacientes que apresentaram alteração de crescimento de um ou de ambos os fetos retornaram a cada 2 semanas para controle materno-fetal.

Anexo 2: Tabela referente aos 13 casos de óbitos ocorridos durante permanência no berçário nas 151 gestações gemelares – HCFMUSP – 1998 a 2004.

Tabela 1 – Tabela referente aos 13 casos de óbitos (151 gestações gemelares) – HCFMUSP – 1998 a 2004

	peso	Apgar 5º	sexo	Colo < 20	Δ	IG	TI	Interc. gestacionais	Interc. neonatais	COR
Caso 1 (F1)	690	7	masc	sim	9	26,0	4	TPP + corioamnionite clínica	DRG	MC
Caso 2 (F2)	630	2	masc	sim	9	26,0	2	idem	DRG	MC
Caso 3	700	0	masc	-	13	26,0	0	BR + TPP	DRG	DC
Caso 4	800	8	masc	-	13	26,0	14	idem	DRG	DC
Caso 5 (F1)	920	7	masc	-	6	26,4	8	BR + TPP	DRG	DC
Caso 6 (F2)	970	8	masc	-	6	26,4	19	idem	DRG	DC
Caso 7	870	9	masc	-	10	28,0	7	BR + corioamnionite clínica	DRG	MC
Caso 8	990	7	masc	não	16	29,6	8	TPP + DHEG	IG	DC
Caso 9	750	9	fem	-	28	29,6	13	LES + HAC + nefrite + doppler alterado	IG	DC
Caso 10	740	9	fem	não	52	30,3	0	Hemoglobinopatia + DHEG + RCF + doppler alterado	DRG	DC
Caso 11	1380	0	masc	não	15	33,0	0	DPP		DC
Caso 12	2660	0	masc	não	11	37,0	0	Ins. mitral materna + DHEG		MC
Caso 13	1240	7	masc	-	23	32,6	33	BR + TPP	IG	MC

Anexo 3: Tabelas referentes à paridade, número de abortamentos, corionicidade, exames ultra-sonográficos, sexo do recém-nascido e intercorrências maternas, entre gestações gemelares concordantes e discordantes quanto ao peso de nascimento

Tabela 2 - Distribuição da paridade nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso (151 gestações gemelares) - HCMUSP - 1998 a 2004

Paridade	concordante	discordante	total
1	30 (27%)	13 (32,5%)	43
2	32 (28,8%)	12 (30%)	44
3	29 (26,2%)	6 (15%)	35
4	12 (10,8%)	6 (15%)	18
5	6 (5,4%)	3 (7,5%)	9
6	1 (0,9%)	0	1
7	1 (0,9%)	0	1

NOTA: p = 0,76, Teste exato de Fisher.

Tabela 3 - Distribuição do número de abortamentos nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso (151 gestações gemelares) - HCMUSP - 1998 a 2004

Número de abortamentos	concordantes	discordantes	total
0	83 (74,8%)	33 (82,5%)	116
1	21 (18,9%)	4 (10%)	25
2	6 (5,4%)	1 (2,5%)	7
3	0	2 (5%)	2
4	1 (0,9%)	0	1

NOTA: p = 0,11, Teste exato de Fisher

Tabela 4 - Distribuição da corionicidade nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso (151 gestações gemelares) - HCMUSP – 1998 a 2004

Corionicidade	concordantes	discordantes	Total
MC	86 (77,5%)	28 (70%)	114
DC	25 (22,5%)	12 (30%)	37
Total	111	40	151

NOTA: p = 0,34, Teste exato de Fisher.

