



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**DANIELLY SCARANELLO NUNES SANTANA**

**MORBIDADE MATERNA GRAVE E COMPLICAÇÕES PERINATAIS  
ASSOCIADAS À GESTAÇÃO MÚLTIPLA**

*SEVERE MATERNAL MORBIDITY AND PERINATAL COMPLICATIONS  
ASSOCIATED WITH MULTIPLE PREGNANCY*

CAMPINAS

2017

**DANIELLY SCARANELLO NUNES SANTANA**

**MORBIDADE MATERNA GRAVE E COMPLICAÇÕES PERINATAIS  
ASSOCIADAS À GESTAÇÃO MÚLTIPLA**

*SEVERE MATERNAL MORBIDITY AND PERINATAL COMPLICATIONS  
ASSOCIATED WITH MULTIPLE PREGNANCY*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade  
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a  
obtenção do título de doutora em Ciências da Saúde, área de  
concentração em Saúde Materna e Perinatal.

*Thesis presented to the Graduate Program of Obstetrics and  
Gynecology from the School of Medical Sciences of the University of  
Campinas as part of the requirements needed for obtaining the PhD  
degree on Health Sciences, concentration area on Maternal and  
Perinatal Health.*

ORIENTADOR: JOSÉ GUILHERME CECATTI

COORIENTADOR: FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE  
DEFENDIDA PELA ALUNA DANIELLY SCARANELLO NUNES SANTANA,  
E ORIENTADA PELO PROF. DR. JOSE GUILHERME CECATTI

CAMPINAS

2017

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1285-8445>

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Santana, Danielly Scaranello Nunes, 1982-  
Sa59m Morbidade materna grave e complicações perinatais associadas à  
gestação múltipla / Danielly Scaranello Nunes Santana. – Campinas, SP :  
[s.n.], 2017.

Orientador: José Guilherme Cecatti.

Coorientador: Fernanda Garanhani de Castro Surita.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de  
Ciências Médicas.

1. Gravidez de gêmeos. 2. Near miss. 3. Mortalidade materna. 4.  
Mortalidade perinatal. 5. Saúde da mulher. I. Cecatti, José Guilherme, 1957-. II.  
Surita, Fernanda Garanhani de Castro, 1964-. III. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

#### Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Severe maternal morbidity and perinatal complications associated  
with multiple pregnancy

**Palavras-chave em inglês:**

Twin pregnancy

Maternal near miss

Maternal mortality

Perinatal mortality

Woman's health

**Área de concentração:** Saúde Materna e Perinatal

**Titulação:** Doutora em Ciências da Saúde

**Banca examinadora:**

José Guilherme Cecatti [Orientador]

Rodolfo de Carvalho Pacagnella

João Luiz de Carvalho Pinto e Silva

Adolfo Wenjaw Liao

Marilza Vieira Cunha Rudge

**Data de defesa:** 23-06-2017

**Programa de Pós-Graduação:** Tocoginecologia

---

# **BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**

**DANIELLY SCARANELLO NUNES SANTANA**

---

**ORIENTADOR: JOSÉ GUILHERME CECATTI**

**COORIENTADOR: FERNANDA GARANHANI DE CASTRO SURITA**

---

## **MEMBROS:**

- 1. PROF. DR. JOSÉ GUILHERME CECATTI**
  - 2. PROF. DR. RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA**
  - 3. PROF. DR. JOÃO LUIZ DE CARVALHO PINTO E SILVA**
  - 4. PROF. DR. ADOLFO WENJAW LIAO**
  - 5. PROFA. DRA. MARILZA VIEIRA CUNHA RUDGE**
- 

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

**Data: 23/06/2017**

---

## DEDICATÓRIA

Cristian, Rafael e Mateus, minha razão de viver.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus. Graças a Ele posso cuidar das pessoas mesmo quando parece impossível, tenho forças para enfrentar as dificuldades e superar os obstáculos, tenho sabedoria e discernimento; Nele eu posso confiar meus passos.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram nas minhas decisões profissionais, sendo bons conselheiros, ensinaram-me a ser uma pessoa honesta e determinada, saibam que vocês são meus exemplos. Amo vocês.

Meu companheiro, meu amigo, meu amor, Cristian. Através de você pude conhecer muitas formas de amar, você é a minha Paz, meu ajudador, meu conselheiro. Você não mede esforços para me fazer feliz. Obrigada por fazer parte da minha vida.

Meus pequenos Rafael e Mateus, o amor por vocês não cabe no peito. Agradeço a Deus todos os dias a dádiva de ser mãe de vocês.

Professor José Guilherme Cecatti, agradeço a oportunidade, na verdade a segunda oportunidade. Há 7 anos o Sr. foi meu orientador de Mestrado, e a oportunidade do Doutorado, apesar de inesperada, foi especial porque nesses anos pudemos nos conhecer melhor e minha admiração pelo seu trabalho e sua honestidade só aumentaram. Parabenizar pela dedicação aos seus alunos.

## RESUMO

**Introdução:** A gestação gemelar ocorre em 2-4% dos nascimentos e está associada a complicações maternas e perinatais. Poucos estudos avaliaram a população de gemelares no Brasil, além disso muito se discute sobre as complicações perinatais associadas à gestação gemelar, mas pouco se sabe sobre sua relação com a morbidade materna grave (MMG) e *near miss* neonatal (NMN). **Objetivos:** avaliar as características da gestação gemelar no Brasil no banco de dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC); avaliar comparativamente a gestação gemelar à gestação simples em relação à MMG e morte materna (MM) nos bancos de dados do *WHO Multicountry Survey on Maternal e Neonatal Health* (WHOMCS) e na Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave (RNVMMG); e avaliar os resultados perinatais nos bancos de dados do WHOMCS, da RNVMMG e do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil (EMIP). **Métodos:** Foram realizadas uma revisão da literatura e cinco análises secundárias. Do banco de dados do WHOMCS, estudo de corte transversal multicêntrico implementado em 359 instituições de 29 países, surgiram duas análises: a primeira avaliando MMG e seus indicadores de saúde recomendados pela OMS, critérios diagnósticos utilizados na identificação dos casos de condições potencialmente ameaçadoras da vida (CPAV) e *near miss* materno (NMM) e análise multivariada para identificar fatores independentemente associados à MMG para as gestações gemelares; e a segunda avaliando os resultados perinatais das gestações gemelares e fatores independentemente associados aos resultados adversos. Na terceira análise, da RNVMMG, estudo de corte transversal multicêntrico implementado em 27 instituições no Brasil, avaliou-se a MMG e seus indicadores de saúde, os critérios diagnósticos utilizados na identificação das CPAV e do NMM, e os resultados perinatais nas

gestações gemelares. A quarta análise, do EMIP, estudo de corte transversal multicêntrico implementado em 20 instituições brasileiras, avaliou dentre os nascimentos prematuros as causas da prematuridade e resultados perinatais para a gestação gemelar. A quinta análise, do SINASC, avaliou as características e resultados perinatais da gestação gemelar no Brasil. **Resultados:** No WHOMCS, entre as 4.756 gestações gemelares, as complicações hemorragia pós-parto e hipertensão crônica estiveram mais associadas à MMG, a gestação gemelar não foi identificada como fator independente associado à MMG e apresentou piores resultados perinatais, principalmente para o segundo gemelar. Na RNVMMG, em 267 gestações gemelares, identificaram-se os critérios de manejo como mais utilizados na identificação do NMM, os resultados perinatais foram piores para os gemelares, especialmente para o segundo gemelar, com maior risco de NMN. No EMIP a principal causa de nascimento prematuro gemelar foi o trabalho de parto pré-termo espontâneo, com piores resultados perinatais que na gestação simples. No SINASC, no período de 2011-2014, a gemelaridade ocorreu em 1,12% das gestações brasileiras, com maior prevalência em regiões com maior IDH, a prematuridade e o baixo peso foram as complicações perinatais mais importantes e o Apgar de 5º minuto <7 associou-se à inadequação do pré-natal, prematuridade extrema, parto vaginal e combinado e com cesárea intraparto. **Conclusão:** Na análise dos diversos bancos de dados avaliados, a gestação gemelar associou-se à MMG e MM e a piores resultados perinatais, especialmente para o segundo gemelar.

**Palavras chave:** Gravidez de Gêmeos, Near Miss Materno, Mortalidade Materna, Mortalidade Perinatal, Saúde da Mulher, Saúde Pública.



## ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of twin pregnancy is 2-4% of births and is associated with maternal and perinatal complications. Twin pregnancies are poorly studied in Brazil, although it is recognized that perinatal complications are common, however the association between twin pregnancy and severe maternal morbidity (SMM) and neonatal near miss (NNM) are not known at all. **Objectives:** to evaluate the characteristics of twin pregnancy in Brazil in the database of the national birth registry (SINASC); to compare twin with single pregnancy regarding SMM and maternal death (MD) in the databases of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Neonatal Health (WHOMCS) and the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity (BNSSMM); and to assess perinatal outcomes in the databases of WHOMCS, BNSSMM and the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). **Methods:** One literature review and five ancillary analyzes were performed. From the WHOMCS database, a multicenter cross-sectional study implemented in 359 institutions from 29 countries, two analyzes emerged: the first evaluating SMM and the health indicators as recommended by WHO, diagnostic criteria used to identify potentially life threatening conditions (PLTC) and maternal near miss (MNM) for twin pregnancies and a multivariate analysis to identify factors independently associated with SMM among twins; and the second evaluating perinatal outcomes of twin pregnancies and factors independently associated with adverse perinatal outcomes. The third analysis, from the BNSSMM, a cross-sectional study implemented in 27 referral institutions in Brazil, evaluated SMM and the health indicators, the diagnostic criteria used to identify PLTC and MNM, and perinatal outcomes in twin comparatively with single pregnancies. The fourth analysis of EMIP, a cross-sectional study implemented in 20 institutions in Brazil, evaluated the causes of preterm and perinatal

outcomes for twin pregnancies among preterm births. The fifth analysis, from SINASC, evaluated the characteristics of twin pregnancy in Brazil and their perinatal outcomes.

**Results:** In WHOMCS 4,756 twin pregnancies were evaluated; postpartum hemorrhage and chronic hypertension were associated with twin pregnancy that was not identified as an independent factor associated with SMM and presented worse perinatal outcomes, especially for the second twin. In the BNSSMM, in 267 twin pregnancies, the management criteria were identified as the most used for the identification of MNM; perinatal results were worse for the twins, especially for the second twin, with a higher risk of NNM. In the EMIP, the main cause of preterm birth among twins was spontaneous preterm labor, and worse perinatal outcomes were observed in this condition. In the SINASC, in the period 2011-2014, twin pregnancy occurred in 1.12% of pregnancies in Brazil, with higher prevalence in regions with higher HDI; preterm and low birthweight were the most important perinatal outcomes and 5 min Apgar score <7 was associated with inadequate prenatal care, extreme preterm, vaginal and combined delivery, and intrapartum cesarean section.

**Conclusion:** In the analysis of several databases evaluated, twin pregnancy was associated with SMM and MD and worse perinatal outcomes, especially for the second twin.

**Key words:** Twin pregnancy, Maternal Near Miss, Maternal Mortality, Perinatal Mortality, Women's Health, Public Health

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

*AcAPO: Acute Adverse Perinatal Outcomes*

*APO: Adverse Perinatal Outcomes*

*BNSSMM: Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity*

*BMI: Body Mass Index*

BPN: Baixo Peso ao Nascimento

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CPAV: Condições Potencialmente Ameaçadoras da Vida

DNV: Declaração de Nascido Vivo

EMIP: Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil

*FGR: Fetal Growth Restriction*

hGC: Gonadotrofina coriônica

*HDI: Human Development Index*

HLP: Hormônio Lactogênio Placentário

*ICU: Intensive Care Unit*

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano

*IH-MMR: Intrahospital Maternal Mortality Ratio*

IMC: Índice de Massa Corpórea

*LB: Livebirth*

*MD: Maternal Death*

*MI: Mortality Index*

MM: Morte Materna

MMG: Morbidade Materna Grave

*MMR: Maternal Mortality Ratio*

*MNM: Maternal Near Miss*

*MNMR: Maternal Near Miss Ratio*

*MSI: Maternal Severity Index*

*MSS: Maternal Severity Score*

NICU: Neonatal Intensive Care Unit

NMM: Near Miss Materno

NMN: Near Miss Neonatal

*NNM: Neonatal Near Miss*

NV: Nascido Vivo

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan Americana de Saúde

*OR: Odds Ratio*

*PAHO: Pan American Health Organization*

*PLTC: Potentially Life Threatening Condition*

*PROM: Premature Rupture of Membranes*

PR: Prevalence Ratio

*PTB: Preterm Birth*

RCF: Restrição de Crescimento Fetal

RMG: Resultado Materno Grave (NMM + MM)

RNVMMG: Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave

RP: Razão de Prevalência

RPM: Rotura Prematura das Membranas

SINASC: Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

*SMM: Severe Maternal Morbidity*

*SMMR: Severe Maternal Morbidity Ratio*

*SMO: Severe Maternal Outcome (MNM + MD)*

*SMOR: Severe Maternal Outcome Ratio*

SUS: Sistema Único de Saúde

TPPT: Trabalho de Parto Pré-Termo

TRA: Técnicas de Reprodução Assistida

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

*WHO: World Health Organization*

*WHOGS: WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health*

*WHOMCS: WHO Multicountry Survey on Maternal and Neonatal Health*

# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	15
Etiologia e epidemiologia da gestação gemelar.....	16
Gestação gemelar no Brasil .....	19
A importância dos registros vitais em condições raras como a gestação gemelar.....	21
Resultados perinatais da gestação gemelar .....	23
Morbidade materna associada à gestação gemelar .....	26
2. OBJETIVOS .....	35
Objetivo Geral .....	35
Objetivos Específicos .....	35
3. MÉTODOS .....	37
WHO Multicountry Survey on Maternal and Neonatal Health (WHOMCS).....	38
Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave (RNVMMG) .....	45
Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil (EMIP).....	49
Sistema de Informação sobre nascidos Vivos (SINASC).....	52
4. RESULTADOS .....	60
Artigo 1.....	61
Artigo 2.....	86
Artigo 3.....	98
Artigo 4.....	124
Artigo 5.....	146
Artigo 6.....	167
5. DISCUSSÃO GERAL .....	191
Prevalência e fatores de risco para gestação gemelar .....	191
Parto na gestação gemelar .....	193
Morbidade materna grave associada à gestação gemelar.....	196
Resultados perinatais associados à gestação gemelar .....	200
Particularidades da análise estatística das gestações gemelares .....	205
6. CONCLUSÕES .....	210
7. REFERÊNCIAS.....	215
8. ANEXOS.....	228
Anexo 1. Formulário de coleta de dados do WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health .....	228

Anexo 2. Aprovação do Comitê de Ética do WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health .....	230
Anexo 3. Ficha de coleta de dados da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave .....	231
Anexo 4: Aprovação do Comitê de Ética da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave .....	233
Anexo 5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil .....	235
Anexo 6. Formulário Eletrônico de Dados do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil.....	236
Anexo 7. Aprovação do Comitê de Ética do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil.....	244
Anexo 8. Declaração de Nascido Vivo-SINASC .....	246

## 1. INTRODUÇÃO

A gestação gemelar corresponde a 2-4% do total de nascimentos (1-6). As taxas de gestação gemelar espontânea são variáveis em todo o mundo e a prevalência varia desde abaixo de 8 gemelares por 1000 nascimentos no Leste, Sudeste e Sul Asiático, Índia e Oceania, de 9 a 16 por 1000 nascimentos nos Estados Unidos, Europa e América Latina, até 17 ou mais por 1000 nascimentos na África (7). As maiores taxas de gestações gemelares são encontradas na Nigéria e as menores no Japão (8). Essa diferença deve-se principalmente às gestações gemelares dizigóticas, visto que a prevalência das gestações monozigóticas é praticamente constante, variando de 3,5 a 4 por 1000 nascimentos (7,8).

A ocorrência de gestação gemelar vem sofrendo um aumento nos últimos 30 anos, principalmente em países de alta ou média renda, em decorrência do aumento da idade materna ao engravidar, declínio da fertilidade e aumento do uso de técnicas de reprodução assistida (2-4). Nos Estados Unidos, no final da década de 80, a taxa de gemelares era de 22 por 1000 nascidos vivos, um aumento de 22% na prevalência de gemelares em relação ao início dos anos 70 (8). O mesmo aumento observou-se na Inglaterra que em 2009 apresentou uma taxa de 16 a cada 1000 gestações, enquanto em 1980 era de 10 para 1000 (4).

Sabe-se que a gestação gemelar está associada a maiores riscos maternos e perinatais. A adaptação materna à gestação gemelar leva a diversas complicações. A morte materna (MM) associada à gestação gemelar é 2,5 vezes

maior do que na gestação única (4). E a taxa de mortalidade perinatal é duas a três vezes maior nos gemelares do que entre os recém-nascidos únicos, fato decorrente principalmente da prematuridade, restrição de crescimento fetal (RCF), baixo peso ao nascimento (BPN) e anóxia intraparto (9,10).

A morbidade e mortalidade maternas associadas à gestação gemelar não têm sido apropriadamente discutidas na literatura, isso porque existem poucos estudos sobre esse assunto, e os poucos estudos que existem têm limitações metodológicas devido principalmente a grupos de controle inadequados, avaliação inapropriada de resultados e pequeno número de casos (1-3,11). Se estudos sobre mortalidade e morbidade já são raros, mais raros ainda são os estudos que associam gestação gemelar com os novos conceitos de resultado materno grave (RMG) e *near miss* materno (NMM).

### **Etiologia e epidemiologia da gestação gemelar**

A gestação gemelar resulta da fecundação de dois óvulos por dois espermatozoides, gerando os gêmeos dizigóticos, ou da fecundação de um único óvulo que irá se dividir subsequentemente em duas estruturas similares, cada qual com a capacidade de desenvolver um indivíduo, gerando os gêmeos monozigóticos (6,12).

As gestações dizigóticas são a maioria e ocorrem espontaneamente devido ao aumento da concentração do hormônio folículo estimulante (FSH) na mulher (6). Assim, são fatores de risco para sua ocorrência: geografia (ocorrendo mais frequentemente em países com clima mais ameno) (6), etnia (raça negra) (8), multiparidade (6,8), idade materna avançada (hiperestimulação ovariana devido ao aumento das gonadotrofinas entre 35 e 39 anos) (5,6,8), baixa condição



socioeconômica (nutrição e hábitos podem modificar a concentração de gonadotrofinas) (8), uso de contraceptivos orais (aumenta o risco de ocorrência de gestação gemelar por curto período de tempo após a descontinuação do uso) (8), história familiar (7-15% da população tem gene dominante para gemelaridade) (6,8) e uso de técnicas de reprodução assistida (5,6,8).

As gestações monozigóticas ocorrem em 30% das gestações gemelares, sendo largamente determinadas por fatores genéticos; a fertilização *in vitro* aparece como fator de risco para a ocorrência das gestações monozigóticas porque os procedimentos embrionários podem gerar alteração da zona pelúcida (8,12-14). Ao contrário da gestação dizigótica que sempre será dicoriônica, a gestação monozigótica tem sua corionicidade determinada pelo momento em que ocorreu a divisão em duas massas celulares. Se a divisão ocorrer nas primeiras 72 horas após a fertilização, será dicoriônica e diamniótica; se a divisão acontecer entre o 4º e 8º dias, será monocoriônica e diamniótica; e se a divisão ocorrer após o 8º dia, será monocoriônica e monoamniótica (6,12). Cerca de 75% das gestações monozigóticas são monocoriônicas e, dentre as gestações monocoriônicas, aproximadamente 2% são monoamnióticas (13,15).

A corionicidade é avaliada através de exame de ultrassom realizado precocemente, até 15 semanas de gestação, ao se identificar a presença do sinal do Lambda, característico da gestação dicoriônica (12,16). A importância da identificação da corionicidade se deve à ocorrência de complicações mais frequentemente associadas à gestação monocoriônica. São complicações associadas à gestação gemelar: aborto (três vezes mais frequente), malformações congênitas e cromossomopatias (ocorre em 2% das gestações gemelares; as malformações menores têm uma incidência de 4%), peso

discordante, prematuridade e BPN, conseqüentemente com aumento da mortalidade perinatal e morbidade que é 3 a 10 vezes maior nas gestações monozigóticas em decorrência da corionicidade (13-16).

As gestações monocoriônicas associam-se a condições específicas. A síndrome de transfusão feto-fetal tem uma incidência de 15-25% em gestações monocoriônicas e corresponde à ocorrência de comunicação unidirecional de fluxo entre os fetos, através de anastomoses arteriovenosas profundas e anastomoses veno-venosas e arterio-arteriais superficiais, com repercussões para os dois fetos. Clinicamente manifesta-se por um gêmeo doador que apresenta restrição de crescimento grave, anemia e oligoâmnio, e um gêmeo receptor que apresenta sobrecarga circulatória com policitemia, complicações cardíacas, hidropisia e polidrâmnio. A perfusão arterial reversa é condição rara que ocorre em 1% das gestações monocoriônicas, e corresponde a um desenvolvimento discordante de um gêmeo acárdico que apresenta diversas malformações estruturais, conseqüentemente o gemelar doador desenvolve insuficiência cardíaca congestiva. A RCF seletiva ocorre em 5-10% das gestações gemelares e é diagnosticada através da diferença maior que 25% no peso dos fetos, associando-se a aumento da morbidade e da mortalidade perinatal. Quando ocorre a morte de um dos gêmeos, o risco de morte ou sequelas neurológicas para o outro feto é muito alto devido a anastomoses vasculares, necessitando de monitorização ultrassonográfica periódica. Uma condição específica das gestações monoamnióticas são os acidentes de cordão que ocorrem em 48 a 80% dos casos e associam-se a altas taxas de mortalidade perinatal (12,13,15).

## **Gestação gemelar no Brasil**

Poucos estudos avaliaram adequadamente a gestação gemelar no Brasil, provavelmente devido a dados poucos confiáveis em bancos de dados sobre nascimentos. Os poucos estudos existentes abordam locais específicos, não caracterizando a gestação gemelar no Brasil e em suas regiões.

O dado de prevalência mais antigo (1984-1996) foi identificado em um estudo com uma população pequena (116.699 partos), cujo objetivo principal não era avaliar a prevalência da gestação gemelar, mas sim a mortalidade perinatal nessa população comparada com a gestação simples. Nesse estudo realizou-se um levantamento dos nascimentos na maior maternidade de Campinas-SP, identificando-se uma prevalência de 1062 (0,9%) nascimentos gemelares (17). Outro estudo pequeno considerando 7.997 partos ocorridos no Hospital Israelita Albert Einstein em São Paulo, SP, no período de 1995-1998, identificou uma prevalência de 24,02 gemelares/1000 nascimentos, dos quais 19,51‰ eram gestações dizigóticas e 2,13‰ gestações trigemelares. Nesse estudo observou-se um aumento na prevalência das gestações dizigóticas (13,51‰ em 1995 para 28,98‰ em 1998), possivelmente devido à idade materna avançada, à multiparidade e à fertilização in vitro (18).

Utilizando o banco de dados do SINASC (Sistema de Informações de Nascidos Vivos), dois estudos foram publicados considerando populações de diferentes estados. O primeiro avaliou os nascimentos múltiplos em Porto Alegre, RS, no período de 1994 a 2005, numa população de 263.252 nascimentos, e a prevalência de gestação múltipla foi de 2,1%. Observou-se nos períodos estudados um aumento de 24,7% na taxa de natalidade dos gêmeos e de 150% em trigêmeos ou mais fetos. Ainda nesse estudo a gestação gemelar foi mais

frequente em mulheres com níveis mais elevados de escolaridade, idade avançada e partos ocorridos em hospitais privados, o que poderia sugerir maior uso de técnicas de reprodução assistida (19). O segundo estudo considerou os nascimentos na cidade de São Paulo, SP, no período de 2003-2014, identificando, em um total de 2.056.016 nascimentos, 24.589 (11,96‰ - 7,5‰ dizigóticos e 4,42‰ monozigóticos) nascimentos gemelares e 736 (0,36‰) trigemelares ou com mais fetos. Nesse estudo a maior idade materna apareceu como fator fortemente associado à gestação gemelar, principalmente as gestações dizigóticas, assim como outros fatores como o IMC (índice de massa corpórea) e poluição do ar (20).

No Brasil ainda existe o fato interessante de uma cidade que é chamada de “Cidade dos Gêmeos”. Trata-se de Candido Godoy, uma pequena cidade do Rio Grande do Sul, com aproximadamente 6.000 habitantes, e com altas taxas de nascimento gemelares, 2% entre 1994 e 2006. Ainda nessa cidade, no subdistrito de Linha de São Pedro, a taxa de nascimento gemelar chegou a 10% em 1994. Tal prevalência elevada gerou diversas suposições, algumas folclóricas, inclusive a de que estudos nazistas poderiam ter sido realizados nessa população por Joseph Mengele. Por isso essa população foi avaliada por dois estudos diferentes a fim de se identificar os motivos de tal elevada prevalência. Comprovou-se que a gemelaridade está fortemente associada a condições genéticas nessa população, mais especificamente a polimorfismos genéticos na via p53 responsável pela implantação do blastocisto e manutenção do embrião intra-útero (21,22).

### **A importância dos registros vitais em condições raras como a gestação gemelar**

A gestação gemelar como condição rara é uma das situações que devem ser consideradas nas avaliações das estatísticas vitais, que se referem aos registros contínuos dos nascimentos e óbitos em uma determinada população. São uma forma de vigilância nacional que permite a identificação de condições raras dificilmente identificadas em análises amostrais, porém facilmente identificadas em análises em âmbito nacional.