Tabela 5 - Descrição das variáveis número de exames ultra-sonográficos, sexo do recém-nascido e intercorrências maternas nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso (151 gestações gemelares) - HCFMUSP - 1998 a 2004

Variáveis	concordantes	discordantes	p
Média da USG	5 (DP 2,5)	5,4 (DP 2,80)	0,43**
Sexo feminino	116 (52,2)%	46 (57,5%)	0,42*
DM/DG	8 (7,2%)	2 (5%)	1,00***
Colagenose	1 (0,9%)	1 (2,5%)	0,46***
Cardiopatias	5 (4,5%)	2 (5%)	1,00***
HAS/DHEG	18 (16,2%)	8 (20%)	0,58*

NOTA: * Teste do qui-quadrado

** Teste de Mann-Whitney

*** Teste exato de Fisher

Anexo 4: Tabelas referentes à paridade, número de abortamentos, corionicidade, exames ultra-sonográficos, sexo dos recém-nascidos e intercorrências maternas, entre gestações gemelares concordantes e discordantes, quanto ao peso ao nascimento com pelo menos um recém-nascido abaixo do percentil 10, pela curva de Alexander et al., 1998

Tabela 6 - Distribuição da paridade nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, com um recém-nascido abaixo do percentil 10 pela curva de Alexander et al., 1998 (49 gestações gemelares) - HCMUSP – 1998 a 2004

Paridade	concordante	discordante	total
1	7 (36,8%)	9 (30%)	16
2	7 (36,8%)	11 (36,6%)	18
3	3 (15,8%)	5 (16,7%)	8
4	0	3 (10%)	3
5	2 (10,6%)	2 (6,7%)	4

NOTA: p = 0,77, Teste exato de Fisher.

Tabela 7 - Distribuição do número de abortamentos nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, com um recém-nascido abaixo do percentil 10 pela curva de Alexander et al. 1998 (49 gestações gemelares) – HCMUSP – 1998 a 2004

Número de abortamentos	concordantes	discordantes	total
0	15 (78,9%)	25 (83,3%)	40
1	4 (21,1%)	2 (6,7%)	6
2	0	1 (3,3%)	1
3	0	2 (6,7%)	2

NOTA: p = 0,30, Teste exato de Fisher

Tabela 8 - Distribuição da corionicidade nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, com um recém-nascido abaixo do percentil 10 pela curva de Alexander et al., 1998 (49 gestações gemelares) – HCMUSP – 1998 a 2004

Corionicidade	concordantes	discordantes	Total
MC	4 (21%)	11 (36,7%)	34
DC	15 (79%)	19 (63,3%)	15
Total	19	30	49

NOTA: p = 0,24, Teste de qui-quadrado.

Tabela 9 - Descrição das variáveis número de exames ultra-sonográficos, sexo do recém-nascido e intercorrências maternas nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, com um recém-nascido abaixo do percentil 10 pela curva de Alexander et al., 1998 (49 gestações gemelares) - HCFMUSP - 1998 a 2004

Variáveis	concordantes	discordantes	p
Média da USG	3,9 (DP 2,5)	5,4 (DP 2,9)	0,07**
Sexo feminino	20 (52,6%)	39 (65%)	0,22*
DM/DG	0	2 (6,7%)	0,51***
Colagenose	0	1 (3,3%)	1,00***
Cardiopatias	1 (5,3%)	1 (3,3%)	1,00***
HAS/DHEG	5 (26,3%)	4 (13,3%)	0,28***

NOTA:* Teste do qui-quadrado

** Teste de Mann-Whitney

*** Teste exato de Fisher

Anexo 5: Tabelas referentes à paridade, número de abortamentos, corionicidade, exames ultra-sonográficos, sexo dos recém-nascidos e intercorrências maternas, entre gestações gemelares concordantes e discordantes, quanto ao peso de nascimento em recém-nascidos com crescimento entre os percentis 10 e 90 pela curva de Alexander et al., 1998

Tabela 10 - Distribuição da paridade nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, em recém-nascidos com crescimento entre os percentis 10 e 90 pela curva de Alexander et al., 1998 (102 gestações gemelares) - HCFMUSP - 1998 a 2004

Paridade	concordante	discordante	total
1	23 (25%)	4 (40%)	27
2	25 (27,2%)	1 (10%)	26
3	26 (28,3%)	1 (10%)	27
4	12 (13%)	3 (30%)	15
5	4 (4,3%)	1 (10%)	5
6	1 (1,1%)	0	1
7	1 (1,1%)	0	1

NOTA: p = 0,32; Teste exato de Fisher.