Os registros em saúde permitem a vigilância e investigação da mortalidade, auxiliando na criação de diversos indicadores populacionais como fertilidade e mortalidade; avaliando a participação das pessoas na vida econômica, social, política, segurança e sustentabilidade; o registro de nascimentos permite o reconhecimento do direito de identidade, nome, nacionalidade, direitos conexos, protegem contra trabalho, casamento e tráfico infantil, e a partir desse registro as pessoas são reconhecidas e contadas, ampliando-se a responsabilidade do governo e maximizando o acesso aos direitos humanos para as populações mais vulneráveis e marginalizadas; fornecem uma base para tomada de decisões políticas em saúde pública que envolvem também questões sociais e permitem o desenvolvimento de intervenções com melhor gestão financeira e cobertura universal da saúde (23,24,25).

Apesar de toda a importância, esse tipo de registro ainda é negligenciado (25). Estima-se que 1 em cada 3 crianças com idade  $\leq 5$  anos em todo o mundo não teve seu registro de nascimento, dois terços das mortes não tenha sido registrada ou contabilizada em registros vitais, e que mais da metade dos estados membros da Organização Mundial da Saúde (OMS) não tem dados sobre mortalidade ou tem dados de qualidade ruim, com pequeno valor em

política de saúde pública ou planejamento (26). Estes países utilizam técnicas indiretas de identificação desses eventos ou utilizam pesquisas por amostragem, porém nem sempre a amostra é suficiente para determinar eventos raros, e deve-se considerar que os indicadores não podem ser interpretados como parâmetros populacionais porque eles podem ter limitações com o desenho de amostragem (24,27).

Os dados obtidos em estatísticas vitais e bancos de dados populacionais permitem a criação dos chamados *e-Registries* (registros eletrônicos), sistemas de informação e tecnologias de armazenamento, análise e disseminação de informações de saúde. Esses sistemas vêm ganhando importância porque as agências de saúde global estão apoiando maneiras mais sustentáveis e seguras de obtenção e disseminação de informações em saúde. Na utilização de bancos de dados em papel, a disponibilidade e segurança dos dados não é a mesma que em bancos eletrônicos, o que causa uma subutilização e compartilhamento de informações sem privacidade e segurança. O objetivo dos *e-Registries* é unificar a informação desde a concepção até o pós-parto e dados dos recém-nascidos e crianças; essa coleta populacional tem menos vieses de informações e a validade dos dados é maior, além do que a avaliação de intervenções é melhor. Esses registros apresentam-se como uma oportunidade emergente para pesquisadores em saúde materna, porém países de média e baixa renda têm se mostrado ainda insuficientes na coleta, análise e notificação dos dados de saúde, resultando em dados incompletos e fragmentados (28,29).

Muitos países têm seus bancos de dados sobre nascimentos: na Noruega o *Medical Birth Registry of Norway* (MBRN), nos Estados Unidos o *National Center for Health Statistic*, e no Brasil o Departamento de Informática do Sistema Único

de Saúde (DATASUS) que abriga os dados do SINASC (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos), um registro de nascimento de toda a população brasileira implementado de forma gradual desde 1994, que visa reunir as informações epidemiológicas referentes aos nascimentos informados em todo território nacional e fornecer dados sobre natalidade para todos os níveis do sistema de saúde (30).

### **Resultados perinatais da gestação gemelar**

Diversas são as complicações perinatais associadas à gestação gemelar, porém o pior resultado esperado é a morte perinatal, definida como a soma dos óbitos fetais (morte intrauterina de qualquer produto após 22 semanas completas ou 500 g de peso) com as mortes de nascidos vivos nos primeiros sete dias após o nascimento. A gestação gemelar quando comparada à gestação simples aumenta em duas a três vezes o risco de ocorrência de morte perinatal, sendo o parto pré-termo e o BPN os fatores mais importantes na determinação desse resultado (7,9,31,32).

A prematuridade, definida como nascimento antes de 37 semanas completas de gestação, tem uma prevalência que varia de 5 a 18% nos diferentes países. O Brasil, a Índia, a China, a Nigéria e os Estados Unidos encontram-se entre os 10 países com maior número estimado de nascimentos prematuros (33-37). O nascimento prematuro ocorre em 51% das gestações gemelares e a prematuridade precoce (nascimento abaixo de 32 semanas) ocorre em 14% delas (4,10,38).

A prematuridade associa-se diretamente a aumento de risco de morte e morbidade neonatal. Dentre as principais causas estão o trabalho de parto prematuro, rotura prematura das membranas, condições maternas (hipertensão,

diabetes, descolamento prematuro da placenta) e condições fetais que levam ao parto pré-termo (RCF, sofrimento fetal, óbito de um dos gêmeos). A morbidade associada à prematuridade refere-se fundamentalmente ao desconforto respiratório, hemorragia intraventricular e enterocolite necrotizante (33,39,40). A morbidade neonatal parece ser mais importante quando existem pesos discordantes entre os dois fetos, com maior propensão a hemorragia intracraniana e persistência do canal arterial (12).

O BPN, definido como peso menor que 2500g ao nascimento, ocorre em metade dos casos de gestação gemelar, devido ao parto prematuro e à RCF (12). Dentre as causas de restrição de crescimento e também peso discordante estão a placentação desigual e sobrecarga uterina, com fluxo sanguíneo e de nutrientes diferente para os fetos, diferenças genéticas, insuficiência placentária relativa, anormalidades na inserção do cordão, malformações e infecção. A gestação gemelar e a simples parecem ser semelhantes em relação ao crescimento até aproximadamente 30 semanas, quando os gemelares passam a ser menores que os fetos de gestação simples. Entre 34 e 35 semanas a diferença de peso fetal é clara e a incidência de restrição de crescimento com 38 semanas quadruplica, incluindo quase metade dos gêmeos (4,10,12,38). No entanto, esta avaliação do crescimento é geralmente baseada em curvas de crescimento estabelecidas para gestações simples. Diversos estudos têm recomendado a criação de curvas de crescimento específicas para gemelares ou a utilização de curvas para prematuros (41,42).

Ainda dentre os resultados desfavoráveis aparecem relatados o óbito fetal e a morte neonatal (morte de um recém-nascido nos primeiros 28 dias de vida), podendo ser precoce quando ocorre durante a primeira semana pós-parto, ou



tardia quando ocorre após a primeira semana até 28 dias. A taxa de natimortalidade é maior entre as gestações gemelares quando comparadas com as gestações únicas. Estima-se que em 2009 a ocorrência dessa complicação tenha sido de 12,3 por 1000 nascidos gemelares, enquanto nas gestações simples ocorreu em 5 para 1000 nascidos (4).

Recentemente surgiu também o conceito de *near miss* neonatal (NMN), um novo marcador de gravidade que, à semelhança do *near miss* materno (NMM), permite identificar um grupo de recém-nascidos com maior risco de óbito neonatal. O *near miss* neonatal é definido como a complicação grave que quase resultou na morte de um recém-nascido no período neonatal (primeiros 28 dias de vida). Assim como o NMM, o NMN tem incidência maior que a morte neonatal (43,44,45). Por ser um conceito muito novo, a maioria dos artigos publicados ainda discute os critérios diagnósticos para sua identificação. Um artigo publicado em 2015 definiu dois conjuntos de critérios para a identificação dos casos de NMN: critérios pragmáticos e critérios de manejo, apresentados na Figura 1. Com base nesses critérios realizou-se uma revisão sistemática identificando uma taxa de NMN que variou entre 21,4 até 72,5/1000 nascidos vivos. Nenhum estudo avaliou a associação do NMN com a gestação gemelar até o momento (43,44,45).

---

**Near Miss Neonatal (NMN): identificado através da presença de pelo menos um dos critérios diagnósticos**

---

**Critérios diagnósticos pragmáticos**

---

Peso fetal < 1750g

Apgar <7 no 5º minuto

Idade gestacional <33 semanas completas

---

**Critérios manejo**

---

Antibiótico terapia parenteral mais de 7 dias antes de 28 dias de vida

CPAP

Intubação nos primeiros 7 dias de vida

Fototerapia nas primeiras 24 horas de vida

Ressuscitação cardiopulmonar

Uso de droga vasoativa

Uso de droga anticonvulsivante

Uso de surfactante

Transfusão de hemoderivados

Uso de corticosteroides para tratamento de hipoglicemia refrataria

Qualquer procedimento cirúrgico

---

**Figura 1:** Critérios diagnósticos de *near miss* neonatal. Fonte: Santos et al. Neonatal near miss: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15:320.

### **Morbidade materna associada à gestação gemelar**

A morbidade materna associa-se com a adaptação materna às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação gemelar (12,38). Já no primeiro trimestre, em decorrência do aumento dos níveis do hormônio gonadotrófico (hCG), as náuseas e vômitos ocorrem com maior frequência, assim como a hiperêmese gravídica. Ocorre também maior expansão do volume sanguíneo (40-50% nas gestações simples e 50-60% nas gestações gemelares), com anemia por hemodiluição e alterações cardíacas e vasculares, ainda exacerbadas quando relacionadas à pré-eclâmpsia e edema pulmonar (4,9,12,38).

A gestação gemelar associa-se a um aumento duas a três vezes e meia maior no risco de alterações hipertensivas (pré-eclâmpsia, eclâmpsia, HELLP

síndrome e fígado gorduroso da gestação) do que a gestação simples, com uma incidência de 12,9 a 37%, principalmente após a 20ª semana de gestação (9,12,46,47). A maior produção do Hormônio Lactogênio Placentário (HLP) na gestação gemelar causa uma intolerância insulínica que, associada a outros fatores como ganho de peso, idade materna e IMC, levariam ao aparecimento do Diabetes Gestacional (9).

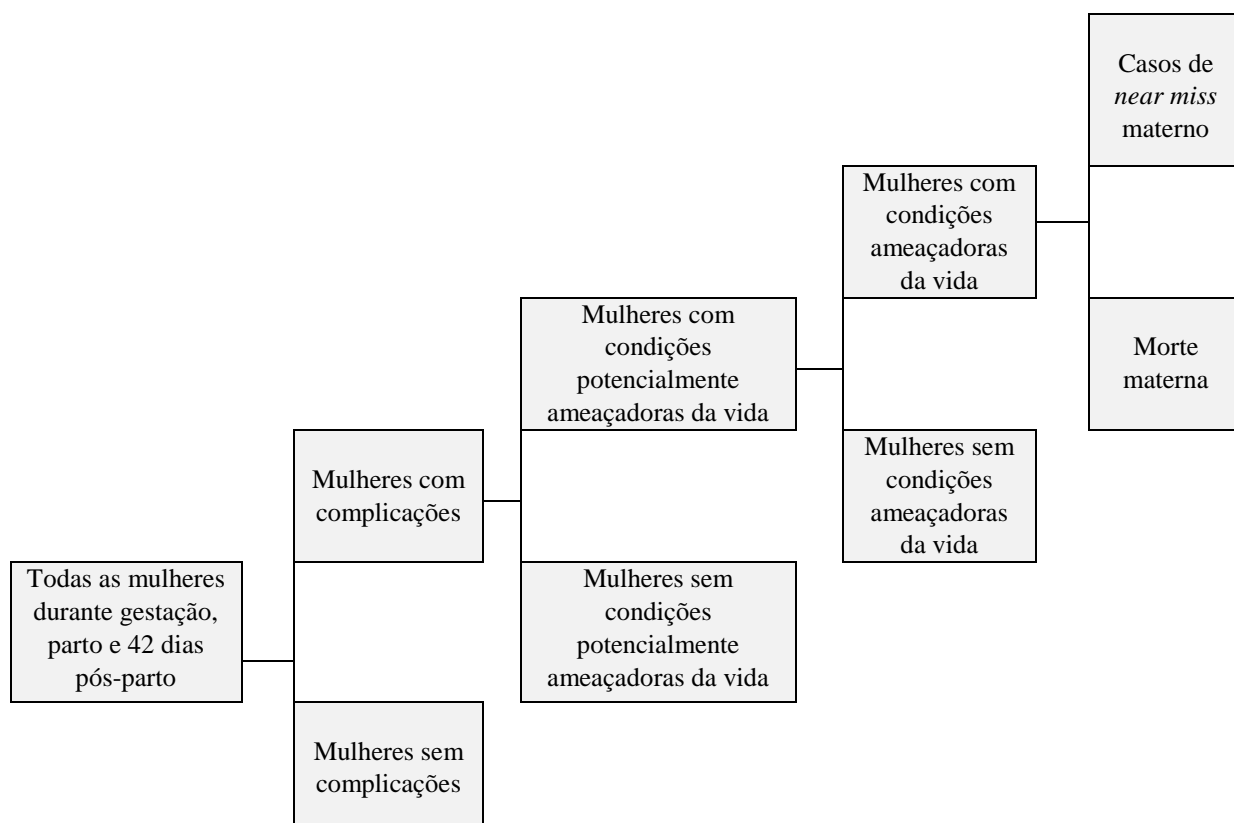
Em relação às alterações locais, observa-se a hiperdistensão uterina, gerando compressão de órgãos e podendo levar a uropatia obstrutiva e infecções urinárias, além de trabalho de parto pré-termo (TPPT), descolamento prematuro da placenta e rotura prematura das membranas (RPM), assim como a complicações pós-parto como atonia uterina e hemorragia pós-parto (12,38). A perda sanguínea no parto gemelar é de aproximadamente 935 ml, enquanto na gestação única essa perda é em média 500ml, contribuindo ainda mais para a anemia materna e até com necessidade de transfusão sanguínea (4,9,12).

Apesar de todas as recomendações para que a gestação gemelar seja terminada em parto vaginal, mesmo em condições ideais, quando o primeiro gemelar está em apresentação cefálica e tem mais de 1500g, ainda assim 75-80% dessas gestações são terminadas em parto cesárea. A literatura mostra evidências de que o parto por cesárea não reduz complicações como sepsis neonatal, sofrimento fetal para o segundo gemelar, ou parto pré-termo. Por outro lado, inclusive aumenta o risco de hemorragia pós-parto, histerectomia, transfusão sanguínea, e de complicações decorrentes de placenta prévia, acretismo placentário e descolamento de placenta (2,3,9,48-51).

A morte materna (MM) é a complicação de maior gravidade associada à gestação gemelar. A literatura refere uma incidência 2,5 vezes maior na

gestação gemelar quando comparada à gestação única (4,32). E se a mortalidade materna é tão importante na gestação gemelar, mais importante ainda deve ser a morbidade materna grave (MMG), um marcador de cuidados obstétricos que precede e compartilha muitas características com a morte materna (MM), definido como a somatória dos casos de *near miss* materno e condições potencialmente ameaçadoras da vida (CPAV) (52). O *near miss* materno é definido pela OMS (Organização Mundial da Saúde) como o caso de uma mulher que quase morreu, mas sobreviveu a complicações durante a gestação, parto ou até 42 dias após o término da gestação (52).

Uma cadeia de eventos maternos graves poderá culminar com o evento mais extremo que é a MM. Nessa cadeia de eventos, a gestação pode ser não complicada ou complicada. Quando complicada, essa complicação pode ser não ameaçadora da vida materna ou potencialmente ameaçadora da vida (CPAV). No segundo caso, a mulher pode se recuperar, pode ter incapacidade temporária ou permanente ou pode morrer (52). A MMG representa o conjunto dos resultados possíveis para as CPAV (Fluxograma 1) (53).



**Fluxograma 1.** A evolução da morbidade materna grave: da gestação não complicada a morte materna. Fonte: Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2009; 23:287-96.

Os critérios diagnósticos para essas condições, apresentados na Figura 2, foram definidos pela OMS em 2009, que elaborou uma lista de CPAV e 3 conjuntos de critérios para NMM: clínicos (capazes de identificar casos graves usando essencialmente o julgamento clínico, sem necessidade de técnicas especiais ou exames laboratoriais específicos), laboratoriais (alterações laboratoriais específicas de disfunção de diversos órgãos ou sistemas) e critérios de manejo. Anteriormente a isso, a identificação dos casos era feita através dos chamados critérios pragmáticos que consistiam na presença de pelo menos uma das seguintes condições: admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), transfusão sanguínea, histerectomia e eclâmpsia (53-56).

A OMS, além de determinar os critérios para identificação dos casos de MMG, também propôs indicadores para monitorar a qualidade dos cuidados obstétricos nos casos de NMM e MM. O *Potentially Life-Threatening Conditions Ratio (PLTCR)*, o *Maternal Near Miss Ratio (MNMR)* e o *Severe Maternal Outcome Ratio (SMOR)* correspondem respectivamente ao número de casos de CPAV, NMM e RMG (NMM+MM) por 1000 nascidos vivos; todos são descritos como representativos de estimativa da complexidade dos cuidados. O *MNM:MD Ratio* representa qual a proporção de casos de NMM para cada caso que evoluiu para MM. O *mortality index (MI)*, calculado dividindo-se os casos de MM pelos casos de RMG, representa uma estimativa de desempenho. Quanto mais alto (maior que 20%), pior a qualidade da promoção de cuidados obstétricos para os casos graves. O *Intrahospital Maternal Mortality Ratio (IH-MMR)* corresponde ao número de mortes ocorridas dentro do ambiente hospitalar para 100.000 nascidos vivos, incluindo-se somente os casos de óbito ocorridos nos primeiros 7 dias pós-parto. E por fim os marcadores *Maternal Severity Score (MSS)* e *Maternal Severity Index (MSI)* descrevem a relação entre os marcadores de gravidade e a MM, sendo o MSS correspondente ao número de marcadores de gravidade para cada caso de RMG e o MSI a probabilidade de morte dentre os casos de RMG. Eles podem ser utilizados para monitoramento de performance de cuidados fornecidos para a mulher com complicações nas unidades de saúde (52,57,58).

<b>Condições potencialmente ameaçadoras da vida (CPAV)</b>			
Desordens hemorrágicas	Desordens hipertensivas	Outras desordens sistêmicas	Indicadores de manejo
Placenta prévia	Pré-eclâmpsia grave	Endometrite	Transfusão sanguínea
Placenta acreta/increta/percreta	Eclâmpsia	Edema pulmonar	Acesso venoso central
Gestação ectópica	Hipertensão grave	Falência respiratória	Histerectomia
Hemorragia pós-parto	hipertensiva	Convulsões	Admissão em UTI
Rotura uterina	HELLP síndrome	Sepse	Internação prolongada (7 dias)
		Choque	Intubação não anestésica
		Trombocitopenia <100.000	Retorno a sala cirúrgica
		Crise tireotóxica	Intervenção cirúrgica
<b>Near Miss Materno (NMM)</b>			
Critério clínico	Critério laboratorial	Critério de manejo	
Cianose aguda	Saturação de O <sub>2</sub> <90% por ≥60 minutos	Uso de drogas vasoativas contínua	
<i>Gasping</i>		Histerectomia por infecção ou hemorragia	
Frequência respiratória >40 ou <6/min	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200 mmHg	Transfusão de ≥5 unidades	
Choque	Creatinina ≥ 300µmol/l ou ≥ 3,5mg/dl	Intubação e ventilação por ≥60 minutos não relacionada a anestesia	
Oligúria não responsiva a fluídos ou diuréticos	Bilirrubina > 100µmol/l ou 6,0 mg/dl	Diálise por falência renal aguda	
Coagulopatia	pH <7,1	Ressuscitação cardiopulmonar	
Perda de consciência ≥12 h	Lactato >5		
Perda de consciência e ausência de pulso ou batimento cardíaco	Trombocitopenia (<50.000 plaquetas)		
Acidente vascular cerebral	Perda de consciência e presença de gluconato ou cetoácidos na urina		
Paralisia total			
Icterícia na presença de pré-eclâmpsia			
<b>MM Morte Materna:</b> Morte de uma mulher gestante ou até 42 dias após terminada a gestação			
<b>RMG:</b> NMM+MM			

**Figura 2:** Definição de complicação maternal grave de acordo com OMS. Fonte: Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2009; 23:287-96.

O interesse por esse assunto é crescente, porém até 2011 a prevalência do RMG era muito variável na literatura, principalmente devido ao uso de critérios não padronizados para a identificação dos casos, com uma taxa de NMM variando de 0,01 até 14,98%, dependendo do critério clínico utilizado para identificação dos casos de RMG. A utilização de critérios diagnósticos únicos é capaz de identificar e monitorizar os casos de NMM com a criação de intervenções necessárias para sua prevenção (52,56,57,59-61). Dessa forma muitos estudos recentes utilizando-se dos critérios da OMS foram capazes de identificar a prevalência dos casos de NMM de maneira mais uniforme.

O primeiro estudo multicêntrico realizado utilizando os novos critérios da OMS foi o corte transversal da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave, um estudo brasileiro que incluiu, no período de julho 2009 a junho de 2010, em 27 hospitais de referência, 82.388 mulheres, das quais 9.555 apresentaram algum tipo de complicação grave na gestação com uma razão de RMG de 11,08 por mil nascidos vivos e de NMM de 9,37 por mil nascidos vivos (62). O *World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health* (WHOMCS) foi o primeiro estudo internacional da OMS considerando os novos critérios diagnósticos de MMG; consistiu em um estudo de corte transversal multicêntrico, realizado de maio de 2010 a dezembro de 2011, em 29 países, que identificou entre 314.623 mulheres, 23.015 com algum tipo de complicação na gestação com uma razão de NMM de 8,3 por mil nascidos vivos e de RMG de 9,9 por mil nascidos vivos (63). Outro estudo de corte transversal multicêntrico, mais recente, organizado pela OPAS (Organização Pan Americana de Saúde), com coleta de dados de março a junho de 2013, incluiu 3.196 mulheres atendidas em 11 hospitais de países da América Latina,



identificou uma razão de RMG de 12,9 por mil nascidos vivos e de NMM de 12,3 por mil nascidos vivos (64). Esses resultados correspondem aos resultados principais dos estudos citados, porque muitas outras análises secundárias foram feitas utilizando esses bancos de dados, com resultado mais específicos para determinadas condições como hipertensão, hemorragia pós-parto, aborto, idade materna avançada e adolescência, via de parto, entre outras. Novos artigos são publicados frequentemente, porém correspondem a estudos não multicêntricos que encontraram desde razões de NMM menores quanto maiores que aquelas citadas anteriormente, mas isso extrapola os objetivos do presente trabalho.

Poucos estudos têm abordado a associação entre resultado materno grave e gestação gemelar, possivelmente por se tratar de um conceito ainda relativamente novo. Porém o *WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health* (WHOGS), estudo de corte transversal multicêntrico que avaliou mais de 6.000 gestações gemelares, através da identificação do NMM pelos critérios diagnósticos pragmáticos, concluiu que a gestação gemelar é um fator de risco significativo para morbidade materna e perinatal quando comparado com a gestação única em países com média ou baixa renda (32). Esta consiste na maior e mais completa avaliação da relação entre a gestação gemelar e o resultado materno grave disponível.

Sabidamente associada a uma série de complicações maternas e fetais, a gestação gemelar vem sofrendo um aumento de sua incidência nas últimas décadas, o que a torna um objeto de estudo importante na prática clínica, porém a obtenção de bancos de dados com número significativo de gestação gemelar é difícil; muitos estudos consideram populações pequenas com resultados sem significância estatística. A utilização de grandes bancos de dados pode fornecer

resultados surpreendentes em relação à MMG, resultados perinatais e NMN. Como já referido, poucos estudos avaliaram a morbidade materna grave associada à gestação gemelar, porém esse conhecimento permite o entendimento do quanto a gestação gemelar é condição de gravidade para a mulher, identificando-se fatores de risco e permitindo o diagnóstico de sinais mais precoces de condições ameaçadoras da vida. A abordagem do NMN nas gestações gemelares pode ser inédita, porém a caracterização dos resultados perinatais poderá modificar a abordagem dos cuidados para os casos de gestação gemelar.

## 2. OBJETIVOS

### Objetivo Geral

Avaliar a ocorrência da morbidade materna grave e morte materna nas mulheres com gestação gemelar em diferentes contextos e as complicações perinatais associadas a essa condição.

### Objetivos Específicos

1. Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre gestação gemelar e suas consequências para a mulher e para os recém-nascidos, considerando os marcadores de saúde de *near miss materno* e *near miss neonatal*.

2. Avaliar a ocorrência e características das complicações maternas associadas às gestações gêmeares no estudo internacional *WHO Multicountry Survey on Maternal e Neonatal Health (WHOMCS)*;

3. Avaliar ocorrência de resultados perinatais adversos associados à morbidade materna e gestações gêmeares no estudo internacional WHOMCS; comparar os resultados perinatais do primeiro gemelar com os recém-nascidos de gestação simples, do segundo gemelar com os recém-nascidos de gestação simples e do segundo com o primeiro gemelar.

4. Avaliar a associação de complicações maternas graves (CPAV, NMM e MM) e suas características com a gestação gemelar, e seus respectivos resultados perinatais, em comparação com a gestação única no estudo brasileiro da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave;

5. Determinar as principais causas de parto pré-termo dentre as gestações gemelares e comparar os resultados perinatais das gestações gemelares e simples, entre os nascimentos pré-termo do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil (EMIP);

6. Determinar a prevalência da gestação gemelar no Brasil por regiões, estados e índice de desenvolvimento humano (IDH) no registro de nascimentos do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC); comparar resultados perinatais por tipo de gestação e apresentação do primeiro gemelar.

### 3. MÉTODOS

Esta tese é composta por uma revisão da literatura e cinco análises secundárias, todas abordando aspectos relacionados à gestação gemelar. A revisão da literatura correspondeu a uma revisão narrativa, sem utilização de critérios sistemáticos, mas com objetivo de caracterizar a gestação gemelar em diversos aspectos: sua prevalência, inclusive no Brasil; resultados maternos da gestação gemelar avaliando-se também a morbidade materna grave; resultados perinatais da gestação gemelar, considerando-se o novo marcador de saúde perinatal (near miss neonatal), e discussão sobre as particularidades da análise estatística na gestação gemelar. Diversos estudos foram analisados sem esgotamento das fontes de informação.

Duas análises derivam do banco de dados do *WHO Multicountry Survey on Maternal e Neonatal Health* (WHOMCS), a primeira avaliando a associação da gestação gemelar com a morbidade materna grave e a segunda avaliando os resultados perinatais das gestações gemelares. Outra análise, abordando a associação entre morbidade materna grave e resultados perinatais, foi realizada com os dados da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave (RNVMMG). Uma quarta análise sobre resultados maternos e perinatais dos gemelares prematuros surgiu da avaliação dos dados do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil (EMIP). Por fim, uma última e quinta análise avaliando as características da gestação gemelar no Brasil e seus correspondentes resultados perinatais foi realizada com os dados do registro de

nascimentos do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). Detalhes adicionais sobre os estudos e seus métodos estão contidos em publicações específicas. Entretanto, para facilitar o entendimento desses produtos, abaixo apresentamos resumidamente o método de cada estudo e da análise que foi realizada (63,65-67).

### **WHO Multicountry Survey on Maternal and Neonatal Health (WHOMCS)**

O WHOMCS foi um estudo de corte transversal multicêntrico com objetivo de avaliar a morbidade e mortalidade materna e perinatal (63,65). Foi desenvolvido de maio de 2010 a dezembro de 2011 e implementado em 359 instituições de 29 países, que já haviam participando anteriormente do WHOOGS, entre 2004 e 2008 (68). Foram incluídas todas as mulheres que tiveram parto e seus respectivos recém-nascidos e aquelas mulheres que evoluíram para NMM ou MM no período até sete dias após o parto ou aborto, independentemente da idade gestacional e tipo de parto, que foram admitidas nos serviços de saúde participantes. Mulheres que apresentaram essas condições após a alta hospitalar ou durante uma reinternação não foram incluídas.

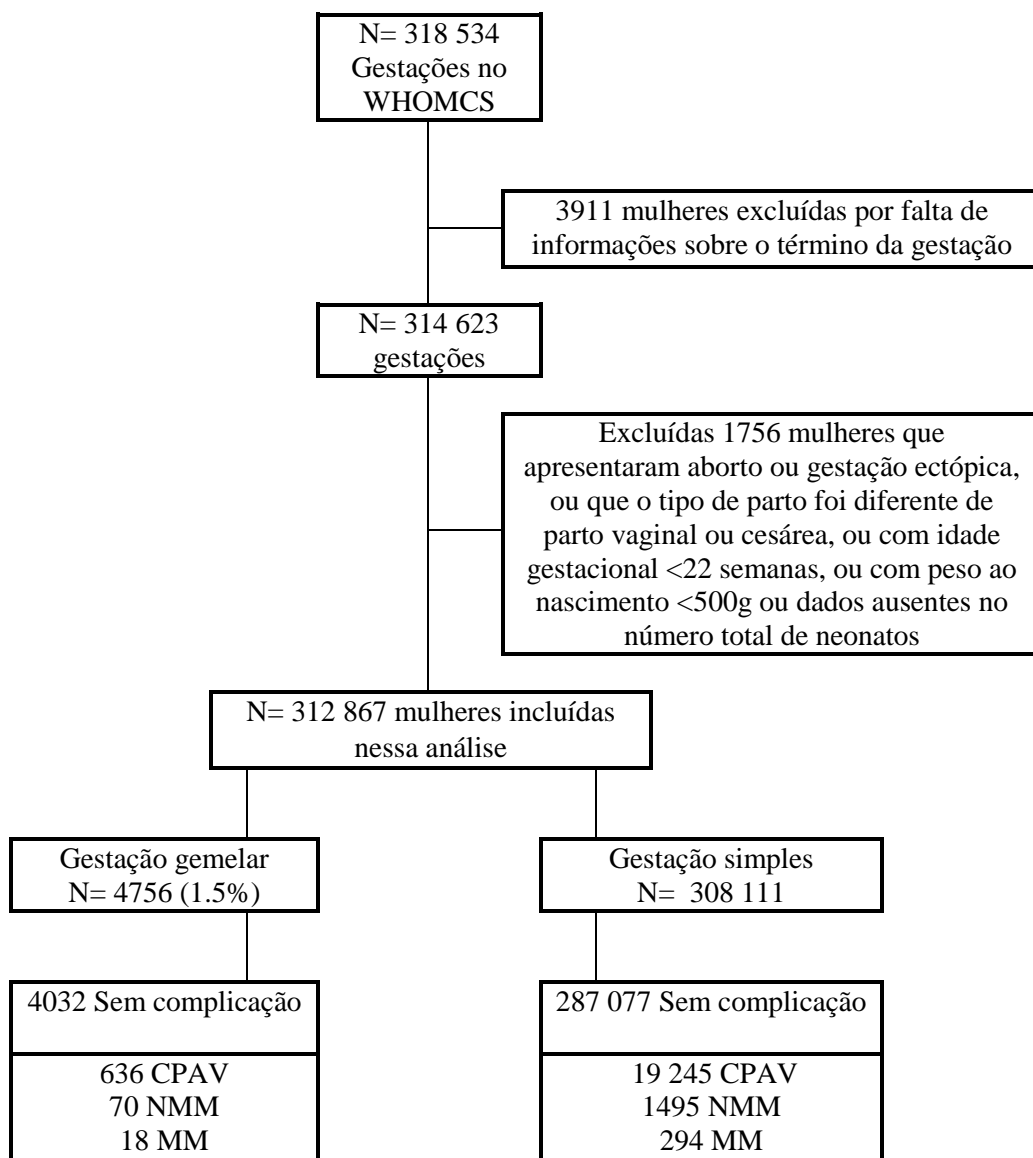
Os prontuários das mulheres e de seus recém-nascidos foram revisados, após a morte da mulher ou alta hospitalar, por um profissional treinado e um formulário manual, especialmente desenvolvido e previamente testado, foi preenchido (Anexo 1). Após essa coleta manual, os dados foram digitados em um sistema de gerenciamento de dados desenvolvido pelo *Centro Rosarino de Estudios Perinatales* (CREP, Rosario, Argentina). Vários métodos de controle de qualidade dos dados foram utilizados: inicialmente houve a criação de um manual de operações e o treinamento dos profissionais que iriam realizar a

coleta, e então a criação do sistema de gerenciamento já permitindo a identificação de dados inconsistentes e a correção no momento da digitação, realização de workshops de treinamento e monitorização por gerentes regionais e coordenadores. Ao final foram coletas informações sobre 318.534 nascimentos.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo *WHO Review Ethics Committee* e pelos Comitês de Ética de cada instituição participante (Anexo 2). Por ser um estudo anônimo com dados extraídos de prontuário médico, não foi necessário o termo de consentimento da mulher.

A partir desse banco de dados foram produzidos dois artigos um já publicado no *Obstetrics and Gynecology*, intitulado “*Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes. The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health*”, que objetivou a avaliação dos resultados maternos relacionados à gestação gemelar. E outro, submetido ao “*Bulletin of the World Health Organization*” intitulado “*Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health*”, que objetivou a avaliação dos resultados perinatais relacionados à gestação gemelar. Para cada artigo foi aplicado um conjunto de critérios de exclusão para identificar os casos do banco de dados elegíveis, e análise estatística específica como apresentada a seguir. Para ambas as análises foram considerados resultados significativos aqueles com valor de  $p < 0,05$ . Todos os procedimentos estatísticos foram realizados através de SPSS (Version 16.0) e Stata (Release 13).

Para a primeira análise, após aplicados os critérios de exclusão conforme apresentados no fluxograma abaixo (Fluxograma 2), foram incluídas 312.867 mulheres, sendo 308.111 gestações simples e 4.756 gestações gemelares.



**Fluxograma 2.** Mulheres incluídas na análise de morbidade materna grave após aplicação dos critérios de exclusão. WHOMCS, 2016.

Para a análise estatística desse primeiro estudo realizaram-se:

- Análise comparativa entre a gestação gemelar e simples da ocorrência de

CPAV, NMM e MM, avaliando-se a prevalência em cada país classificado de



acordo com o IDH e os continentes a que pertencem. Para avaliar as diferenças entre os grupos, utilizou-se o teste de  $\chi^2$ , e considerou-se o serviço de saúde como uma Unidade de amostragem primária e cada país como um estrato.

- Análise comparativa, entre gestação gemelar e simples, do risco estimado de ocorrência de CPAV, NMM, MM utilizando-se como controle os casos que não apresentaram complicações. Calculou-se a Razão de Prevalência ajustada ao desenho do estudo e seu intervalo de confiança (IC 95%). Foram ainda apresentados os indicadores de saúde recomendados pela OMS. Para o cálculo da maior parte desses indicadores utiliza-se no denominador o número de nascidos vivos; para as gestações únicas esse número é exato (301.813), porém para as gestações gemelares estimou-se o número de nascidos vivos porque não houve apenas gestações gemelares duplas (7.841), mas também nascimento triplos (289), quádruplos (37) e quántuplos (2). Assim obteve-se um número de 4.026 nascidos vivos para gestações gemelares considerando-se mulheres com pelo menos um nascimento, a comparação entre os resultados obtidos nas gestações gemelares e simples foi realizada através do cálculo do teste de  $\chi^2$ .

- Análise das condições sociodemográficas associadas à gestação gemelar, também comparadas com as gestações simples, com seus resultados expressos em Razão de Prevalência ajustada ao desenho do estudo e seu intervalo de confiança (IC 95%).

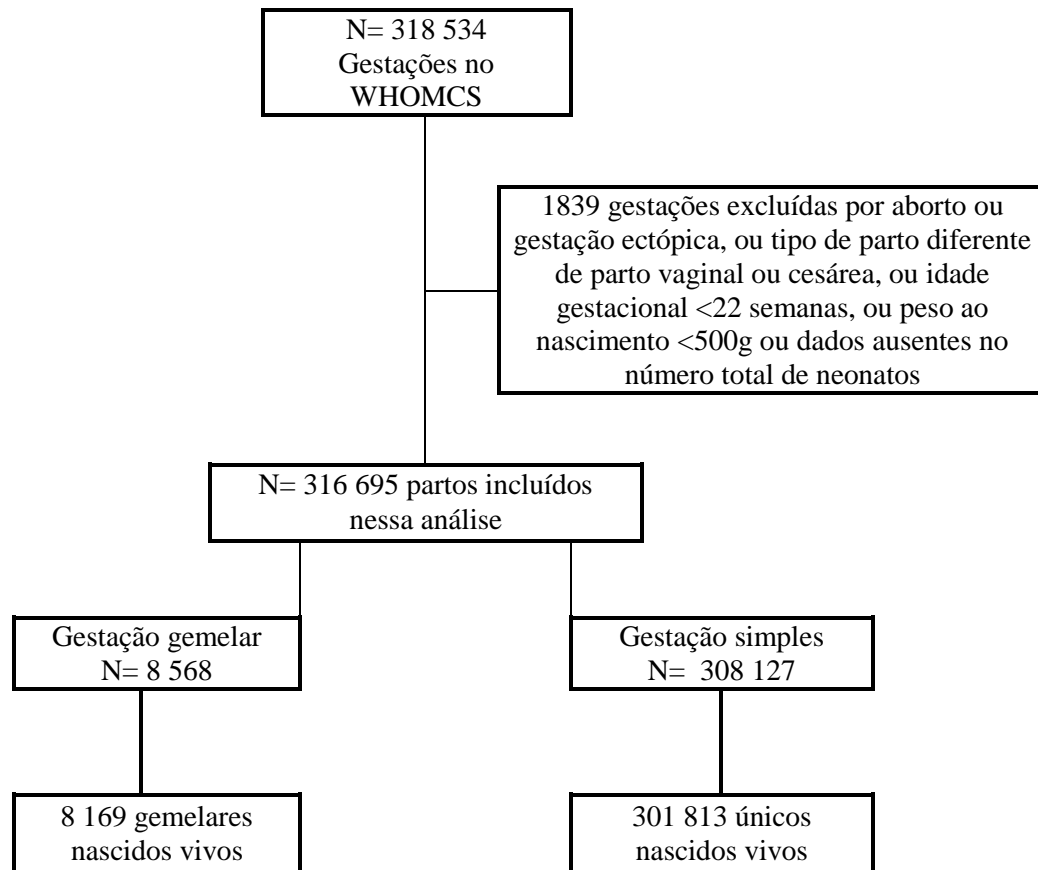
- Análise dos critérios de diagnósticos utilizados na identificação dos casos de CPAV, avaliando as mulheres em dois grupos: mulheres que não apresentaram complicações (310.990) e mulheres que apresentaram complicações (1.897). Para cada grupo comparara-se as gestações gemelares

às gestações simples e calculou-se a Razão de Prevalência ajustada ao desenho do estudo e seu intervalo de confiança (IC 95%).

- Análise das disfunções orgânicas utilizadas para identificação dos casos de NMM, também se comparando as gestações gemelares às únicas, e para essa análise utilizou-se a Razão de Prevalência ajustada ao desenho do estudo e seu intervalo de confiança (IC 95%).

- Análise para identificação de fatores independentemente associados à MNM e MM através de análise de regressão múltipla, considerando-se MNM e MM como resultados e todas as outras variáveis como preditoras, incluindo ser a gestação gemelar ou simples. Para as comparações calculou-se a Razão de Prevalência ajustada pelo desenho do estudo e pelas variáveis preditoras.

Para a segunda análise foram incluídos 316.695 nascimentos, após aplicados os critérios de exclusão apresentados no fluxograma abaixo (Fluxograma 3).



**Fluxograma 3.** Mulheres incluídas na análise de resultados perinatais após aplicação dos critérios de exclusão no WHOMCS.

A análise estatística desse segundo estudo consistiu de:

- Análise da prevalência de CPAV, NMM e MM nos continentes Africano, Asiático e América Latina, dentre as gestações gemelares. Essa análise utilizou como unidade a mulher e se justifica pelo objetivo principal do estudo do WHOMCS, que analisou a morbidade materna grave; essa comparação foi avaliada pelo teste de  $\chi^2$ .

- Análise dos seguintes resultados perinatais dentre as gestações gemelares e simples: prematuridade, escore de Apgar, óbito fetal, óbito fetal tardio (morte intra-útero de um feto a partir de 28 semanas), morte neonatal precoce (morte intra-hospitalar de um recém-nascido na primeira semana de

vida), morte perinatal, admissão em UTI e BPN; para essa análise a unidade de análise foi o recém-nascido, ou seja, cada recém-nascido corresponde a um parto, e então para as gestações gemelares consideram-se dois partos. As comparações foram realizadas da seguinte forma: primeiro gemelar versus único, segundo gemelar versus único e segundo versus primeiro gemelar, todas essas comparações tiveram a Razão de Prevalência ajustada ao desenho do estudo e seu intervalo de confiança (IC 95%) apresentadas.

Algumas variáveis possuem detalhes que devem ser esclarecidos. A variável adequação do peso fetal à idade gestacional foi avaliada baseada no gráfico de crescimento de Fenton, um gráfico recomendado para recém-nascidos pré-termo. Esse gráfico foi desenvolvido com uma amostra de 4 milhões de recém-nascidos, com a criação de curvas específicas para meninos e meninas (recurso não utilizado nessa análise). As curvas foram desenhadas para que a criança seja incluída sem necessidade de ajuste pela idade gestacional porque não se considera apenas a idade gestacional, mas sim a forma como elas foram medidas; além disso, ela possibilita a inclusão das crianças considerando-se a idade gestacional exata em semanas e dias, sem aproximação de valores. Nessa análise os pontos de corte foram obtidos cruzando-se os resultados de peso fetal do banco de dados do WHOMCS com o banco que originalmente gerou os resultados da curva de Fenton. Realizou-se contato direto com a autora que autorizou a utilização do banco após preenchimento de termo de confidencialidade. Os percentis e z-score podem ser obtidos em <http://ucalgary.ca/fenton> (41).

Além disso foram criadas duas outras variáveis: Resultado perinatal adverso agudo (composta por Apgar de 5 minuto <7 ou morte perinatal ou

admissão em UTI neonatal) e qualquer resultado perinatal adverso (composta por Apgar de 5º minuto <7 ou morte perinatal ou admissão em UTI neonatal ou Pequeno para idade gestacional).

- Análise das condições sociodemográficas e obstétricas, incluindo-se a presença de complicações maternas (CPAV, MNM e MM) associadas a gestações gemelares e simples; nessa análise esses dois grupos foram subdivididos em presença ou não de resultados perinatais adversos, a comparação foi realizada calculando-se o teste de  $\chi^2$ .

- Análise para identificação de fatores independentemente associados aos resultados perinatais adversos agudos e quaisquer resultados perinatais adversos através de análise de regressão múltipla, os resultados adversos perinatais foram considerados como o desfecho e as demais variáveis consideradas variáveis preditoras, calculou-se a Razão de Prevalência ajustada pelo desenho do estudo e pelas variáveis preditoras

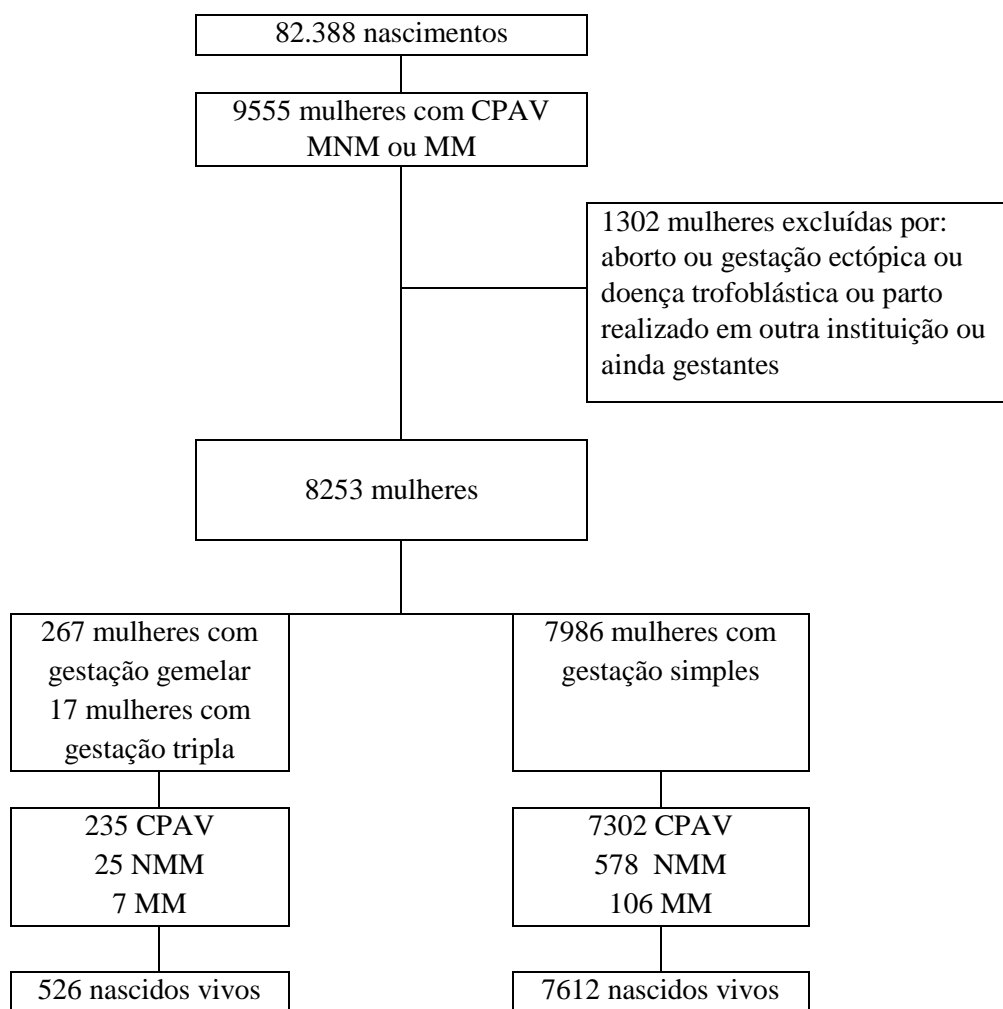
### **Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave (RNVMMG)**

A RNVMMG foi um estudo de corte transversal multicêntrico com objetivo de realizar-se vigilância prospectiva dos casos de CPAV, NMM e MM. Foi desenvolvido de julho de 2009 a junho de 2010 e implementado em 27 unidades obstétricas de referência nas diversas regiões geográficas do Brasil (66). Foram incluídas todas as mulheres internadas nos hospitais participantes que apresentaram algum dos critérios diagnósticos para as condições avaliadas, mesmo aquelas transferidas para outro serviço de saúde antes da conclusão do caso.

Os prontuários de todas as mulheres foram revisados diariamente logo após a alta hospitalar, a transferência ou a morte materna, por um profissional treinado, em busca dos casos que apresentassem os identificadores definidos pelo WHO como mais frequentemente associados à disfunção orgânica e morbidade grave. Os casos identificados tiveram seus prontuários separados e os dados coletados foram incluídos em um formulário manual, especialmente desenvolvido e previamente testado, que continha também informações sobre a adequação da assistência e a ocorrência de demoras no atendimento (Anexo 3). As informações não disponíveis foram obtidas junto à equipe assistente ou procuradas em outras fontes, como banco de dados do hospital, cartões de pré-natal e documentos de transferência. Após a coleta manual, os dados foram digitados em formulários eletrônicos abrigados no *website* do projeto, hospedado na página institucional do centro coordenador do estudo, e enviados ao banco de dados central, utilizando uma plataforma específica para o gerenciamento de estudos clínicos, o OpenClinica® 3.0. Os formulários manualmente preenchidos foram arquivados para estarem acessíveis na ocasião das visitas técnicas de controle de qualidade. Vários métodos de controle de qualidade dos dados foram utilizados, como criação de um manual de operações e o treinamento dos profissionais, revisão de possíveis inconsistências pelos investigadores locais, revisão e envio de relatórios com questionamento de inconsistências identificadas pelos coordenadores nacionais.

O estudo foi previamente aprovado pelos CEP de cada instituição e pelo nacional antes de ser iniciado (Anexo 4). Por ser um estudo anônimo, com dados extraídos de prontuário médico, não foi necessário o consentimento da mulher.

Após a vigilância em 82.388 nascimentos, na coleta dos dados foram incluídas 9.555 mulheres com CPAV, NMM ou MM. Nessa análise aplicaram-se os critérios de exclusão apresentados no fluxograma abaixo (Fluxograma 4), resultando em 7.986 gestações simples 267 gestações gemelares.



**Fluxograma 4.** Mulheres incluídas na análise de morbidade materna grave associada à gestação gemelar após aplicação dos critérios de exclusão

Para essa análise todos os procedimentos estatísticos foram realizados através do SPSS (Version 16.0) e Stata (Release 13), considerando-se resultados significativos aqueles com valor de  $p < 0,05$ . Para a análise estatística desse estudo procedeu-se:

- Análise da prevalência de CPAV, NMM e MM dentre as gestações gemelares e simples; as CPAV foram consideradas referência no cálculo da Razão de Prevalência ajustada ao desenho do estudo e seu intervalo de confiança (IC 95%). Foram ainda apresentados os Indicadores de Saúde recomendado pela OMS para cada grupo analisado; para o cálculo desses indicadores utilizou-se o número de nascidos vivos, informação que foi coletada prospectivamente, com cada centro informando mensalmente durante o estudo o seu número de nascidos vivos.

- Análise das condições sociodemográficas e obstétricas dentre as mulheres com morbidade materna grave, comparando-se as gestações gemelares e as simples, realizando para essa análise comparativa o teste de  $\chi^2$ .

- Análise para identificação dos critérios diagnósticos utilizados na identificação dos casos de CPAV e NMM dentre as gestações gemelares e simples. Para as CPAV consideraram-se as condições associadas às complicações hemorrágicas, hipertensivas, sepse, complicações clínico-cirúrgicas ou critério de manejo. E para o NMM considerou-se a presença de critérios clínicos, laboratoriais, de manejo e a combinação deles clínico + laboratorial, clínico + manejo, laboratorial + manejo ou todos para a combinação de todos os critérios. Para essa análise realizou-se o cálculo da Razão de Prevalência ajustada ao desenho do estudo e seu intervalo de confiança (IC 95%).

- Análise dos seguintes resultados perinatais: prematuridade, escore de Apgar menor que 7, morte neonatal precoce, morte neonatal tardia, óbito fetal, peso ao nascimento, qualquer resultado perinatal adverso e *near miss* neonatal (NMN). A variável “qualquer resultado perinatal adverso” foi utilizada de forma



semelhante à análise do WHOMCS de resultados perinatais, correspondendo a uma variável composta por Apgar de 5º minuto <7 e/ou peso ao nascimento <2500g e/ou morte neonatal. A variável NMN foi criada com base nos critérios diagnósticos dessa condição e é composta pelas seguintes condições: peso ao nascimento < 1750g e/ou Apgar de 5º minuto <7 e/ou idade gestacional <33 semanas. Para essa abordagem, a unidade de análise foi o recém-nascido. E as comparações foram apresentadas através da Razão de Prevalência ajustada ao desenho do estudo e seu intervalo de confiança (IC 95%), para idade gestacional ao nascimento comparou-se a gestação gemelar com a simples, porém nas demais variáveis a comparação foi realizada entre o primeiro gemelar versus simples, segundo gemelar versus simples e segundo versus primeiro gemelar.