Tabela 11 - Distribuição do número de abortamentos nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, em recém-nascidos com crescimento entre os percentis 10 e 90 pela curva de Alexander et al., 1998 (102 gestações gemelares) - HCMUSP - 1998 a 2004

Número de abortamentos	concordantes	discordantes	total
0	68 (73,9%)	8/ 80%	76
1	17 (18,5%)	2/ 20%	19
2	6 (6,5%)	0	6
3	1 (1,1%)	0	1

NOTA: p = 1,00; Teste exato de Fisher

Tabela 12 - Distribuição da corionicidade nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, em recém-nascidos com crescimento entre os percentis 10 e 90 pela curva de Alexander et al., 1998 (102 gestações gemelares) - HCMUSP - 1998 a 2004

Corionicidade	concordantes	discordantes	Total
MC	21 (22,8%)	1 (10%)	22
DC	71 (77,2%)	9 (90%)	80
Total	92	10	102

NOTA: p = 0,68, Teste exato de Fisher.

Tabela 13 - Descrição das variáveis número de exames ultra-sonográficos, sexo do recém-nascido e intercorrências maternas nas gestações concordantes e discordantes quanto ao peso, com recém-nascidos com crescimento entre os percentis 10 e 90 pela curva de Alexander et al., 1998 (102 gestações gemelares) - HCMUSP - 1998 a 2004

Variáveis	concordantes	discordantes	p
Média da USG	5,2 (DP 2,4)	5,2 (DP 2,6)	0,99**
Sexo feminino	96 (52,2%)	7 (35%)	0,14*
DM/DG	8 (8,7%)	0	1,00***
Colagenose	1 (1,1%)	0	1,00***
Cardiopatias	4 (4,3%)	1 (10%)	0,41***
HAS/DHEG	13 (14,1%)	4 (40%)	0,06***

NOTA: *Teste do qui-quadrado

** Teste de Mann-Whitney

*** Teste exato de Fisher

Anexo 6 - Protocolo de gestações gemelares com fetos de crescimento discordantes

Número do Protocolo: _____.

Nome: _____.

Registro HC: _____ Idade materna: _____.

DUM: __/__/__.

Corionicidade: _____.

Confirmado: () USG,
() anatomopatológico.Dicoriônicas: () placentas separadas,
() placentas fusionadas.

USG de I trimestre: Data __/__/__.

IGO no primeiro exame _____.

Peso fetal na última USG:

Feto 1: _____ Feto 2: _____.

Peso ao Nascimento:

Feto 1: _____ Feto 2: _____.

Percentual de discordância de peso: _____.

IGO no diagnóstico de discordância: _____.

IGO no início do acompanhamento neste serviço: _____.

Dados Ultra-sonográficos e Vitalidade Fetal:

	Data: __/__/__		Data: __/__/__		Data: __/__/__	
	Feto 1	Feto 2	Feto 1	Feto 2	Feto 1	Feto 2
DBP						
CC						
CA						
Fêmur						
Peso						
IGO						
Sexo						
Maior bolsão						
UMB A/B						
Placenta grau e espessura						
UD A/B						
UE A/B						
Incisura						

Dados Pós-natais

Data do Nascimento: __/__/__.

Via de Parto:_____.

	Feto 1	Feto 2
Peso		
Discrepância de Peso		
Sexo		
APGAR		
IGP/IGO		
Tempo de Internação		

Intercorrências:

Feto

1:_____.

Feto

2:_____.

Anexo 7

DIRETORIA CLÍNICA
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

O Presidente da 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, **APROVOU**, *ad referendum*, o Protocolo de Pesquisa nº 168/04 - intitulado "Estudo das Gestações Gemelares com Fetos de Crescimento Discordantes", apresentado pelo DEPARTAMENTO DE OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA.