### **Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil (EMIP)**

O EMIP foi um estudo de corte transversal e caso controle aninhado implementado em 20 unidade obstétricas de referência em diversas regiões geográficas do Brasil, com objetivo de avaliar a prematuridade no Brasil, seus principais fatores de risco, protocolos de tratamento e morbidade e mortalidade perinatal. O estudo foi composto por dois componentes: o estudo de corte transversal realizou a vigilância prospectiva dos todos os casos de parto prematuro de abril de 2011 a julho de 2012, e o estudo de caso controle avaliou 1.055 mulheres em cada grupo, amostra calculada baseada em um dos fatores de parto prematuro que é o tabagismo, considerando Erro de tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05 e erro de tipo II ( $\beta$ ) de 0,10 e com um aumento adicional de 4% para garantir que as perdas de informação não comprometessem a análise final (67).

Para a análise de parto prematuro associado à gestação gemelar foram utilizados somente os dados coletados pelo estudo de corte transversal. Nessa condição foram incluídas todas as mulheres que tiveram parto prematuro e que concordaram em participar do estudo, sendo assim assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 5) e tiveram seus dados e dos seus recém-nascidos coletados em um formulário manual especialmente desenvolvido para essa finalidade (Anexo 6). A coleta foi realizada através de entrevista com a mulher após o parto, revisão de prontuário médico da mulher e do recém-nascido e cartão de pré-natal após alta hospitalar e no máximo 6 dias após o parto. Após a coleta manual os dados obtidos foram revisados duplamente pelos pesquisadores locais e então digitados em um formulário eletrônico também especificamente desenvolvido e alocado na página *web* do CAISM da Unicamp, o centro coordenador, e então enviado para uma central de dados, utilizando uma plataforma específica para o gerenciamento de estudos clínicos, o *OpenClinica*® 3.0.

A qualidade e consistência dos dados foi assegurada através de reuniões preparatórias, treinamento com os centros participantes antes do início da coleta, elaboração do manual do entrevistador a fim de padronizar o procedimento de coleta, realização de feedback eletrônico durante o período do estudo, verificação de consistência interna a fim de evitar erros na entrada de dados, visitas técnicas, auditoria e monitorização das informações coletadas. O estudo foi previamente aprovado pelos CEP de cada instituição e pelo nacional antes de ser iniciado (Anexo 7). Seguiu todas as recomendações nacionais e internacionais para a investigação em seres humanos e a confidencialidade

sobre a identidade dos sujeitos foi assegurada, independentemente da participação no estudo. O estudo cumpriu totalmente a Declaração de Helsinki.

Ao final da coleta de dados foram entrevistadas 5.296 mulheres, incluindo 4.150 prematuros, dos quais 3.706 eram gestações únicas e 340 gestações gemelares. Para a análise, todos os procedimentos estatísticos foram realizados através do SPSS (versão 20.0), considerando-se resultados significativos aqueles com valor de  $p < 0,05$ . Segue a análise estatística desse estudo:

- Análise das causas de nascimento pré-termo (parto pré-termo espontâneo, rotura prematura de membranas, nascimento pré-termo terapêutico por complicação fetal, por complicação materna ou por complicação materna e fetal). Para essa análise compararam-se as gestações gemelares monócóricas, as gestações gemelares dicóricas e as gestações únicas, utilizando-se o teste do  $\chi^2$ , com o valor de  $p$  ajustado ao desenho do estudo.

- Análise da conduta realizada nos casos de nascimento pré-termo, ou seja, utilização de drogas tocolíticas (beta-agonistas, inibidores de prostaglandina e bloqueadores de canal de cálcio), uso de corticóide e uso de antibiótico, comparando-se a gestação gemelar a única. Para essa análise foram excluídos 1098 casos de parto terapêutico. A comparação entre os grupos foi realizada através do teste do  $\chi^2$  e o valor de  $p$  apresentado foi ajustado pelo desenho do estudo.

- Análise das condições sociodemográficas e obstétricas associadas à prematuridade na gestação gemelar, comparando-se com a simples. Para isso utilizou-se o teste de  $\chi^2$ , com o valor de  $p$  ajustado pelo desenho do estudo.

- Análise dos resultados maternos e perinatais associados à gestação gemelar dentre os nascimentos pré-termo. Para as variáveis idade gestacional

ao nascimento, tipo de parto, qualquer resultado perinatal adverso (Apgar de 5º minuto <7 e/ou peso ao nascimento <2500g e/ou morte neonatal) e resultados maternos adversos (corioamnionite, sepse e hemorragia) compararam-se as gestações gemelares e as simples. Para as variáveis de resultados perinatais e neonatais (óbito fetal, intubação orotraqueal, desconforto respiratório, malformação fetal, admissão em UTI, sepse neonatal, hemorragia cerebral e pulmonar, enterocolite necrotizante, convulsões, pneumonia e retinopatia do prematuro) também se comparou a gestação gemelar com a única, porém para os resultados dos gemelares não ficarem duplicados em alguns casos, considerou-se a ocorrência do pior resultado para qualquer um dos gemelares. Para as variáveis peso ao nascimento e escore de Apgar ao 5º minuto, a comparação dos grupos foi diferente, os resultados foram apresentados para o primeiro e para o segundo gemelar e a comparação também foi separada para cada um. Para todas essas análises calculou-se a Razão de Prevalência ajustada pelo desenho do estudo e seu intervalo de confiança (IC 95%).

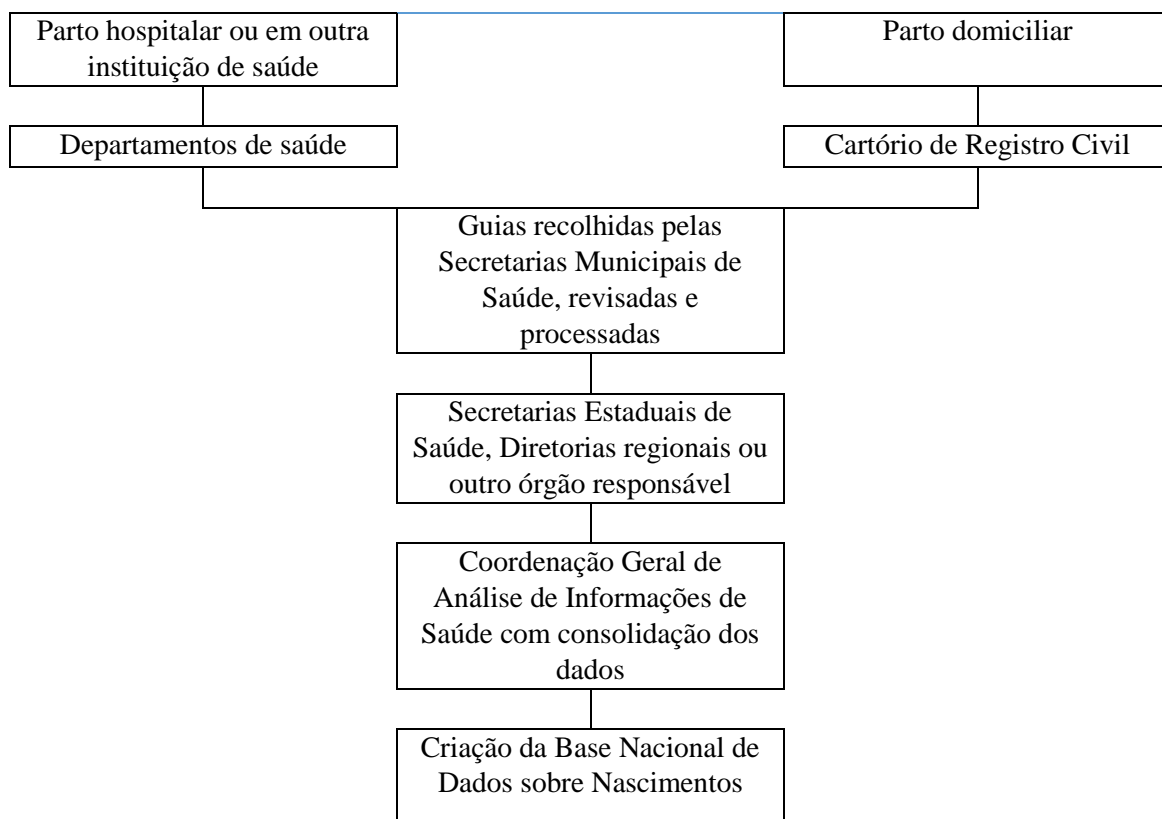
### **Sistema de Informação sobre nascidos Vivos (SINASC)**

O Sistema de Informação de Nascidos Vivos do Brasil (SINASC) é um banco de dados do Ministério da Saúde juntamente com a Secretaria de Vigilância à Saúde e desenvolvido pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS), que corresponde a um registro nacional centralizado e informatizado de nascimentos. De uso público, tem como objetivo reunir informações epidemiológicas dos nascidos vivos em todo território nacional.

Foi implementado em 1990 pelo Ministério da Saúde em todas as Unidades da Federação, e desde então realiza-se o registro contínuo com consolidação

mensal dos nascidos vivos a partir do preenchimento da declaração de Nascido Vivo (DNV), um documento padronizado com sequência numérica única e distribuído em três vias para todo país (Anexo 8) (69,70). Existem duas versões da DNV, a mais recente foi implementada a partir de 2010 e nessa mudança algumas variáveis foram incluídas e outras sofreram alterações na forma de coleta (idade da mãe, escolaridade da mãe, situação conjugal, número de filhos vivos, duração da gestação, número de consultas de pré-natal), com melhora na cobertura e qualidade dos dados e maior precisão em algumas variáveis (71).

Após o preenchimento da DNV pelas unidades notificadoras (departamento de saúde e Cartório de registro civil), os dados são processados pelas seguintes instâncias, conforme apresentado no fluxograma abaixo (Fluxograma 5).

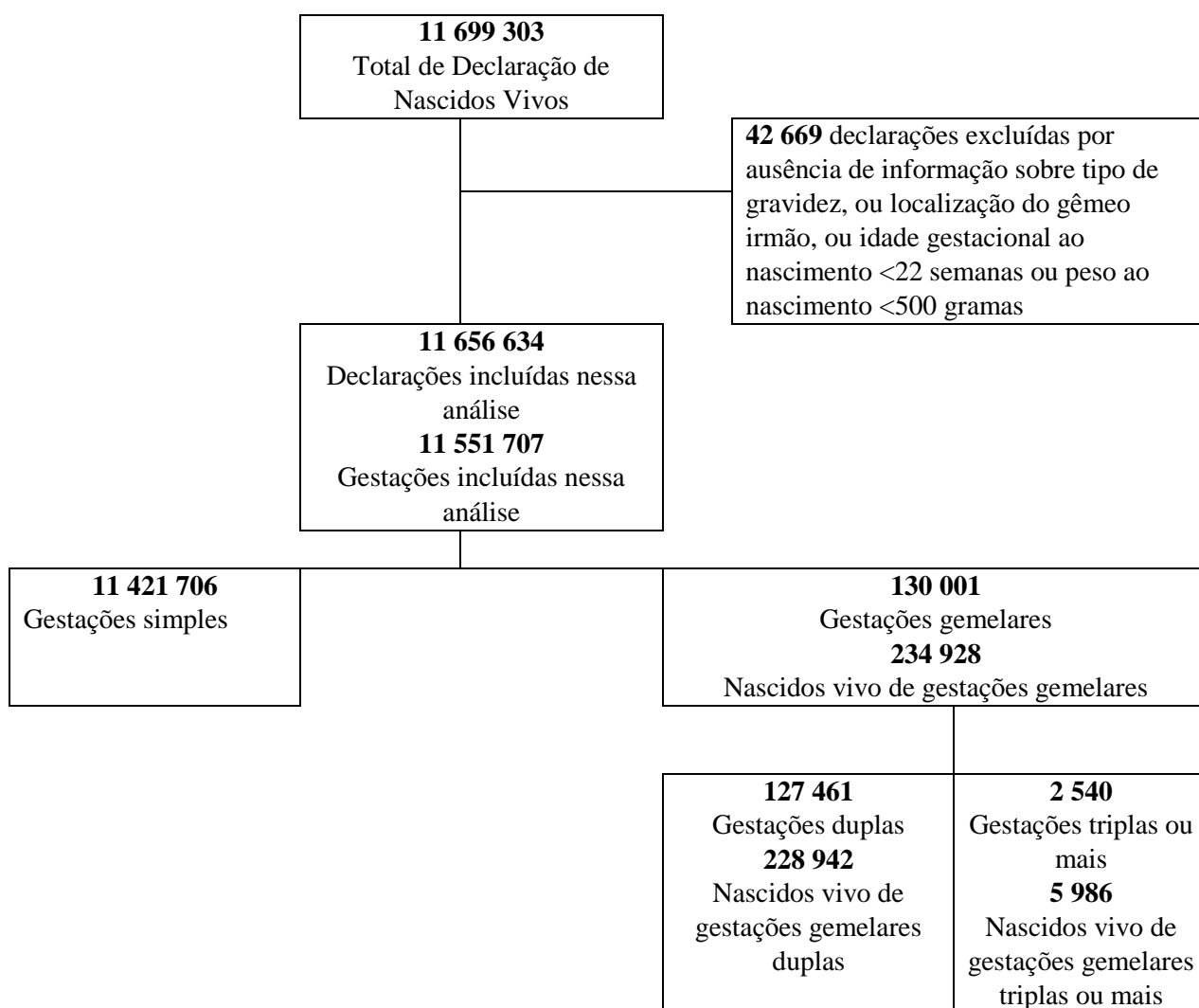


**Fluxograma 5:** Processamento dos dados do SINASC

As informações do SINASC são obtidas no site do DATASUS, dentre as Estatísticas vitais. O DATASUS adotou uma arquitetura de servidores computacionais que permitem o cruzamento de informações obtidas em séries históricas, e através da utilização de softwares específicos, a construção de relatórios e gráficos. Assim as informações ficam disponíveis para que análises objetivas dos dados possam guiar tomadas de decisão baseadas em evidências e elaboração de programas de ações de saúde (69).

A tabulação dos dados no site do DATASUS sofreu mudanças da mesma forma que o formulário da DNV. Em 1994 foi criado o Programa Tab para DOS (TabDOS), disseminado através de CD do Sistema de Informação de Mortalidade – SIM - e a partir de 1996 criou-se o Programa Tab para Windows (TabWin) que incorporou novos recursos como operações aritméticas e estatísticas, elaboração de gráficos e importação de tabulações efetuadas pela internet e o TabNet, programa que permite a realização de tabulação a partir de arquivos .DBF, componentes básicos dos Sistemas de informação do SUS dentro de suas intranets e seus sites, permitindo ao usuário transferir via internet os dados no formato TabWin. Essas mudanças permitiram que gestores, estudiosos e o público interessado na área da saúde pudessem obter e analisar os dados dos sistemas de informações do Sistema Único de Saúde. Esses tabuladores permitem selecionar e organizar os dados conforme o objetivo da pesquisa, e também associar as tabulações a mapas. Esses programas são de distribuição gratuita e estão disponíveis para download nos links de programas de tabulação (69). Os dados armazenados no sistema não contêm a identificação das mulheres e são considerados de domínio público, podendo ser utilizados sem restrições.

Para essa análise utilizaram-se os dados do SINASC do período de 2011 a 2014, com um total de 11.699.303 nascidos vivos, no qual foram aplicados os critérios de exclusão descritos no fluxograma abaixo (Fluxograma 6). Para identificação do número de gestações gemelares considerou-se que o número de gestações não corresponde simplesmente à metade do número analisado (n), porque houve casos de gestação trigemelar ou de maior ordem e casos em que houve óbito fetal de um dos gemelares. Utilizou-se então para a identificação do número de gestações a data de nascimento da mãe, a data de nascimento das crianças e o número da DNV, através de procedimentos de *record linkage*.



**Fluxograma 6.** Declarações incluídas na análise do banco de dados do SINASC após aplicação dos critérios de exclusão, Brasil, 2011-2014.

Para essa análise não se utilizou o valor de p, mas sim o coeficiente V de Cramer, porque na verdade esta não é uma amostra, mas população total. Com esse tamanho amostral enorme, os resultados seriam todos estatisticamente significativos. O coeficiente V de Cramer é um teste de força de associação que é interpretado de acordo com a Figura 3 (72). Também se utilizou para a análise do IDH, o Coeficiente de Spearman, um teste de tendência não paramétrico. Detalhes dessa análise estão explicados adiante. Apesar de todos os testes realizados, pelo SINASC ser um banco de dados que inclui toda a população não haveria necessidade de utilização de testes estatísticos, por não estarmos utilizando uma amostra populacional (72,73). Todos os procedimentos estatísticos foram realizados através de SAS System (versão 9.4).

Coeficiente V Cramer	Associação
0-0,1	Fraca ou nenhuma
0,1-0,3	Baixa
0,3-0,5	Moderada
>0,5	Forte

**Figura 3.** Interpretação do Coeficiente V de Cramer

Segue a análise estatística para esse estudo:

- Análise da prevalência da gestação gemelar no Brasil. Nessa abordagem a unidade de análise é a gestação. Comparou-se inicialmente a gestação gemelar com a simples nas diversas regiões e UF, e os resultados das comparações estão apresentados de acordo com o Coeficiente V de Cramer. Calculou-se a prevalência da gestação gemelar de acordo com o IDH, e os resultados foram avaliados através do coeficiente de Spearman e estão apresentados em um gráfico do menor para o maior valor de IDH, os pontos do gráfico representam as UF e a linha o Brasil como um todo. Para a caracterização



de cada UF por IDH utilizou-se o ranking de IDH Municipal (IDHM) de 2014, uma análise baseada na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) que é divulgada anualmente, e não cada 10 anos como o Censo Demográfico; os valores do IDHM estão disponíveis para *download* no site <http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/radar-idhm/> (74).

- Análise das características sociodemográficas e obstétricas entre as gestações gemelares e únicas; nessa análise a unidade de análise também foi a gestação. As comparações foram feitas utilizando-se o Coeficiente V de Cramer.

- Análise dos resultados perinatais das gestações gemelares. Utilizaram-se inicialmente as gestações como unidade de análise, sendo as variáveis analisadas, a idade gestacional ao nascimento, a forma de início do trabalho de parto e o tipo de parto. As gestações gemelares são comparadas às únicas e o Coeficiente V de Cramer está apresentado. Em seguida avaliaram-se o peso ao nascimento, a apresentação, a presença de malformações congênitas e o escore de Apgar, situações em que a unidade de análise passa a ser o recém-nascido e os dados do primeiro e segundo gemelares estão apresentados separadamente, comparados da seguinte maneira: primeiro gemelar versus recém-nascido único, segundo gemelar versus único e segundo versus primeiro gemelar, através da Razão de Prevalência e seus intervalos de confiança 95%. Como cada recém-nascido possui uma DNV com número diferente e sequencial, o primeiro e o segundo gemelar foram identificados utilizando-se essa numeração; além disso, no caso de óbito fetal de um dos gemelares, o banco não permite identificar se esse óbito correspondeu ao primeiro ou a segundo gemelar porque somente o que sobreviveu terá sua DNV preenchida, dessa

forma para a análise considerou-se o sobrevivente como primeiro gemelar em todos os casos em que o par não foi identificado.

- Análise dos resultados perinatais de acordo com a apresentação do primeiro gemelar (cefálico ou não cefálico). Nessa análise somente as gestações gemelares foram avaliadas e as comparações entre os grupos analisados estão avaliadas pelo Coeficiente V de Cramer.

- Análise do escore de Apgar do primeiro e do segundo gemelar de acordo com a via de parto. Foram consideradas somente as gestações gemelares nessa análise. Os grupos de comparação foram as seguintes vias de parto: primeiro e segundo gemelar nascidos por via vaginal, primeiro gemelar nascido por via vaginal e o segundo por cesárea, cesárea eletiva ou cesárea intraparto. As comparações estão avaliadas com o Coeficiente V de Cramer.

- Análise de fatores independentemente associados ao Apgar de 5º minuto <7: através de análise de regressão múltipla, o Apgar <7 foi considerado como desfecho e as demais variáveis preditoras. Nessa análise calculou-se o Odds Ratio e seus intervalos de confiança 95%, considerando-se significativo os valores de p abaixo de 0,05. Nessa análise não existe necessidade de ajuste ao desenho do estudo por ser um estudo populacional. Essa análise múltipla foi realizada em etapas, porque teve que se considerar o Apgar de cada gemelar, inicialmente as gestações em que ambos os gemelares apresentaram Apgar de 5º minuto >7 (referência) foram comparadas com três grupos: o primeiro em que ambos os gemelares apresentaram Apgar de 5º minuto <7, outro em que somente o primeiro gemelar apresentou Apgar de 5º minuto <7 e um último em que somente o segundo gemelar apresentou Apgar de 5º minuto <7, identificando-se a prevalência dessas condições dentre as variáveis

sociodemográficas e obstétricas, a partir daí, realizou-se uma análise univariada com a identificação de diversos fatores associados ao Apgar de 5º minuto <7 e posteriormente análise multivariada com a identificação de fatores independentemente associados a essa complicação perinatal.

## 4. RESULTADOS

**Artigo 1:** Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. Severe maternal morbidity, perinatal outcomes and other aspects associated with multiple pregnancy. Submitted to *RBGO Obstet Gynecol*. 2017.

**Artigo 2:** Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, Mazhar SB, Jayaratne K, Qureshi Z, Sousa MH, Vogel JP; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obstet Gynecol*. 2016 Apr;127(4):631-41.

**Artigo 3:** Santana DS, Silveira C, Costa ML, Souza RT, Surita FG, Souza JP, Mazhar SB, Jayaratne K, Qureshi Z, Sousa MH, Vogel JP, Cecatti JG, on behalf of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. Submitted to *Bull World Health Organ* 2016.


**Artigo 4:** Santana DS, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Surita FG, Sousa MH, for the Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity Study Group. Severe maternal morbidity and perinatal outcomes in twin pregnancies: results from the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity. Submitted to *Int J Gynecol Obstet* 2017.

**Artigo 5:** Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Tedesco RP, Passini R Jr, Lajos GJ, Dias TZ, Nomura ML, Rehder PM, Sousa MH, for the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP) study group. Maternal and perinatal outcomes and factors associated with twin pregnancies among preterm births: evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). Submitted to *BJOG* 2017.

**Artigo 6:** Santana DS, Souza RT, Argenton JL, Silva CM, Cecatti JG. Twin pregnancy in Brazil: a profile analysis exploring population information from the national birth registry on live births. Submitted to *J Clin Epidemiol* 2017.

**Artigo 1.**Submetido ao periódico *RBGO Obstet Gynecol* (Qualis B3)

ScholarOne Manuscripts™ José Cecatti

 **SciELO** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

[Home](#) [Author](#) [Associate Editor Center](#)

[Author Dashboard](#) / [Submission Confirmation](#)

---

## Submission Confirmation

---

Thank you for your submission

---

<b>Submitted to</b>	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
<b>Manuscript ID</b>	RBGO-2017-0052
<b>Title</b>	Severe maternal morbidity, perinatal outcomes and other aspects associated with multiple pregnancies
<b>Authors</b>	Santana, Danielly Surita, Fernanda Cecatti, José
<b>Date Submitted</b>	25-May-2017

---

**SCHOLARONE™**

## REVIEW

### **Severe maternal morbidity, perinatal outcomes and other aspects associated with multiple pregnancies**

### **Morbidade maternal grave, resultados perinatais e outros aspectos associados com gestações múltiplas**

Danielly Scaranello Santana <sup>1</sup>

Fernanda Garanhani Surita <sup>1</sup>

José Guilherme Cecatti <sup>1</sup>

1. Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Brazil

#### **Correspondence:**

José Guilherme Cecatti

Dept Obstet & Gynecol

University of Campinas, Brazil

Phone: +55-19-35219482

E-mail: [cecatti@unicamp.br](mailto:cecatti@unicamp.br)

## **Severe maternal morbidity, perinatal outcomes and other aspects associated with multiple pregnancies**

### **Abstract**

Twin pregnancy accounts for 2-4% of total births, with a prevalence ranging from 0.9 to 2.4% in Brazil. It is associated with worse maternal and perinatal outcomes. Many conditions such as severe maternal morbidity (potentially life-threatening conditions and maternal near miss) and neonatal near miss have still not been properly investigated in the literature. The difficulty in determining conditions associated with twin pregnancy probably lies in its relatively low occurrence and the need for larger population studies. The use of whole population and databases from big multicenter studies, therefore, may provide unprecedented results. Since it is a rare condition, it is more easily evaluated using vital statistics from birth e-registries. A literature review was then conducted to identify the characteristics of twin pregnancy in Brazil and worldwide. Twin pregnancy has consistently been associated with severe maternal morbidity, maternal near miss and perinatal morbidity, with still worse results for the second twin, possibly due to some characteristics of delivery, including safety and availability of appropriate obstetric care to women at high risk for perinatal complications.

**Keywords:** multiple pregnancies; maternal morbidity; perinatal morbidity; high-risk pregnancy.

## **Morbidade materna grave, resultados perinatais e outros aspectos associados com gestações múltiplas**

### **Resumo**

A gestação gemelar é responsável por 2-4% do total de nascimentos, com uma prevalência variando de 0,9 a 2,4% no Brasil. Ela se associa com piores resultados maternos e perinatais. Muitas condições como a morbidade materna grave (condições potencialmente ameaçadoras da vida e near miss materno) e near miss neonatal ainda não foram investigadas de forma apropriada na literatura. A dificuldade na determinação de condições associadas com a gestação gemelar provavelmente reside em sua relativamente baixa ocorrência e na necessidade de estudos populacionais maiores. O uso da população total e de bancos de dados de grandes estudos multicêntricos podem então fornecer resultados sem precedentes. Considerando que esta é uma condição rara, é mais facilmente avaliada usando estatísticas vitais de registros eletrônicos de nascimento. Realizamos então uma revisão da literatura para identificar as características da gestação gemelar no Brasil e no mundo. A gestação gemelar está consistentemente associada com morbidade materna grave, near miss materno e morbidade perinatal, com resultados ainda piores para o segundo gemelar, possivelmente devido a algumas características da atenção ao nascimento, incluindo segurança e disponibilidade de cuidados obstétricos apropriados para a mulher com alto risco de complicações perinatais.

**Palavras-chave:** gestações múltiplas; morbidade materna; morbidade perinatal; gestação de alto risco.



## Introduction

Twin pregnancy accounts for 2-4% of the total number of births (1-6). Spontaneous twin pregnancy rates vary worldwide. Prevalence rates range from less than 8 twin pregnancies per 1,000 births in the East, Southeast and South of Asia, India, and Oceania, 9 to 16 per 1,000 births in the United States and Latin America, to 17 or more per 1,000 births in Africa (7). The highest rates of twin pregnancies are found in Nigeria and the lowest rates occur in Japan (8). This difference is mainly due to dizygotic twin pregnancies, since the prevalence of monozygotic pregnancies is practically constant, ranging from 3.5 to 4 per 1,000 births (7,8).

Twin pregnancy rates have increased in the last 30 years, particularly in high-income or middle-income countries, owing to more advanced maternal age to become pregnant, a decline in fertility and an increased use of assisted reproductive techniques (2-4). In the United States, at the end of the eighties, the rate of twin pregnancies was 22 per 1,000 live births, which represented a 22% increase in the prevalence of twin pregnancies compared to rates in the beginning of the seventies (8). The same was observed in England where the rate was 16 per 1,000 births in 2009, while in 1980 it was 10 per 1,000 births (4).

It is well-known that twin pregnancy is associated with higher maternal and perinatal risks. Maternal adaptation to twin pregnancy leads to diverse complications. Maternal death (MD) associated with a twin pregnancy is 2.5-fold higher than in singleton pregnancy (4). The rate of perinatal mortality is two to three times higher in twins than among singleton newborn infants, primarily due to preterm birth, fetal growth restriction (FGR), low birth weight (LBW) and intrapartum anoxia (9,10).

Maternal morbidity and mortality associated with twin pregnancy have not been appropriately discussed in the literature since there are few studies on the topic. The few existing studies have methodological limitations, mainly due to inadequate control groups, improper evaluation of the results and a small number of cases (1-3,11). Studies on mortality and morbidity are rare, but even rarer are studies that associate twin pregnancy with the new concepts of severe maternal outcome (SMO) and maternal near miss (MNM).

### **Etiology and epidemiology of twin pregnancy**

Twin pregnancy may result from the fertilization of two oocytes by two sperms, generating dizygotic twins, or result from the fertilization of a single oocyte that will split subsequently into two similar structures, each capable of developing an individual, generating monozygotic twins (6,12).

Dizygotic pregnancies are the majority and occur spontaneously due to increased concentration of follicle-stimulating hormone (FSH) in the woman (6). Therefore, risk factors for its occurrence are: geography (it occurs more frequently in countries with milder climate) (6), ethnicity (black ethnicity) (8), multiparity (6,8), advanced maternal age (ovarian hyperstimulation due to increased gonadotrophins between ages 35 and 39 years) (5,6,8), low socioeconomic condition (nutrition and habits may modify gonadotrophin concentration) (8), use of oral contraceptives (increases the risk of twin pregnancy for a short time period after its use is discontinued) (8), family history (7-15% of the population has a dominant gene for twin pregnancy) (6,8), and use of assisted reproductive techniques (5,6,8).

Monozygotic pregnancies occur in 30% of twin pregnancies and are widely determined by genetic factors. In vitro fertilization is a risk factor for monozygotic pregnancies, since embryo procedures may generate an alteration in the zona pellucida (8,12-14). Contrary to dizygotic pregnancy that is always dichorionic, chorionicity in monozygotic pregnancy is determined by the time of division of both cell masses. Should division occur in the first 72 hours after fertilization, pregnancy is dichorionic and diamniotic. Should division occur between days 4 and 8, pregnancy is monochorionic and diamniotic. Should division occur after the 8<sup>th</sup> day, pregnancy is monochorionic and monoamniotic (6,12). About 75% of monozygotic pregnancies are monochorionic and, among monochorionic pregnancies, approximately 2% are monoamniotic (13,15).

Chorionicity is evaluated by ultrasonography performed early in pregnancy, within the first 15 weeks of gestation. The lambda sign, typical of dichorionic pregnancy, is detected (12,16). It is important to identify chorionicity, owing to the occurrence of complications that are most commonly associated with monochorionic pregnancy. Complications associated with twin pregnancy are: abortion (three times more frequent), congenital malformations and chromosomal disorders (occurs in 2% of twin pregnancies; minor malformations have an incidence of 4%), weight discordance,

preterm birth and LBW, consequently with increased perinatal mortality and morbidity that is 3 to 10 times higher in monozygotic pregnancies due to chorionicity (13-16).

Monochorionic pregnancies are associated with specific conditions. The incidence of twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) is 15-25% in monochorionic pregnancies. In TTTS, a communicating unidirectional flow occurs between fetuses, through deep arteriovenous anastomoses and superficial venovenous and arterio-arterial anastomoses, with repercussions for both fetuses. It is clinically manifested by a donor twin with severe growth restriction, anemia, and oligohydramnios, and a recipient twin affected by circulatory overload with polycythemia, cardiac complications, hydrops, and polyhydramnios. Reversed arterial perfusion is a rare condition that occurs in 1% of monochorionic pregnancies. Discordant development of an acardiac twin with diverse structural malformations occurs. The donor twin consequently develops congestive heart failure. Selective FGR occurs in 5-10% of twin pregnancies and is diagnosed by a difference higher than 25% of weight between fetuses, associated with increased perinatal morbidity and mortality. When one twin dies, the risk of death or neurologic sequelae for the other fetus is very high due to vascular anastomoses, requiring periodic ultrasonographic monitoring. Umbilical cord accidents are a specific condition of monoamniotic pregnancies that occur in 48 to 80% of cases and are associated with high rates of perinatal mortality (12,13,15).

### **Twin pregnancy in Brazil**

Few studies have adequately assessed twin pregnancy in Brazil, probably due to data contained in databases on births that are not entirely reliable. Existing studies have investigated specific locations, and twin pregnancy was not characterized by regions in Brazil.

The oldest prevalence data (1984-1996) was identified in a study with a small population (116,699 deliveries), that was not primarily aimed at evaluating the prevalence of twin pregnancy, but assessed perinatal mortality in this population compared to a singleton pregnancy. In this study, a survey of births was made in the largest maternity hospital in Campinas-SP, identifying a prevalence of 1062 (0.9%) twin births (17). Another small study reported 7.997 deliveries in the Albert Einstein Israeli Hospital in São Paulo, SP, from 1995-1998, identifying a prevalence of 24.02 twin

deliveries/1,000 births, of which 19.51‰ were dizygotic pregnancies and 2.13‰ were triplet pregnancies. In this study, there was an increase in the prevalence of dizygotic pregnancies (13.51‰ in 1995 to 28.98‰ in 1998), possibly due to advanced maternal age, multiparity and *in vitro* fertilization (18).

Using the SINASC (Live Birth Information System) database, two studies were published including populations from different states. The first study investigated multiple births in Porto Alegre, RS, from 1994 to 2005, in a population of 263252 births, and the prevalence of multiple pregnancies was 2.1%. In the periods studied, the rate increased 24.7% for twin pregnancies and 150% for triplet pregnancies or more fetuses. Still, in this study, twin pregnancy was more frequent in women with higher levels of school education, advanced age and deliveries in private hospitals, possibly suggesting a higher use of assisted reproductive techniques (19). The second study investigated births in the city of São Paulo, SP, from 2003-2014, identifying, 24589 (11.96‰ – 7.5‰ dizygotic and 4.42‰ monozygotic) twin births and 736 (0.36‰) triplet or more fetuses in a total of 2 056 016 births. In this study, older maternal age was a factor strongly associated with twin pregnancies, particularly dizygotic pregnancies, as well as other factors such as BMI (body mass index) and air pollution (20).

In Brazil, there is an interesting fact about a place called “Twin City.” Candido Godoy is a small city of approximately 6,000 inhabitants in the Rio Grande do Sul with a high rate of twin births (2% from 1994 to 2006). In the subdistrict of the city named Linha de São Pedro, twin birth rates reached 10% in 1994, generating widespread assumptions. One was a folkloric belief that Nazi studies may have been conducted in this population by Joseph Mengele. Two different studies evaluated this population to find the reasons for the high prevalence of twinning. Twin pregnancy was strongly associated with genetic conditions in that population. Most specifically, genetic polymorphisms in the p53 pathway, responsible for blastocyst implantation and maintenance of the embryo within the uterus, played a role (21,22).

### **The importance of vital records in rare conditions such as twin pregnancies**

Twin pregnancy is a rare condition that should be considered in vital statistics assessments. Vital statistics refer to continuous routine birth and death registries in a certain population. These registries can be integrated into a national surveillance

program, where rare conditions can be identified. Rare conditions are hardly identified in sample analyses but easily identified in national-scale analyses.

Health records permit surveillance and investigation of mortality, contributing to the creation of diverse population-based indicators such as fertility and mortality; assessing the participation of individuals in economic, social, political life, safety and sustainability. Birth registries permit recognition of the right to an identity, a name, a nationality, related rights, protection against child labor, marriage, and child trafficking. From these records people are recognized and counted, broadening government responsibility and maximizing access to human rights for the most vulnerable and marginalized population. Registries provide a basis for decision-making in public health policies that also involve social issues and permit the development of interventions with better financial management and universal health care coverage (23-25).

Despite its importance, this type of registry remains neglected (25). It is estimated that 1 in every 3 children aged  $\leq 5$  years worldwide does not have a birth record, and two-thirds of deaths were not registered or counted in vital records. More than half of the World Health Organization (WHO) member states have no mortality data or data are of inferior quality, with little value for public health policies or planning (26). These countries use indirect techniques to identify these events or use a sampling method in research. However, the sample is not always sufficient to determine rare events, and indicators may not be interpreted as population-based parameters because there may be limitations in the sampling design (24,27).

Data obtained in vital statistics and population-based databases permit the creation of the so-called *e-Registries* (electronic registries), information systems and storage technologies, analysis and dissemination of health data. These systems have assumed importance because global health agencies are supporting more sustainable and safe ways to obtain and disseminate health information. When using paper databases, data availability and safety are not the same as in electronic databanks. This causes underutilization and sharing of information without privacy and safety. The aim of *e-Registries* is to unify information from preconception to the postpartum period and newborn and child health data. This population-based collection has less bias of information and data validity is higher. In addition, there is a better evaluation of interventions. These registries are an emergent opportunity for researchers in maternal

health, although middle and low-income countries still have an insufficient data collection, analysis, and notification of health data, resulting in incomplete and fragmented data (28,29).

Many countries have databases containing birth records. Norway has the Medical Birth Registry of Norway (MBRN). The United States has the National Center for Health Statistic, and Brazil has the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS) which stores SINASC (Live Birth Information System) data. SINASC is a birth registry of the entire Brazilian population that has been gradually implemented since 1994. Its aim is to gather epidemiological birth data that is informed throughout the national territory and provide birth data for all levels of the health care system (30).

### **Perinatal outcomes in twin pregnancy**

There are diverse perinatal complications associated with a twin pregnancy, although the worst outcome expected is perinatal death. Perinatal death is defined as the sum of fetal deaths (intrauterine death of any product after 22 completed weeks or 500 g in weight) and deaths of live births in the first seven days after birth. Twin pregnancy, when compared to singleton pregnancy, increases two to three times the risk of perinatal death. Preterm delivery and LBW are the most important factors for determining the perinatal outcome (7,9,31,32).

Preterm birth is defined as birth before 37 completed weeks of gestation. It has a prevalence ranging from 5 to 18% in different countries. Brazil, India, China, Nigeria and the United States are among the 10 countries with the highest estimated number of preterm births (33-37). Preterm birth occurred in 51% of twin pregnancies and early preterm birth (birth at less than 32 weeks) occurred in 14% of twin pregnancies (4,10,38).

Preterm birth is directly associated with an increased risk of death and neonatal morbidity. Major causes of preterm birth are preterm delivery, premature rupture of membranes, maternal conditions (hypertension, diabetes, abruption placenta) and fetal conditions that lead to preterm delivery (FGR, fetal distress, the death of one twin). Morbidity associated with preterm birth refers fundamentally to respiratory distress, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis (33,39,40). Neonatal morbidity seems to be more important when there is weight discordance between both

fetuses, with a higher propensity of intracranial hemorrhage and patent ductus arteriosus (12).

LBW, defined as weight less than 2500g at birth, occurs in half of the cases of twin pregnancy, due to preterm delivery and FGR (12). Among causes of growth restriction and weight discordance are unequal placentation and uterine overload, with different blood flow and nutrients for the fetuses, genetic differences, relative placental insufficiency, cord insertion abnormalities, malformations, and infection. Twin and singleton pregnancies appear to be similar in growth until approximately 30 weeks when twins are smaller than fetuses from singleton pregnancies. Between 34 and 35 weeks, the difference in fetal weight is clear and the incidence of FGR at 38 weeks quadruples, including virtually half of twin births (4,10,12,38). Nevertheless, growth evaluation is usually based on growth curves established by singleton pregnancies. Diverse studies have recommended the creation of growth curves specific to twins or the use of curves for preterm infants (41,42).

Among unfavorable outcomes are fetal death and neonatal death (death of a newborn infant within the first 28 days of life), which may be early when it occurs during the first week postpartum, or late when it occurs after the first week until 28 days. The fetal death rate is higher among twin pregnancies than in singleton pregnancies. In 2009, it was estimated that this complication occurred in 12.3 per 1,000 twin births, while in single pregnancies it occurred in 5 per 1,000 births (4).

Recently, the concept of neonatal near miss (NNM) has also emerged. It is a new marker of severity that is similar to maternal near miss (MNM) and permits the identification of a group of newborn infants at higher risk for neonatal death. Neonatal near miss is defined as a severe complication that almost resulted in the death of a newborn infant during the neonatal period (first 28 days of life). As MNM, NNM has a higher incidence than neonatal death (43-45). Since it is a very new concept, the majority of articles published still discusses diagnostic criteria for its identification. An article published in 2015 defined two sets of criteria for identifying NNM cases: pragmatic criteria and management criteria, shown in Figure 1. Based on these criteria, a systematic review was conducted, identifying an NNM rate that ranged from 21.4 to 72.5/1,000 live births. No other study has evaluated the association between NNM and twin pregnancy until the present (43-45).

### **Maternal morbidity associated with twin pregnancy**

Maternal morbidity is associated with maternal adaptation to physiological alterations that occur during twin pregnancy (12,38). In the first trimester, due to increased levels of gonadotrophic hormone (hCG), nausea and vomiting occur more frequently, as well as hyperemesis gravidarum. A greater expansion of blood volume also occurs (in 40-50% of single pregnancies and 50-60% of twin pregnancies), with hemodilution anemia and cardiovascular alterations, further exacerbated when related to preeclampsia and pulmonary edema (4,9,12,38).

Twin pregnancy is associated with a twofold to 3.5-fold higher risk of hypertensive alterations (preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome and fatty liver of pregnancy) than singleton pregnancy, with an incidence of 12.9 to 37%, mainly after the 20<sup>th</sup> week of gestation (9,12,46,47). The higher production of Placental Lactogen Hormone (PLH) in twin pregnancy causes insulin intolerance. In association with other factors such as weight gain, maternal age, and BMI, this could lead to Gestational Diabetes (9).

Regarding local alterations, uterine overdistension is observed, generating organ compression that may lead to urologic obstructive disorders and urinary tract infection, in addition to preterm labor (PTL), abruption placenta and premature rupture of membranes (PROM). Furthermore, postpartum complications such as uterine atony and postpartum hemorrhage may also occur (12,38). Blood loss in twin deliveries is approximately 935 ml, while in single pregnancy it is around 500ml, contributing even more to maternal anemia and requirement of blood transfusion (4,9,12).

Despite all the recommendations on vaginal birth for twin pregnancies, even under ideal conditions, when the first twin is in cephalic presentation and weighs more than 1500g, 75-80% of these pregnancies still result in cesarean delivery. The literature shows evidence that cesarean delivery does not reduce complications such as neonatal sepsis, fetal distress for the second twin, or preterm delivery. In contrast, it increases the risk of postpartum hemorrhage, hysterectomy, blood transfusion, and complications due to placenta previa, placental accrete and abruption placenta (2,3,9,48-51).

Maternal mortality (MM) is the most severe complication associated with a twin pregnancy. The literature reports an incidence of MM that is 2.5 times higher in twin pregnancy than in single pregnancy (4,32). Maternal morbidity is very important in twin pregnancy. However, even more important is severe maternal morbidity (SMM), a



marker of obstetric care that precedes and shares many characteristics with maternal death (MD). It is defined as the sum of cases of maternal near miss and potentially life-threatening conditions (PLTC) (52). Maternal near miss is defined by the WHO (World Health Organization) as a woman who almost died but survived complications during pregnancy, childbirth, or within 42 days of the termination of pregnancy (52).

A chain of severe maternal events may culminate in the extreme event of MM. In this chain of events, pregnancy may be complicated or not. Complicated pregnancies may threaten a woman's life and be a potentially life-threatening condition (PLTC). In the latter, the woman may recover, have temporary or permanent incapacity or she may die (52). SMM represents the set of possible results for PLTC (Figure 2) (53).

Diagnostic criteria for these conditions, shown in Figure 3, were defined by the WHO in 2009, which elaborated a list of PLTC and 3 sets of criteria for MNM: clinical (capable of identifying severe cases essentially by using clinical judgement, without the need of special techniques or specific laboratory exams), laboratory (specific laboratory alterations in diverse organ or system dysfunctions) and management criteria. Prior to this, cases were identified by the so-called pragmatic criteria, which consisted in the presence of at least one of the following conditions: admission in intensive care unit (ICU), blood transfusion, hysterectomy, and eclampsia (53-56).

The WHO, in addition to determining criteria for identification of SMO cases, also proposed indicators to monitor the quality of obstetric care in MNM and MM cases. The Potentially Life-Threatening Conditions Ratio (PLTCR), Maternal Near Miss Ratio (MNMR) and Severe Maternal Outcome Ratio (SMOR) correspond respectively to the number of cases of PLTC, MNM and SMO (MNM+MM) per 1,000 live births. All are described as representatives for estimating the complexity of care. The MNM: MD Ratio represents which proportion of MNM cases for each case progressed to MM. The mortality index (MI), calculated by dividing MM cases by SMO cases, represents an estimate of performance. The higher the index (over 20%), the worse the quality of obstetric care provided to severe cases. The Intrahospital Maternal Mortality Ratio (IH-MMR) represents the number of deaths occurring in a hospital setting for 100,000 live births, including only death cases that occur in the first 7 days postpartum. Finally, the markers Maternal Severity Score (MSS) and Maternal Severity Index (MSI) describe the relationship between severity markers and MM. MSS represents the number of severity

markers for each SMO case. MSI represents the odds of death among SMO cases. These indicators may be used to monitor the performance of care offered to the woman with complications in health care units (52,57,58).

There has been increasing interest in the subject, although until 2011 the prevalence of SMO was widely variable in the literature, mainly due to the use of non-standardized criteria for identification of cases, with a rate of MNM ranging from 0.01 to 14.98%, depending on the clinical criterion used to identify SMO cases. The use of unique diagnostic criteria is able to identify and monitor MNM cases with the creation of interventions required for its prevention (52,56,57,59-61). Thus, many recent studies that used the WHO criteria were capable of identifying the prevalence of MNM cases in a more uniform manner.

The first multicenter study to use the new WHO criteria was the cross-sectional study of Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity, a study including 27 referral hospitals and 82388 women, from July 2009 to June 2010. Of the total number of women, 9,555 had some type of severe pregnancy-related complication. The SMO ratio was 11.08 per thousand live births and MNM was 9.37 per thousand live births (62). The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health (WHOMCS) was the first international WHO study to consider the new diagnostic criteria for SMM. It was a multicenter cross-sectional study, conducted in 29 countries from May 2010 to December 2011. The WHOMCS identified that out of 314 623 women, 23, 015 had some type of pregnancy-related complication, with an MNM ratio of 8.3 per thousand live births and SMO of 9.9 per thousand live births (63). Another more recent cross-sectional study, organized by PAHS (the Pan American Health Organization), collected data from March to June 2013. This study included 3.196 women managed in 11 hospitals from Latin American countries, identifying an SMO ratio of 12.9 per thousand live births and MNM of 12.3 per thousand live births (64). These results correspond to the main results of the studies cited, since many other secondary analyses were carried out using these databases, with more specific results for certain conditions such as hypertension, postpartum hemorrhage, abortion, advanced maternal age, adolescence, and delivery route, among others. New articles are frequently published but correspond to non-multicenter studies that have

found lower or higher MNM ratios than those previously mentioned. However, this exceeds the purpose of the current review.

Few studies have investigated the association between severe maternal outcome and twin pregnancy, possibly because it is still a relatively new concept. However, the WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health (WHOGS), a cross-sectional multicenter study evaluated more than 6000 twin pregnancies, identifying MNM by using pragmatic diagnostic criteria. It concluded that twin pregnancy is a significant risk factor for maternal and perinatal morbidity, when compared to single pregnancy in middle- or low-income countries (32). Until recently, the WHOGS was the largest and most complete assessment available of the relationship between twin pregnancy and severe maternal outcome.

It is well-known that twin pregnancy is associated with a number of maternal and fetal complications. Its incidence has increased in the last decades, making the condition an important object of study in clinical practice. Nevertheless, it is difficult to obtain a database with a significant number of twin pregnancies. Many studies have covered small populations with results devoid of statistical significance. The use of large databases may provide surprising results regarding SMM, perinatal outcomes and NNM. As previously mentioned, few studies have evaluated severe maternal morbidity associated with twin pregnancy. Knowledge of this association may help us understand the severity of twin pregnancy for the woman, identify risk factors and permit the diagnosis of early signs of potentially life-threatening conditions. The investigation of NNM in twin pregnancies may be unprecedented, but the characterization of perinatal outcomes may modify the approach to care in twin pregnancies.

### **Delivery in twin pregnancy**

In the past, there was much discussion on the best route of delivery in twin pregnancies, primarily for the second twin who appeared to have the worst outcomes when the delivery route was vaginal (49,65). However, multicenter studies currently provide strong evidence that vaginal delivery is safe when the first twin is in cephalic presentation (66,67). Despite the evidence, cesarean section is the main delivery route in twin pregnancies, and the literature reports a prevalence ranging from 34-82% (32,50,51,68,69). As occurs in vaginal delivery, labor induction has also been shown to

be safe, but its prevalence is still very low (70). It was observed that the prevalence of cesarean delivery in twin pregnancies is elevated, irrespective of the population-based sample evaluated, particularly in Brazil.

WHO recommends that rates of cesarean section do not exceed 10-15% of the total number of deliveries since higher rates of cesarean deliveries are not associated with a reduction in maternal or neonatal mortality. In contrast, rates may be associated with worse maternal results. These results raise doubts as to the safety of twin deliveries, diagnostic delays, and treatment of complications. Nevertheless, we should think about the possibility of inadequate care, considering scientific evidence-based management. Further studies are important to better understand the profile of twin pregnancy and its management. Twin pregnancy is a high-risk condition that requires adequate prenatal care to obtain the best possible maternal and perinatal outcomes (4,33).

### **Particularities in statistical analysis of twin pregnancies**

Little has been discussed about the statistical approach to twin pregnancy and analyses are performed in a heterogeneous manner. Studies that use a mixed population of single and twin pregnancies often face difficulties in determining the sample. Efforts should be made to obtain a standardized analytical approach to a twin pregnancy.

The first consideration concerns data collection instruments. The subject of twin pregnancy is raised, but data may be deficient or incomplete, especially for the second twin whose data is frequently entered descriptively in an open field in the research clinical form. Chorionicity is easy to evaluate clinically, however, differently of assisted reproductive techniques, it may not be questioned in studies that interview women. Therefore, this information is not frequently assessed and would be of great importance, especially for perinatal outcomes. It is understood, therefore, that more errors and missing information may occur during completion and typing of data when more complex data collection instruments are used.

The first difficulty in twin pregnancy lies in the rarity of the condition. Therefore, many studies generate results without statistical significance. The use of large databases and multicenter studies should be encouraged to assess rare conditions such as twin

pregnancies. Databases such as the Brazilian SINASC exist and are often of public domain. Data is available, but information is being underused.

On more specific statistical analysis, the identification of the study population may hinder assessment of twin pregnancy. In a study where the woman/pregnancy is the focus, the number of live births from twin pregnancies is not always clear. In a study where the newborn infant is the focus, the number of women/pregnancies is rarely explicit. The number of live twin births is not always clear and does not simply correspond to twice the number of pregnancies, since triple births or those of a higher order may obviously occur. Furthermore, there may also be fetal deaths. An estimate of the number of live births can be made, which is fundamental to calculate health indicators, and may specifically guide the estimation of twin pregnancies. This situation is yet to be better discussed in the literature.

Fetal weight is also evaluated in a customized manner on analysis of similar studies, as previously mentioned. The use of specific curves for twin fetuses and newborn infants would be ideal. However, it is also possible to use curves that represent characteristics of the study population. The Fenton Growth Curve can be used, in view of the high prevalence of preterm births among twins (41). Small-for-gestational-age (SGA) fetuses can be identified. SGA is a condition that corresponds to the concept of fetal growth restriction. Logically, other curves may be used and should be considered, in an attempt to encompass the conditions associated with a twin pregnancy.

Another difficulty in the analysis of twin pregnancy concerns assessment of newborn vitality, commonly expressed by a 5-minute Apgar score of less than 7. Specifically for multiple pregnancies, a reasonable proposal would be to consider the whole set of possible arrangements of perinatal conditions with compromised vitality. For instance, three groups could be created: both newborn infants with Apgar score <7; only the first with Apgar score <7; and only the second with Apgar score <7. All these analytical approaches may contribute to the resolution of some situations that emerge in the special condition termed twin pregnancy which remains a challenge for researchers.