Pesquisador(a) Responsável: DRA. MARIA DE LOURDES BRIZOT

Pesquisador(a) Executante: DRA. RITA DE CÁSSIA ALAM MACHADO

CAPPesq, 06 de Maio de 2004.

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

OBSERVAÇÃO: 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")

Anexo 8

FACULDADE DE MEDICINA
da Universidade de São Paulo

Departamento de Pediatria

Ofício CONDEP/258

São Paulo, 30 de junho de 2004

Prezado(a) Dr(a) Prof.

Informamos que os dados dos recém-nascidos necessários ao trabalho solicitado no ofício anexo estão à disposição.

Atenciosamente,

Prof. Flávio Adolfo Costa Vaz

Presidente do Conselho Diretor do Instituto da Criança – HC-FMUSP
Chefe do Departamento de Pediatria da FMUSP

Exmo(a). Sr(a).

Dra. Rita de Cássia Alam Machado

Pós-graduanda – Área de Obstetrícia e Ginecologia

Dra. Maria de Lourdes Brizot

Orientadora – Área de Obstetrícia e Ginecologia

Prof. Dr. Marcelo Zugaib

Professor Titular de Obstetrícia – DOG/FMUSP

c/c Profa. Dra. Cléa Rodrigues Leone

U:OJ25804

Referências

Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190: 156-63.

Alexander GR, Michael K, Martin J, Papiernick E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol.* 1998; 41:115-25.

Alexander GR, Salihu HM. Perinatal outcomes of singleton and multiple births in the United States, 1995-98. In: Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005. p.3-10.

Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, Lapinski RH, Gaddipati S. Is discordant growth in twins a independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol.* 2004; 103:71-5.

Ananth CV, Vintzileos AM, Schen-Schwarz S, Smulian JC, Lai Y. Standars of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol.* 1998; 91:917-24.

Babson SG, Phillips DS. Growth and development of twins dissimilar in size at birth. *N Engl J Med.* 1973;289:937-40.

Bessis R, Papiernick E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. *Prog Clin Biol Res.* 1981;69A:183-7.

Blickstein I. Definition of multiple pregnancy. In: Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005a. p.85-6.

Blickstein I, Goldman RD, Mazkereth R. Risk for one or two very low birth weight twins: a population study. *Obstet Gynecol.* 2000;96:400-2.

Blickstein I. Intrauterine growth. In: Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome*. 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005b. p.503-13.

Blickstein I, Keith L. Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:170-4.

Blickstein I, Lancet M. The Growth Discordant Twin. *Obstet Gynecol Surv.* 1988;43:509-15.

Blickstein I, Shoham-Schwartz Z, Lancet M. Growth discordancy in appropriate for gestational age, term twins. *Obstet Gynecol.* 1988;72:582-4.

Blumrosen E, Goldman RD, Blickstein I. Growth discordance and the effect of a male twin on birth weight of its female co-twin: a population-based study. *J Perinatal Med.* 2002; 30:510-3.

Brannum AM, Schoendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol.* 2003;101:570-4.

Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores de mortalidade. Taxa de mortalidade neonatal precoce. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.

Brizot ML, Fujita MM, Reis NSVD, Neto JDB, Schultz R, Miyadahira S, Zugaib M. Malformações fetais em gestação múltipla. *RBGO.* 2000;22:511-7.

Bronsteen R, Goyert G, Bottoms S. Classification of twins and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol.* 1989;74:98-101.

Campbell S, Newman GB. Growth of the fetal biparietal diameter during normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1971;78:513-9.

Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *BJOG*. 1977;84:165-74.

Caravello JW, Chauhan SP, Morrison JC, Magann EF, Martin JN, Devoe LD. Sonographic examination does not predict twin growth discordance accurately. *Obstet Gynecol*. 1997;89:529-33.

Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 150: 245-9.

Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 150: 250-4.