### **Final considerations**

Twin pregnancy is a rare condition that has diverse particularities and difficulties, not only in clinical management but also with a scientific approach, making it a challenge for obstetric clinicians and researchers. In comparison to singleton pregnancy, a twin pregnancy is associated with a number of maternal complications, including severe maternal morbidity and maternal near miss, as well as perinatal mortality and morbidity. The second twin has worse outcomes, possibly due to delivery, its safety conditions and identification of high-risk groups. This characterizes a major demand for health professionals and centers that are informed and instrumentalized for appropriate prenatal, childbirth and newborn care. On the other hand, the lack of strong definitive and concrete evidence of determinants, associated factors, and consequent maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy, in Brazil and across the world, indicate that further studies are needed to specifically address these aims. The major focus should be on population-based studies, with the use of electronic birth registries or big international multicenter studies.

## References

1. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15 Suppl 3:45-52.
2. Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol*. 2012; 36(3):162-8.
3. Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG*. 2004; 111:1294-96.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Multiple pregnancy: The management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. NICE clinical guideline 129. 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg129>
5. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of Twinning in Developed Countries. *Semin Perinatol*. 2012; 36(3):156-61.
6. Hall JG. Twinning. *The Lancet*. 2003; 362(9385):735-43.
7. Smits J, Monden C. Twinning across the Developing World. *PLoS ONE*. 2011; 6(9). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182188/>.
8. Bortollus R, Parazzini F, Chatenoud L, Benzi G, Bianchi MM, Marini A. The epidemiology of multiple births. *Human Reproduction Update*. 1999; 5(2):179-187.
9. Buhling KJ, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, et al. Risk of gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 269:33-36.
10. Obiechina NJ, Okolie VE, Eleje GU, Okechukwu ZC, Anemeje AO. Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in Nigerian tertiary hospital. *Int J Womens Health*. 2011; 3:227-30.
11. Blickstein I. Maternal mortality in twin gestations. *J Reprod Med*. 1997; 42(11):680-4.
12. Cunningham FG, Haultz JC, Leveno KJ, Glistrap L, Bloom SL, Wenstrom KD. Multifetal Gestation. In: *Williams Obstetrics*. 22<sup>nd</sup>ed. New York: McGraw-Hill Companies. 2005. p. 911-48.
13. Trevett T, Johnson A. Monochorionic Twin Pregnancies. *Clin Perinatol*. 2005; 32(2):475-94.
14. Ferreira I, Laureano C, Branco M, Nordeste A, Fonseca M, Pinheiro A, et al. Corionicidade e Complicações perinatais. *Acta Med Port*. 2005; 18:183-88.
15. Cordero L, Franco A, Joy SD. Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcomes. *J Perinatol*. 2006; 26:170-75.
16. Oldenburg A, Rode L, Bodker B, Ersbak V, Holmskov A, Jorgensen FS, et al. Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large cohort of Danish twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 39:69-74.
17. Beiguelman B, Pinto CF. Perinatal mortality among twins and singletons in a city in southeastern Brazil, 1984-1996. *Genet Mol Biol*. 2000; 23(1):15-23.
18. Colletto GM, Segre CA, Beiguelman B. Twinning rates in a sample from a Brazilian hospital with a high standard of reproductive care. *São Paulo Med J*. 2001; 119(6):216-9.
19. Silva CH, Goldani MZ, Silva AA, Bettiol H, Barbieri MA, Rona R. The rise of multiple births in Brazil. *Acta Pediatr*. 2008; 97:1019-23.
20. Otta E, Fernandes ES, Acquaviva TG, Lucci TK, Kiehl LC, Varella MA, et al. Twinning and multiple birth rates according to maternal age in the city of São Paulo, Brazil: 2003-2014. *Twin Res Hum Genet*. 2016; 19(6):679-86.
21. Ribeiro AT, Oliveira MO, Sassi AK, Rodrigues MR, Oliveira MZ, Steinman G, et al. Twin town in South Brazil: a Nazi's experiment or a genetic founder effect? *PLoS One*. 2011; 6(6):e20328.

22. Ribeiro AT, Paskulin DD, Oliveira M, Oliveira MZ, Longo D, Ramalho V, et al. High twinning rate in Candido Godói: a new role for p53 in human fertility. *Hum Reprod.* 2012; 27(9):2866-71.
23. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil. 2009. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/indic\\_sociosaude/2009/indic\\_sau de.pdf](http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/indic_sau de.pdf).
24. ACOG Committee Opinion Nº 639: The importance of vital records and statistics for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(3):e28-30.
25. Brolan CE, Gouda HN, AbouZahr C, Lopez AD. Beyond health: five global policy metaphors for civil registration and vital statistics. *Lancet.* 2017; 389(10074):1084-85.
26. AbouZhar C, Savigny D, Mikkelsen L, Setel PW, Lozano R, Nichols E, et al. Civil registration and vital statistics: progress in the data revolution for counting and accountability. *Lancet.* 2015; 386(1,0001):1373-85.
27. Frias PG, Szarcwald CL, Morais Neto OL, Leal MC, Escalante JJ, Souza Jr PR, et al. Uso das informações vitais para a estimação de indicadores de mortalidade no Brasil: da busca ativa de eventos ao desenvolvimento de métodos. *Cad Saude Publica.* 2017; 33(3):e00206015.
28. Froen. JF, Myhre SL, Frost MJ, Chou D, Mehl G, Say L, et al. eRegistries: Electronic registries for maternal and child health. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1):293.
29. Myhre SL, Kaye J, Bygrave LA, Aanestad M, Ghanem B, Mechael P, et al. eRegistries: governance for electronic maternal and child health registries. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1):279.
30. SINASC - Sistema de Informações de Nascidos Vivos [Internet]. Acessado em fevereiro 2017. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sinasc-sistema-de-informacoes-de-nascidos-vivos>.
31. Rizwan N, Abbasi RM, Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2010; 22(2): 105-7.
32. Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One* 2013; 8(8): e70549.
33. World Health Organization. Born too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. WHO. Geneva. 2012. Disponível em [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf).
34. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371(9606):75-84.
35. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG.* 2005; 112(1):1-3.
36. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010; 88(1):31-8.
37. Tedesco RP, Passini R Jr, Cecatti JG, Camargo RS, Pacagnella RC, Sousa MH. Estimation of preterm birth rate, associated factors and maternal morbidity from demographic and health survey in Brazil. *Matern Child Health J.* 2013; 17(9):1638-47.
38. Gyamfi C, Stone J, Eddleman KA. Maternal complications of multifetal pregnancy. *Clin Perinatol.* 2005; 32:431-42.
39. Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al., Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associate with spontaneous preterm birth. *PLoS One.* 2014; 9(10):e109069.



40. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorgiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(2):113-8.
41. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics.* 2013; 13:59.
42. Odibo AO, Cahill AG, Goetzinger KR, Harper LM, Tuuli MG, Macones GA. Customized growth charts for twins gestations to optimize identification of small-for-gestational-age fetuses at risk if intrauterine fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(6):637-42.
43. Santos JP, Pileggi-Castro C, Camelo Jr J, Silva AA, Duran P, Serruya SJ, et al. Neonatal near miss: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15:320.
44. Santos JP, Cecatti JG, Serruya SJ, Almeida PV, Duran P, Mucio B, et al., PAHO Neonatal Near Miss Working Group. Neonatal Near Miss: the need for standard definition and appropriate criteria and the rationale for a prospective surveillance system. *Clinics (Sao Paulo).* 2015; 70(12):820-26.
45. Avenant T. Neonatal near miss: a measure of the quality of obstetric care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23(3):369-74.
46. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Easterling TR, Daling JR. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(5):645-50.
47. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development network of maternal-fetal medicine units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(4):938-42.
48. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Clin Obst Gynecol.* 2004; 18(4):557-76.
49. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188(1):220-7.
50. Barrett JF. Twin delivery: method, timing, and conduct. *Best Pract Clin Obst Gynecol.* 2014; 28:337-38.
51. Liu AL, Yung WK, Yeung HN, Lai SF, Lam MT, Lo TK, et al. Factors influencing the mode of delivery and associated pregnancy outcomes for twins: a retrospective cohort study in a public hospital. *Hong Kong Med J.* 2012; 18(2):99-107.
52. Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss – towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23(3):287-96.
53. Ronsmans C, Filippi V. Reviewing severe maternal morbidity: learning from survivors of the life-threatening complications. In: World Health Organization. *Beyond the numbers. Reviewing maternal deaths and complications to make pregnancy safer.* Geneva: WHO. 2004. p.103-16.
54. Mantel GD, Buchmann E, Rees H, Pattinson RC. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for near miss. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105(9):985-90.
55. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ.* 2001; 3225:1089-93.
56. Souza JP, Cecatti JG, Faundes A, Morais SS, Villar J, Carroli G, et al., for the World Health Organization 2005 Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group. Maternal near miss and maternal death in the World Health Organization's 2005 global survey on maternal and perinatal health. *Bull World Health Organ.* 2010; 88:113-9.
57. World Health Organization (WHO). *Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health.* Geneva: World Health Organization, 2011. Disponível em:

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502221\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502221_eng.pdf). Acessado em 29/08/2016.

58. Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz L, et al.; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity. The WHO Maternal Near-Miss Approach and the Maternal Severity Index Model (MSI): Tools for Assessing the Management of Severe Maternal Morbidity. *PLoS One* 2012; 8(8): e44129.
59. Tunçalp O, Hindin MJ, Souza JP, Chou D, Say L. The prevalence of maternal near miss: a systematic review. *BJOG*. 2012; 119(6):653-61.
60. Say L, Pattinson RC, Gülmezoglu AM. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reprod Health*. 2004; 1(1):3.
61. Souza JP, Cecatti JG, Parpinelli MA, Sousa MH, Lago TG, Pacagnella RC, et al. Maternal morbidity and near miss in the community: findings from the 2006 Brazilian demographic health survey. *BJOG*. 2010; 117(13):1586-92.
62. Cecatti JG, Costa ML, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, Sousa MH, et al., Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity study group. Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity: a powerful national collaboration generating data on maternal health outcomes and care. *BJOG*. 2016; 123(6):946-53.
63. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Moving Beyond essential interventions for reducing of maternal mortality the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013; 381(9879):1747-55.
64. De Mucio B, Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Serruya S, Giordano D, et al., the Latin American Near Miss Group (LANe-MG). Maternal near miss and predictive ability of potentially life-threatening conditions at selected maternity hospitals in Latin America. *Reprod Health*. 2016; 13(1):134.
65. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Birth order, gestational age and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007; 334(7593):576.
66. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al.; Twin Birth Study Collaborative Group. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med*. 2013; 369(14):1295-305.
67. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, Souza JP, Taneepanichskul S, Ruyan P, et al.; World Health Organization Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. *Lancet*. 2010; 375(9713):490-9.
68. Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Cecatti JG, Barrett J, Jayaratne K, et al.; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Mode and timing of twin delivery and perinatal outcomes in low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014; 121(1): 89-100.
69. Venditelli F, Riviére O, Crenn HC, Riethmuller D, Schaal JP, Dreyfus M, Perinatal Sentinel Network, AUDIPOG. Is planned cesarean necessary in twin pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90(10):1147-56.
70. Taylor M, Rebarber A, Saltzman DH, Klausner CK, Roman AS, Fox NS. Induction of labor in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(2):297-301.

---

**Neonatal Near Miss (NNM): at least one of these criteria**

---

**Pragmatic diagnostic criteria**

---

Birthweight &lt; 1750g

Apgar score <7 at 5<sup>th</sup> minuteGestational age <33 weeks

---

**Management criteria**

---

Use of intravenous antibiotics

Nasal CPAP

Any intubation in the first 7 days

Use of phototherapy in the first 24 h

Cardiopulmonary resuscitation

Use of any vasoactive drug

Use of anticonvulsants

Use of surfactant

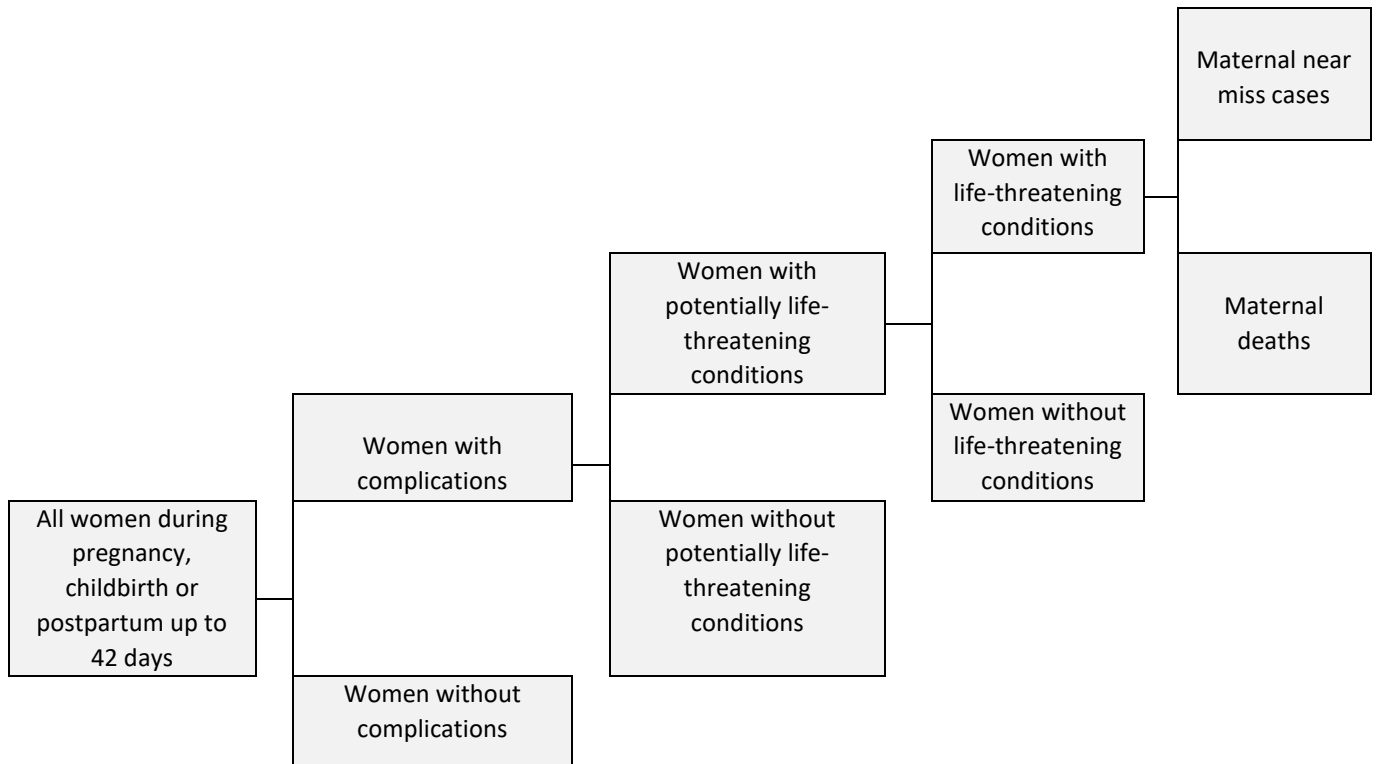
Transfusion of blood derivatives

Use of corticosteroid for treatment of refractory hypoglycemia

Any surgical procedure

---

**Figure 1:** Diagnostic criteria for neonatal near miss. Modified from Santos et al., 2015<sup>43</sup>.



**Figure 2.** The continuum of maternal morbidity: from uncomplicated pregnancies to maternal death. Modified from: Say et al., 2009<sup>52</sup>.


<b>Potentially Life-Threatening Conditions (PLTC)</b>			
Hemorrhagic disorders	Hypertensive disorders	Other systemic disorders	Severe management indicators
Abruptio placentae	Severe pre-eclampsia	Endometritis	Blood transfusion
Accreta/increta/percreta placenta	Eclampsia	Pulmonary edema	Central venous access
Ectopic pregnancy	Severe Hypertension	Respiratory failure	Hysterectomy
Postpartum hemorrhage	Hypertensive encephalopathy	Seizures	ICU admission
Ruptured uterus	HELLP syndrome	Sepsis	Prolonged hospital stay (7 days)
		Shock	No anaesthetic intubation
		Thrombocytopenia <100.000	Return to operating room
		Thyroid crisis	Surgical intervention
<b>Maternal Near Miss (MNM): women who almost die, but survive a complication during pregnancy, childbirth or within 42 days after birth</b>			
Clinical criteria	Laboratory-based criteria	Management based criteria	
Acute cyanosis	Oxygen saturation <90% for ≥60 minutes	Use of continuous vasoactive drugs	
Gasping	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <200 mmHg	Hysterectomy following infection or hemorrhage	
Respiratory rate >40 or <6/min	Creatinine ≥ 300µmol/l or ≥ 3,5mg/dl	Transfusion of ≥5 units red cell transfusion	
Shock	Bilirubin > 100µmol/l or 6,0 mg/dl	Intubation and ventilation for ≥60 minutes not related to anesthesia	
Oliguria non-responsive to fluids or diuretics	pH <7,1	Dialysis for acute renal failure	
Clotting failure	Lactate >5	Cardio-pulmonary resuscitation (CPR)	
Loss of consciousness lasting ≥12 h	Acute thrombocytopenia (<50.000 platelets)		
Loss of consciousness and absence of pulse/heart beat	Loss of consciousness and the presence of glucose and ketoacidosis in urine		
Stroke			
Uncontrollable fit/total paralysis			
Jaundice in the presence of pre-eclampsia			
<b>Severe Maternal outcome (SMO): refer to all cases of MNM and MD</b>			
<b>MD Maternal Death: Death of a woman while pregnant or within 42 days of termination of pregnancy</b>			

**Figure 3:** Definition criteria for severe maternal morbidity according to WHO. Modified from: Say et al., 2009<sup>52</sup>.

## Artigo 2.


Publicado no periódico *Obstet Gynecol* (FI=5.656, Qualis A1)

Permissão de uso do artigo publicado para a tese:



**Copyright Clearance Center**



[Home](#)
[Create Account](#)
[Help](#)




**Wolters Kluwer**

**Title:** Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health

**Author:** Danielly Santana, José Cecatti, Fernanda Surita, et al

**Publication:** Obstetrics & Gynecology

**Publisher:** Wolters Kluwer Health, Inc.

**Date:** Jan 1, 2016

Copyright © 2016, (C) 2016 by The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

LOGIN

If you're a [copyright.com](#) user, you can login to RightsLink using your copyright.com credentials. Already a [RightsLink](#) user or want to [learn more?](#)

**Request Denied**

This request is granted gratis and no formal license is required from Wolters Kluwer. Please note that modifications are not permitted. Please use the following citation format: author(s), title of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page.

[BACK](#)
[CLOSE WINDOW](#)

Copyright © 2017 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#).

Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com)

Original Research

## Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes

*The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health*

Danielly S. Santana, MD, José G. Cecatti, PhD, Fernanda G. Surita, PhD, Carla Silveira, PhD, Maria L. Costa, PhD, João P. Souza, PhD, Syeda B. Mazhar, MD, Kapila Jayaratne, MD, Zahida Qureshi, MD, Maria H. Sousa, PhD, and Joshua P. Vogel, MD, on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network

**OBJECTIVE:** To evaluate maternal complications (potentially life-threatening conditions, maternal near miss, and maternal death) that are mutually exclusive and severe maternal outcomes (maternal near miss or maternal death) associated with twin pregnancies.

**METHODS:** We performed a secondary analysis of a cross-sectional World Health Organization Multicountry Survey, which was implemented in 29 countries. Data from 4,756 twin deliveries were compared with 308,111 singleton deliveries. Factors associated with maternal

morbidity and twin pregnancies were reported with adjusted prevalence ratio (95% confidence interval).

**RESULTS:** Potentially life-threatening conditions, maternal near miss, severe maternal outcomes, and maternal deaths were 2.14 (1.99–2.30), 3.03 (2.39–3.85), 3.19 (2.58–3.94), and 3.97 (2.47–6.38) times higher, respectively, among twin pregnancies. Maternal age older than 20 years, having a partner, multiparity, and elective cesarean delivery were associated with twin pregnancies. Postpartum hemorrhage and chronic hypertension were more frequently associated with severe maternal outcomes among twin pregnancies. Conditions indicating organ dysfunction (maternal near miss) were twofold to fivefold higher for twins. Poisson multiple regression analysis identified several factors independently associated with a severe maternal outcome, but not twin pregnancies.

**CONCLUSION:** Twin pregnancy is associated with greater severe maternal morbidity and a higher rate of maternal death than singleton pregnancy.

(*Obstet Gynecol* 2016;127:631–41)

DOI: 10.1097/AOG.0000000000001338

The occurrence of spontaneous twin pregnancies is variable across the world, ranging around 8–17 per 1,000 births.<sup>1</sup> This incidence has been increasing in the last two decades mainly in high- and middle-income countries as a result of use of assisted reproductive technologies.<sup>1–4</sup>

Anemia; hyperemesis gravidarum; urinary tract infection; gestational diabetes; pulmonary edema; early preeclampsia; eclampsia; hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome; preterm labor; placenta previa; premature rupture of membranes; and postpartum hemorrhage, among

From the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Campinas, and the Department of Social Medicine, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; Pakistan Institute of Medical Sciences, Islamabad, Pakistan; the Maternal & Child Morbidity & Mortality Surveillance Unit, Family Health Bureau, Ministry of Health, Colombo, Sri Lanka; the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Nairobi, Nairobi, Kenya; and the Department of Reproductive Health Research from the World Health Organization, Geneva, Switzerland.

Supported by the United Nations Development Programme/UNFPA/UNICEF/World Health Organization/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, U.S. Agency for International Development, the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Gynuity Health Projects. Specifically for this analysis we received a grant from the University of Campinas (Fapex, grant 11014). They played no other role nor influenced data analysis, interpretation of results and writing the manuscript.

The authors thank all members of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network, including regional and country coordinators, facility coordinators, data collectors, and all staff of the participating facilities who made the survey possible.

Corresponding author: José G. Cecatti, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Rua Alexander Fleming, 101, Campinas, Brazil 13084881; e-mail: cecatti@unicamp.br.

### Financial Disclosure

The authors did not report any potential conflicts of interest.

© 2016 by The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0029-7844/16



others, are more frequent in twin pregnancies.<sup>2-8</sup> Some risk factors for maternal death in twin pregnancies have been previously reported: preeclampsia and eclampsia, abruptio placentae, cesarean delivery, and postpartum hemorrhage.<sup>5</sup>

Twin pregnancy is known to be associated with a higher risk of perinatal morbidity and mortality.<sup>5,8-10</sup> However, its association with severe maternal morbidity

had not yet been properly addressed. The concepts of potentially life-threatening conditions, maternal near miss, and severe maternal outcomes are relatively recent and considered important as an approach for better understanding of maternal mortality. The current World Health Organization (WHO) criteria for these conditions were used for the current study (Figure 1). The few existing related studies present

Potentially life-threatening conditions			
<b>Hemorrhagic disorders</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placental abruption</li> <li>• Placenta accreta, increta, or percreta</li> <li>• Ectopic pregnancy</li> <li>• Postpartum hemorrhage</li> <li>• Ruptured uterus</li> </ul>	<b>Hypertensive disorders</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe preeclampsia</li> <li>• Eclampsia</li> <li>• Severe hypertension</li> <li>• Hypertensive encephalopathy</li> <li>• HELLP syndrome</li> </ul>	<b>Other systemic disorders</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometritis</li> <li>• Pulmonary edema</li> <li>• Respiratory failure</li> <li>• Seizures</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Shock</li> <li>• Thrombocytopenia &lt;100,000 platelets</li> <li>• Thyroid crisis</li> </ul>	<b>Severe management indicators</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blood transfusion</li> <li>• Central venous access</li> <li>• Hysterectomy</li> <li>• ICU admission</li> <li>• Prolonged hospital stay (7 days)</li> <li>• Nonanesthetic intubation</li> <li>• Return to operating room</li> <li>• Surgical intervention</li> </ul>
Maternal near miss			
<b>Clinical criteria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute cyanosis</li> <li>• Gasping</li> <li>• Respiratory rate &gt;40/minute or &lt;6/minute</li> <li>• Shock</li> <li>• Oliguria not responsive to fluids or diuretics</li> <li>• Clotting failure</li> <li>• Loss of consciousness lasting ≥12 hours</li> <li>• Loss of consciousness and absence of pulse/heartbeat</li> <li>• Stroke</li> <li>• Uncontrollable fit/total paralysis</li> <li>• Jaundice in the presence of preeclampsia</li> </ul>	<b>Laboratory-based criteria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxygen saturation &lt;90% for ≥60 minutes</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;200 mm Hg</li> <li>• Creatinine ≥300 micromoles/L or ≥3.5 mg/dL</li> <li>• Bilirubin &gt;100 micromoles/L or 6.0 mg/dL</li> <li>• pH &lt;7.1</li> <li>• Lactate &gt;5</li> <li>• Acute thrombocytopenia (&lt;50,000 platelets)</li> <li>• Loss of consciousness and the presence of glucose and ketoacids in urine</li> </ul>	<b>Management-based criteria</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Use of continuous vasoactive drugs</li> <li>• Hysterectomy following infection or hemorrhage</li> <li>• Transfusion of ≥5 units red cell transfusion</li> <li>• Intubation and ventilation for ≥60 minutes not related to anesthesia</li> <li>• Dialysis for acute renal failure</li> <li>• CPR</li> </ul>	
Maternal death			
Death of a woman while pregnant or within 42 days of termination of pregnancy			
Severe maternal outcomes			
Number of women presenting as maternal near miss and maternal death			

**Fig. 1.** Definitions of severe maternal complications according to the World Health Organization.<sup>14</sup> Portions reprinted from Say L, Souza JP, Pattinson RC; WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss—towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:287-96, with permission from Elsevier. HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; ICU, intensive care unit; CPR, cardiopulmonary resuscitation.



some methodologic limitations mainly resulting from the small number of cases and inappropriate control groups resulting in data with insufficient statistical power to draw definitive conclusions.<sup>1-3</sup>

This current study aims to evaluate maternal complications including potentially life-threatening conditions, maternal near miss, and maternal death associated with twin pregnancy in the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. In addition, we sought to identify sociodemographic and obstetric characteristics associated with the occurrence of maternal morbidities among women with twin pregnancies and to identify which potentially life-threatening conditions are associated with twin deliveries in women with severe maternal outcomes (either maternal near miss or maternal death).

### MATERIALS AND METHODS

This is a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health, a cross-sectional study implemented in 359 institutions in 29 countries to estimate the prevalence of maternal near-miss cases, to evaluate the quality of maternal care, and to explore the use of the near miss concept in perinatal health. Methodologic details of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health have been previously published.<sup>11-13</sup>

In brief, each facility had a trained health professional who collected data daily in a manual questionnaire and then transcribed the data into an electronic format. The manual questionnaire was first reviewed by other researchers and pretested on a convenience sample of records and clinical settings, containing all the criteria recommended by the WHO. It was translated to the main language of each participating country by the country coordinator who was also responsible for training each facility coordinator and the study data collectors. A manual of operations containing instructions on the eligibility criteria, identification, sociodemographic and obstetrics characteristics, maternal complications, neonatal complications, and characteristics of deliveries was also available for the training of research staff.

Data were obtained from medical records of women with the following eligibility criteria: all women who gave birth during the data collection period in the participating centers and their newborns, all severe maternal morbidity cases admitted to the participating centers up to 7 days postpartum or postabortion, irrespective of gestational age and the type of delivery, and all cases of maternal death admitted to the participating centers up to 7 days

postpartum or postabortion independently of gestational age and type of delivery. The data collected in the manual questionnaire were then entered onto a web-based data management system, which was developed to minimize the data entry errors and facilitate monitoring and quick resolution of queries and missing data. The data coordinating center regularly prepared lists of inconsistencies the facilities needed to answer to update the data system. If the data were unclear or missing during data collection, the facility medical staff were enlisted to clarify or obtain the missing data.<sup>11-13</sup> The study was approved by the WHO Ethical Review Committee and by the relevant ethical clearance body in participating countries and institutions. Because the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health was a study of anonymized data extracted from routine medical records (with no contact between data collectors and women), individual consent was not required.

Many procedures were performed to control the quality of the data collected: development of a manual of operations to minimize the need for judgment and interpretation by the data collectors, training workshop, review queries and missing data using specific reports included in the web-based data management system, and intraform validity cross-checks performed in addition to random crosschecks comparing medical records against form and electronic data.

Data collection took place from May 2010 to December 2011. At the end of the data collection period, 314,623 women with complete pregnancy information were included, of whom 23,015 (7.3%) had some potentially life-threatening condition and 2,538 (0.81%) had near-miss maternal morbidity; 486 (0.15%) women died.<sup>12</sup> For this analysis, two groups were compared: twin and singleton pregnancies. For defining such groups in the study, from the total number of cases included in the database, the following conditions were excluded: pregnancies resulting in abortion or ectopic pregnancy, pregnancies resulting in neonates weighting less than 500 g, or in the absence of birth weight, those which ended before 22 weeks of gestation or missing data on when and the way the pregnancy ended, final mode of delivery or abortion, and total number of neonates delivered. Then, the cases of potentially life-threatening conditions, maternal near miss, and maternal death were directly identified in the database according to the WHO definition.<sup>14</sup>

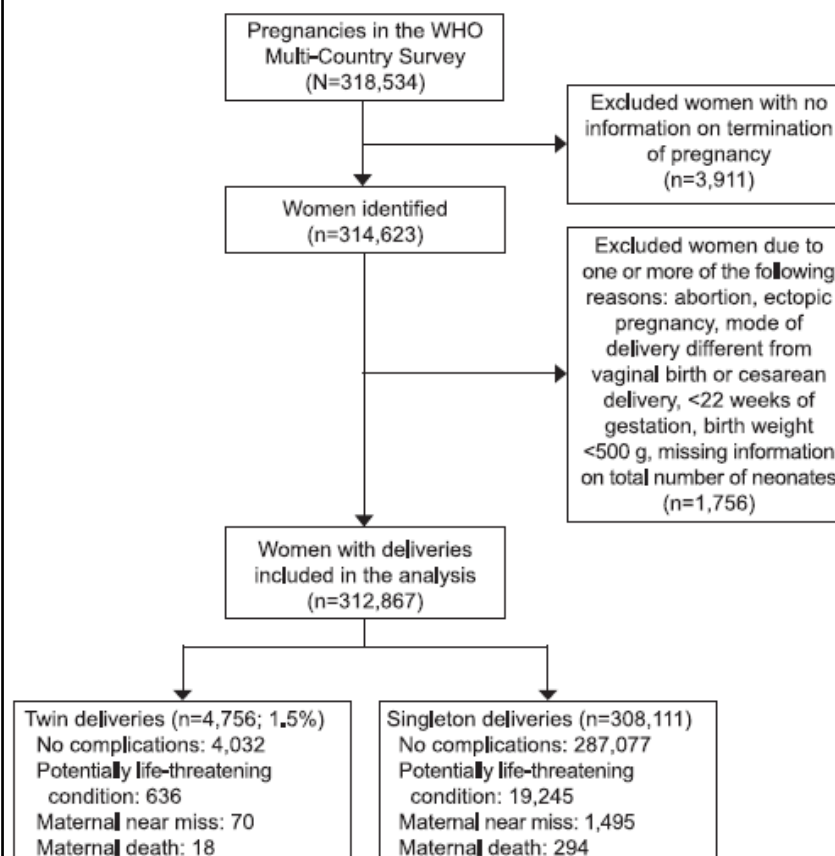
Initially the occurrence of maternal outcomes was evaluated by country and its Human Development Index for twin and singleton pregnancies and then

compiled by continent.<sup>15</sup> The Human Development Index is an index published by United Nations Development Programme for 187 countries, which has the ability to emphasize the development of a country not only by economic growth, but, for instance, poverty, human security, and gender inequities. It is calculated using some parameters such as life expectancy at birth, years of schooling and expected years of schooling, and gross national income per capita, currently ranging from 0.392 (lowest for Chad) to 0.944 (highest for Norway).<sup>15</sup> The countries are then classified into very high Human Development Index (0.800 or greater), high Human Development Index (0.700–0.799), medium Human Development Index (0.5500–0.699), and low Human Development Index (less than 0.550).

Statistical significance of differences between twins and singletons was assessed by  $\chi^2$  tests, considering each health facility as the primary sampling unit and the country as the stratum. Then, twin pregnancies were compared with singletons with the estimated risk of any maternal complication using deliveries with no complications as reference and estimating the prevalence ratio adjusted by the cluster design effect only plus their cor-

respondent 95% confidence intervals (CIs). Moreover, their correspondent health indicators as recommended by WHO were calculated, including the potentially life-threatening condition ratio per 1,000 live births, maternal near-miss ratio, severe maternal outcome ratio, maternal near miss:maternal death ratio, mortality index, and intrahospital maternal mortality ratio per 100,000 live births.<sup>14</sup> Additionally, the maternal severity score and the maternal severity index were also calculated for both groups. They are both predictors of maternal mortality in women with organ dysfunction with high scores suggesting higher severity and higher likelihood of death.<sup>16</sup> The between-group differences on these indicators were evaluated by  $\chi^2$  tests. The majority of these indicators use the number of live births as the denominator. For singleton gestations, the exact number of live births was used. However, for twin pregnancies, an estimate of women with at least one live birth was used with the intent to not underestimate the occurrence of the complication.

Sociodemographic and obstetric characteristics possibly associated with twin deliveries were evaluated by the prevalence ratios adjusted by the cluster design effect and their correspondent 95% CIs. The



**Fig. 2.** Flowchart of women in the analysis for morbidity associated with twin pregnancy. WHO, World Health Organization.

Santana. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes. *Obstet Gynecol* 2016.



**Table 1. Potentially Life-Threatening Condition, Maternal Near Miss, and Maternal Death for Twin and Singleton Deliveries by Human Development Index, Country, and Region: World Health Organization Multicountry Survey, 2010–2011**

HDI and Country	Twin Deliveries				Singleton Deliveries				P
	NC (%)	PLTC (%)	MNM (%)	MD (%)	NC (%)	PLTC (%)	MNM (%)	MD (%)	
Very high HDI	<b>206 (79.8)</b>	<b>51 (19.8)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.4)</b>	<b>15,138 (89.0)</b>	<b>1,785 (10.5)</b>	<b>76 (0.4)</b>	<b>7 (&lt;0.1)</b>	*
Argentina	130 (85.5)	21 (13.8)	0	1 (0.7)	8,891 (92.4)	686 (7.1)	41 (0.4)	7 (0.1)	.019
Japan	24 (63.2)	14 (36.8)	0	0	2,858 (81.7)	620 (17.7)	21 (0.6)	0	.274
Qatar	52 (76.5)	16 (23.5)	0	0	3,389 (87.3)	479 (12.3)	14 (0.4)	0	*
High HDI	<b>783 (84.5)</b>	<b>129 (13.9)</b>	<b>14 (1.5)</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>62,073 (92.7)</b>	<b>4,546 (6.8)</b>	<b>309 (0.5)</b>	<b>16 (&lt;0.1)</b>	<.001
Brazil	68 (84.0)	13 (16.0)	0	0	6,484 (93.0)	474 (6.8)	13 (0.2)	1 (<0.1)	.287
Ecuador	185 (93.4)	13 (6.6)	0	0	8,601 (86.1)	1,366 (13.7)	20 (0.2)	5 (0.1)	.573
Lebanon	89 (79.5)	18 (16.1)	4 (3.6)	1 (0.9)	3,745 (95.2)	172 (4.4)	14 (0.4)	1 (<0.1)	<.001
Mexico	134 (77.5)	32 (18.5)	7 (4.0)	0	12,123 (92.5)	863 (6.6)	120 (0.9)	2 (<0.1)	<.001
Peru	150 (79.8)	36 (19.1)	2 (1.1)	0	14,015 (93.4)	903 (6.0)	87 (0.6)	5 (<0.1)	<.001
Sri Lanka	157 (89.7)	17 (9.7)	1 (0.6)	0	17,105 (95.4)	768 (4.3)	55 (0.3)	2 (<0.1)	.008
Medium HDI	<b>1,257 (85.0)</b>	<b>199 (13.5)</b>	<b>18 (1.2)</b>	<b>4 (0.3)</b>	<b>94,905 (92.7)</b>	<b>7,014 (6.9)</b>	<b>348 (0.3)</b>	<b>87 (0.1)</b>	<.001 <sup>†</sup>
Cambodia	59 (79.7)	11 (14.9)	4 (5.4)	0	4,378 (94.4)	213 (4.6)	42 (0.9)	3 (0.1)	<.001
China	113 (72.9)	36 (23.2)	6 (3.9)	0	12,234 (93.3)	857 (6.5)	27 (0.2)	0	<.001
India	547 (89.5)	59 (9.7)	2 (0.3)	3 (0.5)	28,547 (93.3)	1,867 (6.1)	126 (0.4)	69 (0.2)	.137
Jordan	34 (94.4)	2 (5.6)	0	0	1,014 (89.7)	112 (9.9)	5 (0.4)	0	*
Mongolia	59 (65.6)	28 (31.1)	3 (3.3)	0	6,480 (89.3)	733 (10.1)	40 (0.6)	1 (<0.1)	.001
Nicaragua	38 (60.3)	23 (36.5)	2 (3.2)	0	4,824 (75.3)	1,551 (24.2)	26 (0.4)	3 (<0.1)	.007
OPT	21 (70.0)	9 (30.0)	0	0	809 (85.2)	138 (14.5)	3 (0.3)	0	*
Paraguay	30 (90.9)	3 (9.1)	0	0	3,474 (97.2)	92 (2.6)	7 (0.2)	1 (<0.1)	.106
Philippines	119 (90.8)	11 (8.4)	0	1 (0.8)	9,767 (92.6)	760 (7.2)	15 (0.1)	8 (0.1)	.193
Thailand	77 (89.5)	9 (10.5)	0	0	8,239 (92.9)	594 (6.7)	30 (0.3)	2 (<0.1)	.746
Vietnam	160 (94.7)	8 (4.7)	1 (0.6)	0	15,139 (99.2)	97 (0.6)	27 (0.2)	0	<.001
Low HDI	<b>1,786 (85.3)</b>	<b>257 (12.3)</b>	<b>38 (1.8)</b>	<b>12 (0.6)</b>	<b>114,961 (94.4)</b>	<b>5,900 (4.8)</b>	<b>762 (0.6)</b>	<b>184 (0.2)</b>	<.001
Afghanistan	279 (91.5)	17 (5.6)	7 (2.3)	2 (0.7)	24,868 (97.5)	456 (1.8)	170 (0.7)	12 (<0.1)	<.001
Angola	113 (82.5)	23 (16.8)	1 (0.7)	0	9,736 (94.8)	468 (4.6)	42 (0.4)	25 (0.2)	.034
DR Congo	125 (85.6)	16 (11)	4 (2.7)	1 (0.7)	8,114 (94.7)	370 (4.3)	66 (0.8)	19 (0.2)	<.001
Kenya	365 (87.5)	49 (11.8)	3 (0.7)	0	18,475 (92.9)	1,328 (6.7)	57 (0.3)	33 (0.2)	.089
Nepal	140 (91.5)	12 (7.8)	1 (0.7)	0	10,701 (97.2)	275 (2.5)	24 (0.2)	5 (<0.1)	.034
Niger	154 (80.2)	30 (15.6)	8 (4.2)	0	10,409 (96.1)	257 (2.4)	146 (1.3)	17 (0.2)	<.001
Nigeria	275 (78.1)	65 (18.5)	9 (2.6)	3 (0.9)	10,800 (88.4)	1,248 (10.2)	138 (1.1)	31 (0.3)	<.001
Pakistan	148 (78.7)	32 (17.0)	3 (1.6)	5 (2.7)	11,845 (91.6)	988 (7.6)	73 (0.6)	28 (0.2)	<.001
Uganda	187 (92.1)	13 (6.4)	2 (1.0)	1 (0.5)	10,013 (94.6)	510 (4.8)	46 (0.4)	14 (0.1)	.241
Region									
Africa	<b>1,219 (84.2)</b>	<b>196 (13.5)</b>	<b>27 (1.9)</b>	<b>5 (0.3)</b>	<b>67,547 (93.3)</b>	<b>4,181 (5.8)</b>	<b>495 (0.7)</b>	<b>139 (0.2)</b>	<.001
Asia	<b>2,078 (85.8)</b>	<b>299 (12.4)</b>	<b>32 (1.3)</b>	<b>12 (0.5)</b>	<b>161,118 (94.2)</b>	<b>9,129 (5.3)</b>	<b>686 (0.4)</b>	<b>131 (0.1)</b>	<.001
Latin America	<b>735 (82.8)</b>	<b>141 (15.9)</b>	<b>11 (1.2)</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>58,412 (90.3)</b>	<b>5,935 (9.2)</b>	<b>314 (0.5)</b>	<b>24 (&lt;0.1)</b>	<.001
Total	<b>4,032 (84.8)</b>	<b>636 (13.4)</b>	<b>70 (1.5)</b>	<b>18 (0.4)</b>	<b>287,077 (93.2)</b>	<b>19,245 (6.2)</b>	<b>1,495 (0.5)</b>	<b>294 (0.1)</b>	<.001

HDI, Human Development Index; NC, no complication; PLTC, potentially life-threatening condition; MNM, maternal near miss; MD, maternal death; OPT, Occupational Palestinian Territory; DR, Democratic Republic.

Data are n (%) unless otherwise specified.

Bold indicates statistical significance ( $P < .05$ ).

\* Unapplied, because the country (stratum) has only one primary sampling unit.

<sup>†</sup> Jordan and OPT were grouped in the same stratum.

analyses were performed excluding the cases with missing information considering they were not differently distributed between both groups of comparison (twins and singletons).

Potentially life-threatening conditions can be regarded as early signs of a more severe condition emerging and can therefore be used for screening and

surveillance purposes. Thus, the next step of this analysis was to test whether the estimated risk of these conditions was higher for twin deliveries among women who had or did not have a severe maternal outcome. For that, the prevalence ratios adjusted for the cluster design effect were calculated. Additionally, using the isolated and joined criteria for organ dysfunction, the estimated risks

**Table 2. Estimated Risks of Maternal Morbidity and Death for Twin Deliveries and Corresponding Health Indicators: World Health Organization Multicountry Survey, 2010–2011**

Morbidity or Mortality	Twin Deliveries	Singleton Deliveries	Total	PR <sub>adj</sub> (95% CI)
<b>Group</b>				
No complication	4,032 (84.8)	287,077 (93.2)	291,109	Referent
PLTC	636 (13.4)	19,245 (6.2)	19,881	<b>2.14 (1.99–2.30)</b>
MNM	70 (1.5)	1,495 (0.5)	1,565	<b>3.03 (2.39–3.85)</b>
SMO (MNM+MD)	88 (1.9)	1,789 (0.6)	1,877	<b>3.19 (2.58–3.94)</b>
MD	18 (0.4)	294 (0.1)	312	<b>3.97 (2.47–6.38)</b>
Total	4,756	308,111	312,867	
No. of LBs	4,026*	301,813	309,982	
<b>Health indicators</b>				
PLTC ratio/1,000 LBs	157.97	63.76	64.14	<b>&lt;.001</b>
MNM ratio/1,000 LBs	17.39	4.95	5.12	<b>&lt;.001</b>
SMOR/1,000 LBs	21.86	5.93	6.14	<b>&lt;.001</b>
MNM:MD ratio	3.9:1	5.1:1	5.0:1	.399
Mortality index	20.5	16.4	16.6	.399
IH-MMR/100,000 LBs	447.1	97.4	102.0	<b>&lt;.001</b>
Maternal severity score <sup>†</sup>	2.8±2.6	2.4±2.5	2.5±2.5	
Maternal severity index <sup>‡</sup>	8.7	8.3	8.4	

PR<sub>adj</sub>, prevalence ratio adjusted for cluster design effect; CI, confidence interval; PLTR, potentially life-threatening condition; MNM, maternal near miss; SMO, severe maternal outcome; MD, maternal death; LB, live birth; SMOR, severe maternal outcome ratio; IH-MMR, intrahospital maternal mortality ratio.

Data are n (%), %, or mean±standard deviation unless otherwise specified.

Bold indicates statistical significance ( $P<.05$  or 95% CI not including the value 1.0).

\* There were 8,169 live births from twin pregnancies, but this is an estimation of women with at least one live birth considering doubles (7,841), triples (289), quadruples (37), and quintuples (2).

<sup>†</sup> Only for SMO; number of severity markers per each case.

<sup>‡</sup> Only for SMO; probability of death among cases with an SMO.

of maternal near miss for twin deliveries were provided, using again the prevalence ratios adjusted by the cluster design effect plus their 95% CIs.

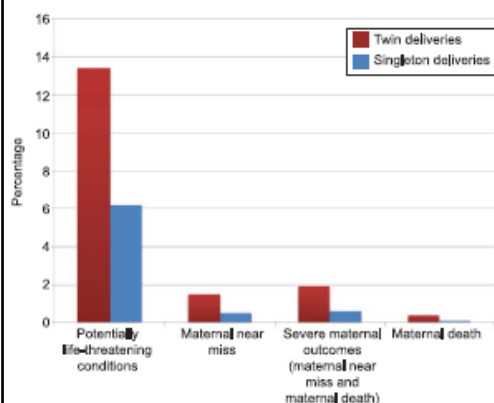
Finally, a Poisson multiple regression analysis was performed to identify the most important and significant factors independently associated with a severe maternal outcome. For that a regression model was

built considering severe maternal outcomes as the outcome and all other variables as predictors, including the information on pregnancy being twin and singleton. The resultant prevalence ratios were therefore adjusted not only by the effect of the cluster design but also for all other predictors. The results were considered significant when estimated  $P$  values were  $<.05$ . All statistical procedures were performed using SPSS 16.0 and Stata 13 programs. We reported our results in accordance with the STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology statement.<sup>17</sup>

## RESULTS

Among the 318,534 women initially enrolled in the WHO Multicountry Survey, 312,867 women remained after the exclusion criteria were applied, 4,756 (1.5%) of them with twin pregnancies. Among these, 636 (13.4%) experienced potentially life-threatening conditions and 70 (1.5%) had maternal near miss; 18 (0.4%) died. Among the 308,111 singletons, 19,245 (6.2%) experienced potentially life-threatening conditions and 1,495 (0.5%) had a maternal near miss; 294 (0.1%) died (Fig. 2).

Table 1 shows the occurrence of potentially life-threatening conditions, maternal near miss, and maternal death by countries, region, and Human Development



**Fig. 3.** Proportion of potentially life-threatening conditions, maternal near miss, severe maternal outcomes, and maternal death comparatively among twin and singleton deliveries.

Santana. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes. *Obstet Gynecol* 2016.



**Table 3. Sociodemographic and Obstetric Characteristics Associated With Twin Deliveries: World Health Organization Multicountry Survey, 2010–2011**

Characteristic	Twin Deliveries	Singleton Deliveries	Total	PR <sub>adj</sub> (95% CI)*
Age (y) <sup>†</sup>				
Younger than 20	269 (5.7)	31,854 (10.4)	32,123 (10.3)	Referent
20–34	3,697 (78.0)	238,478 (77.6)	242,175 (77.6)	<b>1.82 (1.55–2.15)</b>
35 or older	776 (16.4)	36,866 (12.0)	37,642 (12.1)	<b>2.46 (2.08–2.92)</b>
Marital status <sup>‡</sup>				
With partner	4,362 (92.6)	273,353 (89.8)	277,715 (89.8)	<b>1.41 (1.20–1.67)</b>
With no partner	350 (7.4)	31,151 (10.2)	31,501 (10.2)	Referent
Maternal education (y) <sup>§</sup>				
0–4	991 (22.8)	56,947 (20.1)	57,938 (20.2)	1.10 (0.90–1.36)
5–8	1,033 (23.8)	64,346 (22.7)	65,379 (22.8)	1.02 (0.79–1.31)
9–11	922 (21.2)	72,410 (25.6)	73,332 (25.5)	<b>0.81 (0.68–0.96)</b>
12 or greater	1,403 (32.3)	89,174 (31.5)	90,577 (31.5)	Referent
Parity <sup>  </sup>				
0	1,543 (32.6)	130,516 (42.4)	132,059 (42.3)	Referent
1–2	2,152 (45.5)	127,548 (41.5)	129,700 (41.5)	<b>1.42 (1.15–1.75)</b>
Greater than 2	1,035 (21.9)	49,426 (16.1)	50,461 (16.2)	<b>1.76 (1.56–1.98)</b>
No. of previous cesarean deliveries <sup>¶</sup>				
0	4,124 (88.1)	266,601 (87.7)	270,725 (87.7)	Referent
1	453 (9.7)	28,732 (9.5)	29,185 (9.5)	1.02 (0.86–1.21)
Greater than 1	106 (2.3)	8,598 (2.8)	8,704 (2.8)	0.80 (0.64–1.01)
Onset of labor <sup>‡</sup>				
Spontaneous	3,277 (69.0)	238,327 (77.5)	241,604 (77.3)	Referent
Induced	277 (5.8)	32,476 (10.6)	32,753 (10.5)	<b>0.62 (0.49–0.79)</b>
No labor (elective cesarean delivery)	1,193 (25.1)	36,861 (12.0)	38,054 (12.2)	<b>2.31 (1.98–2.70)</b>
Mode of delivery				
Vaginal	2,366 (49.7)	220,960 (71.7)	223,326 (71.4)	Referent
Cesarean	2,390 (50.3)	87,151 (28.3)	89,541 (28.6)	<b>2.52 (2.23–2.85)</b>
Total	4,756	308,111	312,867	

PR<sub>adj</sub>, prevalence ratio adjusted for cluster design effect; CI, confidence interval.

Data are n (%) unless otherwise specified.

Bold indicates statistical significance (95% CI not including the value 1.0).

\* Adjusted for the cluster design effect.

Missing information for <sup>†</sup>927; <sup>‡</sup>3,651; <sup>§</sup>25,641; <sup>||</sup>647; <sup>¶</sup>4,253; <sup>‡</sup>456 cases.

Index. In a few countries, there was no significant difference in the occurrence of severe maternal morbidity between singletons and twin pregnancies; however, the majority of these had relatively small numbers of maternal near misses and maternal death. When the countries were grouped according to their level of Human Development Index, significant differences in the occurrence of severe maternal outcomes for twin pregnancies were observed ( $P < .001$ ). For instance, for countries with a high Human Development Index, 13.9% of twin pregnancies had potentially life-threatening conditions, 1.5% had a maternal near miss, and 0.1% had maternal death, whereas in singletons, 6.8% had potentially life-threatening conditions, 0.5% a maternal near miss, and less than 0.1% had maternal death. These differences persisted even across regions and continents ( $P < .001$ ).