Charlemaine C, Duyme M, Ville Y, Aurengo A, Tremblay R, Frydman R, Pons J. Fetal biometric parameters, twin type and birth weight difference A longitudinal study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93:27-32.

Cheung VYT, Bocking AD, Dasilva OP. Preterm discordant twins: What birth weight difference is significant? *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 172:955-9.

Cohen SB, Dulitzky M, Lipitz S, Mashiach S, Schiff E. New birth weight nomograms for twin gestation on the basis of accurate gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1101-4.

Colleto GMDD. Twinning rate trend in a population sample from the city of São Paulo, Brazil. *Genet Mol Biol*. 2003;26:245-8.

Cooperstock MS, Tummaru R, Bakewell J, Schramm W. Twin birth weight discordance and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:63-7.

Dashe JS, McIntere DD, Santos-Ramos R, Leveno KJ. Impact of head-to-abdominal circumference asymmetry on outcomes in growth-discordant twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1082-7.

Demissie K, Ananth CV, Martin J, Hanley ML, MacDorman MF, Rhoads GG. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol.* 2002;100:474-80.

Divers WA, Hemsell DL. The use of ultrasound in multiple gestations. *Obstet Gynecol.* 1978;53:500-4.

Dorros G. The prenatal diagnosis of intrauterine growth retardation in one fetus of a twin gestation. *Obstet Gynecol.* 1975;48:46-8.

Erkkola R, Ala-Mello S, Piironen O, Kero P, Sillanäa M. Growth discordancy in twin pregnancies: a risk factor not detected by measurements of biparietal diameter. *Obstet Gynecol.* 1985; 66:203-6.

Ferrazzani S, Merol A, De Carolis S, Carducci B, Paradisi G, Caruso A. Birth weight in pré-eclaptic and normotensive twin pregnancies: a analysis of discordance and growth restriction. *Human Reproduction.* 2000; 15:210-7.

Finberg HJ. The "twin peak" sign. *J Ultrasound Med.* 1992;11:571-7.

Fraser D, Picard R, Picard E, Leiberman JR. Birth weight discordance, intrauterine growth retardation and perinatal outcome in twins. *J Reprod Med.* 1994; 39:504-8.

Fujita MM. Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal em gestações gemelares (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;1998.

Gernt PR, Mauldin JG, Newman RB, Durkalski VL. Sonographic prediction of twin birth weight discordance. *Obstet Gynecol.* 2001;97:53-6.

Glinianaia SV, Rankin J, Renwick M. Time trends in twin perinatal mortality in northern England, 1982-94. *Twin Research.* 1998;1: 189-95.

Goldstein SR, Snyder JR, Watson C, Danon M. Very early pregnancy detection with endovaginal ultrasound. *Obstet Gynecol.* 1988;72:200-4.

Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements – A prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:333-7.

Hollier LM, Mcintire DD, Leveno KJ. Outcome of twin pregnancies according to intrapair birth weight differences. *Obstet Gynecol.* 1999;94:1006-10.

Kalish RB, Chasen ST, Gupta M, Sharma G, Perni SC, Chervenak FA. First trimester prediction of growth discordance in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:706-9.

Kalish RB, Chervenak FA. The optimum route of delivery. In: Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005. p.660-7.

Keith LG, Karoshi M. Postpartum Zygosity Determination. In: Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005. p.776-83.

Lewi L, Schoubroeck DV, Gratacos E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Current Opinion in Obstet. and Gynecol.* 2003; 1:177–94.

Loos RJF, Derom C, Derom R, Vlietinck R. Birthweight in liveborn twins: the influence of the umbilical cord insertion and fusion of placentas. *Br J Obstet Gynaecol.* 2001;108:943-8.

Loos RJF, Derom C, Eeckels R, Derom R, Vlietinck R. Length of gestation and birthweight in dizygotic twins. *Lancet.* 2001;358:560-1.

Machin GA. Advanced placental examination of twins and higher-order multiple pregnancies. In: Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005. p.179-92.

Macleane M, Mathers A, Walker JJ, Cameron AD, Howat R. The ultrasonic assessment of discordant growth in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2:30-4.

Marques EM, Rudge MVC. Resultados perinatais em gêmeos com pesos discordantes ao nascer. *RBGO.* 2002;24:389-94.

Min SAM, Luke BS, Gillespie B, Min LBBA, Newman RB, Mauldin JG, Witter FR, Salman FA, O'Sullivan MJ. Birth weight references for twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1250-7.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Sharma S. 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;170:824-9.

Moore KL. *Embriologia clínica.* Rio de Janeiro: Guanabara;1990. p.84-104.

O'Brien WF, Knuppel RA, Scerbo JC, Rattan PK. Birth weight in twins: An analysis of discordancy and growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1986; 67:483-6.

Redman ME, Blackwell MD, Refuerzo JS, Kruger M, Naccasha N, Hassan SS, Berry SM. The ninety-fifth percentile for growth discordance predicts complication of twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:667-71.

Reece EA, Yarkoni S, Abdalla M, Gabrielle S, Holford T, O'Connor TZ, Bargar M, Hobbins JC. A prospective longitudinal study of growth in twin gestations compared with growth in singleton pregnancies – The fetal limbs. *J Ultrasound Med.* 1991a;10:445-50.

Reece EA, Yarkoni S, Abdalla M, Gabrielle S, Holford T, O'Connor TZ, Hobbins JC. A prospective longitudinal study of growth in twin gestations compared with growth in singleton pregnancies – The fetal head. *J Ultrasound Med.* 1991b;10:439-43.

Russel RB, Petrini JR, Damus K, Mattison DR, Schwartz RH. The changing epidemiology of multiple births in The United States. *Obstet Gynecol.* 2003;101:129-35.

Secher NJ, Kaern J, Hansen PK. Intrauterine growth in twin pregnancies: prediction of fetal growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1985;66: 63-8.

Segre CAM, Dal Colletto GM, Rielli ST. Intrauterine Growth curves of twins: effects of socioeconomic level. *Einstein.* 2005;3:5-8.

Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, VanDorsten JP, Landon M, Miodovnik M, Paul R, Meis P, Thurnau G, Dombrowski M, Roberts J, McNellis D. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:938 –42.

Singh R, Doshi S, Sutija VG, Shah B, Sidhu S, Vezmar M, Glass L, Gudavalli M. The effects of birth weight discordance and prematurity on twin neonatal outcome. *J Perinat Med*. 2003;31:105-10.

Smith APM, Ong S, Smith NCS, Campbell D. A prospective longitudinal study of growth velocity in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18:485-7.

Soorana SR, Ward S, Bajoria R. Fetal leptin influences birth weight in twins with discordant growth. *Pediatr Res*. 2001;49:667-72.

Tan H, Wen SW, Mark W, Fung KFK, Demissie K, Rhoads GG. The association between fetal sex and preterm birth in twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2004;103:327-32.

Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Diagnosis of chorionicity and amniocity. In: Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome*. 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005. p.291-307.

Watson L, Stanley F. Twins, triplets and cerebral palsy births in Western Australia in the 1980s. *BMJ*. 1993;307:47-54.

Westwood M, Gibson JM, Soorana SR, Ward S, Neilson JP, Bajoria R. Genes or placenta as modulator of fetal growth: evidence from the insulin-like growth factor axis in twins with discordant growth. *Mol Hum Reprod*. 2001;7:387-95.

Umstad MP, Lancaster PAL. Multiple births in Australia. In: Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome*. 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005. p.26-32.

Van Os J, Wichers M, Danckaerts M, Van Geste S, Derom C, Vlietinck R. A prospective twin study of birth weight discordance and child problem behavior. *Biol Psychiatry*. 2001;50:593-9.

Victoria A, Mora G, Arias, F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol*. 2001;97:310-5.