The estimated risks of maternal complications are presented in Table 2 and Figure 3. Twin pregnancies, compared with singleton pregnancies, had an approximately twofold increased risk of potentially life-

threatening conditions, a threefold increased risk of maternal near miss and severe maternal outcomes, and a fourfold increase in the risk of maternal death. The evaluation of the health indicators potentially life-threatening condition ratio per 1,000 live births, maternal near miss ratio per 1,000 live births, severe maternal outcome ratio per 1,000 live births, and intrahospital maternal mortality ratio per 100,000 live births as recommended by WHO also identified worse results for twin pregnancies. The maternal severity score and the maternal severity index presented essentially the same results for twins and singletons. Some sociodemographic and obstetrics characteristics are shown to be associated with twin deliveries in Table 3: maternal age older 20 years, to have a partner, and multiparity. Higher maternal education appeared as protective factor for the occurrence of twin pregnancies. The elective cesarean delivery rate was more than twice as high in twin pregnancies compared with singletons (25.1% compared with 12.0%).

**Table 4. Estimated Risks of Potentially Life-Threatening Conditions for Twin Deliveries Among Women With and Without a Severe Maternal Outcome: World Health Organization Multicountry Survey, 2010–2011**

PLTCs	Women Without SMO (310,990)			PR <sub>adj</sub> (95% CI)
	Twin Deliveries	Singleton Deliveries	Total	
<b>Hemorrhage</b>				
Placenta praevia	21 (0.4)	1,092 (0.4)	1,113 (0.4)	1.26 (0.78–2.05)
Accretism, incretism, or percreta	7 (0.1)	370 (0.1)	377 (0.1)	1.24 (0.50–3.07)
Abruptio placenta	19 (0.4)	871 (0.3)	890 (0.3)	1.43 (0.87–2.36)
Ruptured uterus	3 (0.1)	173 (0.1)	176 (0.1)	1.14 (0.36–3.60)
Postpartum hemorrhage	157 (3.4)	3,725 (1.2)	3,882 (1.2)	<b>2.77 (2.24–3.41)</b>
Other obstetric hemorrhage	17 (0.4)	494 (0.2)	511 (0.2)	<b>2.26 (1.42–3.59)</b>
<b>Infection</b>				
Puerperal endometritis	7 (0.1)	261 (0.1)	268 (0.1)	1.76 (0.82–3.78)
Pyelonephritis	8 (0.2)	458 (0.1)	466 (0.1)	1.15 (0.61–2.14)
Influenza-like illness	3 (0.1)	210 (0.1)	213 (0.1)	0.94 (0.38–2.34)
Sepsis or other systemic infection	19 (0.4)	963 (0.3)	982 (0.3)	1.29 (0.78–2.14)
<b>Hypertensive disorders</b>				
Chronic hypertension	53 (1.1)	1,184 (0.4)	1,237 (0.4)	<b>2.94 (2.08–4.14)</b>
Preeclampsia	259 (5.5)	6,235 (2.0)	6,494 (2.1)	<b>2.73 (2.29–3.25)</b>
Eclampsia	30 (0.6)	672 (0.2)	702 (0.2)	<b>2.93 (1.99–4.31)</b>
<b>Other complications</b>				
HIV-positive <sup>†</sup>	33 (0.7)	1,243 (0.4)	1,276 (0.4)	<b>1.74 (1.27–2.38)</b>
Severe anemia	131 (2.8)	3,806 (1.2)	3,937 (1.3)	<b>2.26 (1.74–2.93)</b>
Malaria or dengue	14 (0.3)	295 (0.1)	309 (0.1)	<b>3.11 (1.07–9.04)</b>
Embolic disease	0	29 (<0.1)	29 (<0.1)	—
Cancer	0	40 (<0.1)	40 (<0.1)	—
Heart disease	7 (0.1)	419 (0.1)	426 (0.1)	1.10 (0.48–2.51)
Lung disease	6 (0.1)	280 (0.1)	286 (0.1)	1.41 (0.65–3.05)
Renal disease	8 (0.2)	253 (0.1)	261 (0.1)	2.07 (0.75–5.71)
Hepatic disease	9 (0.2)	381 (0.1)	390 (0.1)	1.55 (0.78–3.07)
Coincidental disorders	19 (0.4)	596 (0.2)	615 (0.2)	<b>2.09 (1.55–2.82)</b>
<b>Total</b>	<b>4,668</b>	<b>306,322</b>	<b>310,990</b>	

PLTC, potentially life-threatening condition; SMO, severe maternal outcome; PR<sub>adj</sub>, prevalence ratio adjusted for cluster design effect; CI, confidence interval; HIV, human immunodeficiency virus.

Data are n (%) unless otherwise specified.

Bold indicates statistical significance (95% CI not including the value 1.0).

\* Adjusted for the cluster design effect.

<sup>†</sup> Acquired immunodeficiency syndrome or HIV wasting syndrome.

Table 4 features the analysis of diagnostic criteria for potentially life-threatening conditions, identifying postpartum hemorrhage and chronic hypertension as the criteria more strongly associated in both women with severe maternal outcomes and women without. Other obstetric hemorrhage, preeclampsia, eclampsia, human immunodeficiency virus-positive, severe anemia, malaria or dengue, and coincidental disorders were criteria significantly associated with twin deliveries in women without severe maternal outcomes. The analysis of estimated risks of maternal near miss based on organ dysfunction criteria, presented in Table 5, showed that all organ dysfunctions considered (cardiovascular, respiratory, coagulation or hematologic, uterine or hysterectomy, neurologic, hepatic, renal) were higher in twin pregnancies. Similarly, the occurrence of any organ dysfunction was threefold higher in twin pregnancies.

Finally, multiple regression analysis identified several factors independently associated with severe maternal outcomes (Table 6). As expected, severe maternal conditions including eclampsia, postpartum hemorrhage, severe anemia, ruptured uterus, preeclampsia, sepsis, and heart disease, among others, were highly associated with a severe maternal outcome. The only factor identified as protective for the occurrence of severe maternal outcomes was higher maternal education level. Additionally, twin pregnancy alone did not appear as a factor independently associated with severe maternal outcomes ( $P=.095$ ).

## DISCUSSION

Our findings suggest that women pregnant with twins have a threefold risk of dying during

Women With SMO (1,897)			
Twin Deliveries	Singleton Deliveries	Total	PR <sub>adj</sub> (95% CI)*
3 (3.4)	143 (8.0)	146 (7.8)	0.43 (0.15–1.20)
4 (4.5)	98 (5.5)	102 (5.4)	0.83 (0.33–2.12)
5 (5.7)	168 (9.4)	173 (9.2)	0.61 (0.24–1.51)
0	97 (5.4)	97 (5.2)	—
45 (51.1)	707 (39.5)	752 (40.1)	<b>1.29 (1.06–1.58)</b>
7 (8.0)	101 (5.6)	108 (5.8)	1.41 (0.62–3.23)
3 (3.4)	38 (2.1)	41 (2.2)	1.60 (0.34–7.58)
2 (2.3)	13 (0.7)	15 (0.8)	3.13 (0.67–14.68)
1 (1.1)	16 (0.9)	17 (0.9)	1.27 (0.15–10.89)
7 (8.0)	117 (6.5)	124 (6.6)	1.22 (0.56–2.66)
7 (8.0)	61 (3.4)	68 (3.6)	<b>2.33 (1.19–4.56)</b>
24 (27.3)	363 (20.3)	387 (20.6)	1.34 (0.98–1.85)
13 (14.8)	229 (12.8)	242 (12.9)	1.15 (0.69–1.94)
1 (1.1)	27 (1.5)	28 (1.5)	0.75 (0.09–6.01)
31 (35.2)	576 (32.2)	607 (32.3)	1.09 (0.81–1.49)
3 (3.4)	46 (2.6)	49 (2.6)	1.33 (0.44–4.01)
0	18 (1.0)	18 (1.0)	—
1 (1.1)	9 (0.5)	10 (0.5)	2.26 (0.29–17.37)
5 (5.7)	53 (3.0)	58 (3.1)	1.92 (0.82–4.50)
5 (5.7)	58 (3.2)	63 (3.4)	1.75 (0.62–4.99)
3 (3.4)	53 (3.0)	56 (3.0)	1.15 (0.32–4.13)
4 (4.5)	96 (5.4)	100 (5.3)	0.85 (0.31–2.30)
2 (2.3)	46 (2.6)	48 (2.6)	0.88 (0.23–3.42)
88	1,789	1,877	

pregnancy, childbirth, or the first postpartum week. In addition, twin pregnancy is associated with a threefold risk of maternal near miss and a twofold risk of potentially life-threatening conditions. This is

the first time these associations are shown, particularly in a very large, multicountry study. Irrespective of Human Development Index and regions, complications were always more frequent among twin

**Table 5. Estimated Risks of Maternal Near Miss (Organ Dysfunction Conditions) for Twin Deliveries: World Health Organization Multicountry Survey, 2010–2011**

Organ Dysfunction Condition	Twin Deliveries	Singleton Deliveries	Total	PR <sub>adj</sub> (95% CI)*
Cardiovascular dysfunction <sup>†</sup>	42 (0.9)	812 (0.3)	854 (0.3)	3.35 (2.36–4.76)
Respiratory dysfunction <sup>‡</sup>	34 (0.7)	525 (0.2)	559 (0.2)	<b>4.20 (2.89–6.11)</b>
Coagulation or hematologic dysfunction <sup>§</sup>	36 (0.8)	603 (0.2)	639 (0.2)	<b>3.87 (2.70–5.54)</b>
Uterine dysfunction or hysterectomy <sup>  </sup>	13 (0.3)	353 (0.1)	366 (0.1)	<b>2.39 (1.32–4.31)</b>
Neurologic dysfunction <sup>¶</sup>	9 (0.2)	227 (0.1)	236 (0.1)	<b>2.57 (1.33–4.98)</b>
Hepatic dysfunction <sup>§</sup>	11 (0.2)	206 (0.1)	217 (0.1)	<b>3.46 (2.20–5.46)</b>
Renal dysfunction <sup>¶</sup>	15 (0.3)	196 (0.1)	211 (0.1)	<b>4.96 (2.92–8.44)</b>
Any organ dysfunction**	85 (1.8)	1,756 (0.6)	1,841 (0.6)	<b>3.14 (2.49–3.96)</b>
Total	4,756	308,111	312,867	

PR<sub>adj</sub>, prevalence ratio adjusted for cluster design effect; CI, confidence interval.

Data are n (%) unless otherwise specified.

Bold indicates statistical significance (95% CI not including the value 1.0).

\* Adjusted for the cluster design effect.

Missing information for <sup>†</sup>220; <sup>‡</sup>198; <sup>§</sup>182; <sup>||</sup>178; <sup>¶</sup>180; <sup>¶</sup>193; \*\*259 cases.



**Table 6. Factors Independently Associated With Severe Maternal Outcome\* by Poisson Multiple Regression Analysis (n=286,502): World Health Organization Multicountry Survey, 2010–2011**

Variable	PR <sub>adj</sub>	95% CI	P
Eclampsia	15.49	10.86–22.08	<.001
Postpartum hemorrhage	9.72	6.96–13.59	<.001
Severe anemia	4.68	3.58–6.11	<.001
Ruptured uterus	5.69	3.86–8.41	<.001
Preeclampsia	3.94	2.81–5.51	<.001
Sepsis or other systemic infection	3.92	2.77–5.54	<.001
Heart disease	6.80	4.05–11.41	<.001
Maternal education (greater than 12 y)	0.52	0.42–0.63	<.001
Placenta praevia	2.53	1.93–3.32	<.001
Mode of delivery (cesarean)	1.97	1.52–2.57	<.001
Embolic disease	7.95	3.34–18.88	<.001
Hepatic disease	3.29	1.83–5.92	<.001
Abruption placenta	2.32	1.44–3.74	<.002
1 or more previous cesarean deliveries	1.27	1.11–1.46	<.002
Placenta accreta	2.13	1.31–3.46	.002
Maternal age	1.02	1.01–1.03	.002
Other obstetric hemorrhage	1.88	1.22–2.89	.004
Coincidental disorders	1.81	1.08–3.03	.023
Chronic hypertension	1.62	1.01–2.58	.043
Twin pregnancy	1.31	0.95–1.80	.095

PR<sub>adj</sub>, prevalence ratio adjusted for cluster effect and all other predictors; 95% CI, confidence interval for prevalence ratio.

Bold indicates statistical significance.

Multiple regression analysis, controlled by: group (single: 0; twin: 1); age (years); marital status (married or with partner: 1; others: 0); maternal education (up to high school: 0; university: 1); previous cesarean deliveries (0; 1 or more: 1); parity (0; 1 or more: 1); onset of labor (spontaneous: 0; other: 1); mode of delivery (vaginal: 0; cesarean: 1); placenta praevia (yes: 1; no: 0); placenta accreta (yes: 1; no: 0); abruption placenta (yes: 1; no: 0); ruptured uterus (yes: 1; no: 0); postpartum hemorrhage (yes: 1; no: 0); other obstetric hemorrhage (yes: 1; no: 0); puerperal endometritis (yes: 1; no: 0); pyelonephritis (yes: 1; no: 0); influenza-like illness (yes: 1; no: 0); sepsis or other systemic infection (yes: 1; no: 0); chronic hypertension (yes: 1; no: 0); preeclampsia (yes: 1; no: 0); eclampsia (yes: 1; no: 0); human immunodeficiency virus-positive (yes: 1; no: 0); severe anemia (yes: 1; no: 0); malaria or dengue (yes: 1; no: 0); embolic disease (yes: 1; no: 0); cancer (yes: 1; no: 0); heart disease (yes: 1; no: 0); lung disease (yes: 1; no: 0); renal disease (yes: 1; no: 0); hepatic disease (yes: 1; no: 0); coincidental disorders (yes: 1; no: 0).

\* Severe maternal outcome=maternal near miss plus maternal death.

pregnancies. The occurrence of any potentially life-threatening conditions, maternal near miss, or maternal death was at least twice as high among them. The lower the Human Development Index, the higher the number of maternal near miss and deaths.

We were unable to identify in MEDLINE any similar studies published after 1999 that used the WHO definitions for severe maternal outcomes among twin

pregnancies (search terms “twin pregnancy” and “WHO criteria for maternal morbidity”). This may be the result of the fact that only approximately 6 years passed since they were standardized.<sup>14</sup> One previous study used the concept of organ dysfunction and a definition of maternal adverse outcomes that did not capture a large number of critical severe maternal morbidities. Twin pregnancy doubled the risk of complications,<sup>9</sup> whereas in our current study, twin pregnancy increased threefold the risk of severe maternal outcomes.

Adverse maternal outcomes showed to be higher in twin pregnancies, reinforcing the importance of special care during pregnancy and childbirth.<sup>2,3</sup> We have no explanations why no major differences were found in outcomes for twin pregnancies when comparing countries with different Human Development Indices. Possibly the increased surveillance of multiple pregnancies, a condition considered high risk worldwide, has played a role. The same understanding can be applied for maternal severity score and for maternal severity index, which is a predictor of maternal mortality in women with organ dysfunction, high scores suggesting higher severity. For twin pregnancies, they are slightly higher than for singleton.<sup>12,16</sup>

The increased incidence of twin rates among women older than 35 years is well reported, resulting from physiologic endogenous ovarian hyperstimulation and higher use of techniques for assisted fertilization.<sup>1,18,19</sup> Other factors associated are multiparity and lower socioeconomic conditions.<sup>1,18,20</sup> Cesarean delivery is the most frequent mode of delivery for twin pregnancy, despite the lower risks of vaginal delivery when the first twin is in cephalic presentation.<sup>2,3,21–23</sup> All these characteristics were also confirmed in the current study.

Obstetric hemorrhage, chronic hypertension, preeclampsia and eclampsia, postpartum hemorrhage, and severe anemia are all maternal complications known to be associated with twin pregnancy.<sup>3,8,9,23–25</sup> A study on adverse maternal outcomes in multiple pregnancies found a higher risk for preeclampsia and postpartum hemorrhage, close to that observed in the present study.<sup>3</sup> Only postpartum hemorrhage and chronic hypertension appeared associated with twin pregnancy among women with and without severe maternal outcomes. Postpartum hemorrhage is two to four times more common and hypertensive disorders are identified as a complication in 10–20% of twin pregnancies.<sup>2,3,5,23,24</sup> Chronic hypertension alone is associated with preterm delivery and cesarean delivery, which may be associated with increased maternal morbidity.<sup>2,26</sup>

Organ dysfunction associated with maternal near miss is still not yet fully explored for twin pregnancies. The previous WHO study demonstrated that there is



a higher occurrence of blood transfusion and admission to the intensive care unit and higher rates of severe maternal outcomes among twin pregnancies.<sup>9</sup> This evidence confirms the findings from this study, which identified that the occurrence of any organ dysfunction was three times higher among twins.

There were a few limitations to our study such as limited data on use of assisted reproductive techniques and mainly the lack of information on the chorionicity for the twin pregnancies included, which could be associated with a series of other conditions leading to some adverse outcomes. Multivariate analysis confirmed the factors associated with severe maternal outcomes previously identified, including a protective effect of higher maternal education levels.<sup>27</sup>

Our findings suggest increased maternal mortality and morbidity associated with twin pregnancy. Twin pregnancies should be regarded as a very high-risk condition, requiring close surveillance and specialized maternal care. Strengthening health services and systems to deliver high-quality care to these women should be considered as part of strategies to end preventable maternal mortality and make every mother and child count.

## REFERENCES

- Smits J, Monden C. Twinning across the Developing World. *PLoS One* 2011;6:e25239.
- Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012;36:162-8.
- Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 2004;111:1294-6.
- Piccoli GB, Arduino S, Attini R, Parisi S, Fassio F, Biolcati M, et al. Multiple pregnancies in CKD patients: an explosive mix. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:41-50.
- Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:557-76.
- Long PA, Oats JN. Preeclampsia in twin pregnancy—severity and pathogenesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987;27:1-5.
- Buhling KJ, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, et al. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:33-6.
- Rizwan N, Abbasi RM, Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010;22:105-7.
- Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One* 2013;8:e70549.
- Vogel JP, Holloway E, Cuesta C, Carroli G, Souza JP, Barrett J. Outcomes of non-vertex second twins, following vertex vaginal delivery of first twin: a secondary analysis of the WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:55.
- Souza JP, Gülmezoglu AM, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z; WHOMCS Research Group. The World Health Organization multicountry survey on maternal and newborn health: study protocol. *BMC Health Serv Res* 2011;11:286.
- Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet* 2013;381:1747-55.
- Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Cecatti JG, Barrett J, Jayaratne K, et al. Mode and timing of twin delivery and perinatal outcomes in low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014;121(suppl 1):89-100.
- Say L, Souza JP, Pattinson RC; WHO Working Group on Maternal Mortality and Morbidity Classifications. Maternal near miss—towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:287-96.
- United Nations Development Programme (UNDP). Human development report 2013. The rise of South: human progress in a diverse world. 2013. Available at: <http://hdr.undp.org>. Accessed October 14, 2013.
- Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz L, et al. The WHO maternal near-miss approach and the maternal severity index model (MSI): tools for assessing the management of severe maternal morbidity. *PLoS One* 2012;8:e44129.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453-7.
- Bortolus R, Parazzini F, Chatenoud L, Benzi G, Bianchi MM, Marini A. The epidemiology of multiple births. *Hum Reprod Update* 1999;5:179-87.
- Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol* 2012;36:156-61.
- Ibrahim I, Oyeyemi A, Obilaj A. Twin pregnancies in the Niger Delta of Nigeria: a four-year review. *Int J Womens Health* 2012;4:245-9.
- Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armon BA, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013;369:1295-305.
- Liu AL, Yung WK, Yeung HN, Lai SF, Lam MT, Lai FK, et al. Factors influencing the mode of delivery and associated pregnancy outcomes for twins: a retrospective cohort study in a public hospital. *Hong Kong Med J* 2012;18:99-107.
- Nwankwo TO, Aniebue UU, Ezenkwele E, Nwafor MI. Pregnancy outcome and factors affecting vaginal delivery of twin at University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu. *Niger J Clin Pract* 2013;16:490-5.
- Bangal VB, Patel SM, Khaimar DN. Study of maternal and fetal outcomes in twin gestation at tertiary care teaching hospital. *Int J Biomed Adv Res* 2012;3:758-62.
- Qazi G. Obstetric and perinatal outcome of multiple pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:142-5.
- Werder E, Mendola P, Männistö T, O'Loughlin J, Laughon SK. Effect of maternal chronic disease on obstetric complications in twin pregnancies in a United States cohort. *Fertil Steril* 2013;100:142-9.e1-2.
- Tunçalp Ö, Souza JP, Hindin MJ, Santos CA, Oliveira TH, Vogel JP, et al. Education and severe maternal outcomes in developing countries: a multicountry cross-sectional study. *BJOG* 2014;121(suppl 1):57-65.

### Artigo 3.

Submetido ao periódico *Bull World Health Organ* (FI=5.089, Qualis A1)

To: Jose G Cecatti <cecatti@unicamp.br>  
 From: bulletin.submit.ask@who.int  
 Subject: Bulletin BLT/2016/175364- Manuscript Decision

Dear Professor Cecatti and colleagues,  
 MS ID#: BLT/2016/175364  
 MS TITLE: Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health (VP)

Thank you for submitting your article to the Bulletin of the World Health Organization. Your paper has now been assessed by external peers and by the Bulletin's editorial committee, whose members made the following observations:

#### COMMENTS OF THE EDITORIAL COMMITTEE

We appreciate the importance of the topic but have many major concerns with your paper. Many of our concerns have been highlighted in the excellent comments from both reviewers. Both are concerned, as are we, with the methodology, analysis, write up and presentation of your paper and both reviewers have listed very useful points that we need you to address. We also need you to address the following:

--Please state the advance of this paper over your other publications (especially references 6 and 14), and please be clear about the objectives of this paper and the research question you seek to address.

--Importantly, please reframe your paper to focus on the implications of any findings. How might any findings be used to galvanize national and international action? What might this action include? What are the health policy implications of your findings? What should be the next steps?

--Please ensure that the abstract matches what is in the paper. Currently it does not.

--Please include the 29 countries somewhere in the paper. Please note that the Bulletin does not support supplemental information so all important information must be included in the paper (noting the word limit of 3000 words).

--Please include more on the limitations of your study. For example, you have just focused on facilities so might some poor outcomes have been missed after the mother and babies leave the facility?

--We also note the age of the data (as the survey was conducted 5-6 years ago). How might the policy situation have changed over this time?

--Please avoid the use of abbreviations where possible.

If you can thoroughly reply to all of the concerns of the editorial committee as well as those of the external reviewers (available in your author area at: <http://submit.bwho.org>), we would be pleased to consider a revised manuscript. Please note that the word limit for research articles is 3000 words and 50 references.

If you decide to send us a revised version, please upload a detailed list of how you addressed each of the points raised by the reviewers and the editorial committee and highlight any changes that you make within the text. Kindly note that we must receive your revised manuscript no more than two months after the date of this message, as otherwise your revision will be treated as a new submission.

You can submit a revision of your manuscript by going to your author area at <http://submit.bwho.org> and click on "Submit a revision".

Many thanks and I look forward to seeing the revised draft of this paper.

Yours sincerely  
 Dr Rhona MacDonald  
 Bulletin of the World Health Organization

## RESEARCH

### **Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health**

Danielly S Santana,<sup>a</sup> Carla Silveira,<sup>a</sup> Maria L Costa,<sup>a</sup> Renato T Souza,<sup>a</sup> Fernanda G Surita,<sup>a</sup> João P Souza,<sup>b</sup> Syeda Batool Mazhar,<sup>c</sup> Kapila Jayaratne,<sup>d</sup> Zahida Qureshi,<sup>e</sup> Maria H Sousa,<sup>f</sup> Joshua P Vogel,<sup>b</sup> José G Cecatti,<sup>a</sup> on behalf of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network

a. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas, Campinas, Brazil

b. UNDP/UNFPA/UNICEF/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP), Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization, Headquarters, 20 Avenue Appia, Geneva, 1211, Switzerland

c. Pakistan Institute of Medical Sciences, Islamabad, Pakistan

d. Maternal & Child Morbidity & Mortality Surveillance Unit, Family Health Bureau, Ministry of Health, Colombo, Sri Lanka

e. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Nairobi, Kenya

f. Department of Public Health, Jundiai Medical School, Jundiai, Brazil

#### **Corresponding author:**

Jose G Cecatti

Department of Obstetrics and Gynecology

University of Campinas, Brazil

Phone: +55-19-35219482

E-mail: [cecatti@unicamp.br](mailto:cecatti@unicamp.br)

**Word count:** 2961

**What was already known about the topic concerned:** Twin pregnancy is associated with several obstetric and perinatal complications.

**What new knowledge the manuscript contributes:** Twin pregnancy was associated with significantly higher rates of adverse neonatal and perinatal outcomes, especially for the second twin. In addition, the maternal complications (potentially life-threatening conditions-PLTC, maternal near miss-MNM and maternal mortality-MM) are directly related to twin pregnancy and independently associated with adverse perinatal outcome.

**Abstract**

**Objective:** To evaluate perinatal outcomes associated with twin pregnancies, stratified by severe maternal morbidity and order of birth.

**Methods:** Secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health (WHOMCS), a cross-sectional study implemented in 29 countries. Data from 8,568 twin deliveries were compared with 308,127 singleton deliveries. The occurrence of adverse perinatal outcomes and maternal complications were assessed. Factors independently associated with adverse perinatal outcomes were reported with adjusted PR (Prevalence Ratio) and 95%CI.

**Findings:** The occurrence of severe maternal morbidity and maternal death was significantly higher among twin compared to singleton pregnancies in all regions. Twin deliveries were associated with higher rates of preterm delivery (37.1%), Apgar scores less than 7 at 5<sup>th</sup> minute (7.8% and 10.1% respectively for first and second twins), low birth weight (53.2% for the first and 61.1% for the second twin), stillbirth (3.6% for the first and 5.7% for the second twin), early neonatal death (3.5% for the first and 5.2% for the second twin), admission to NICU (23.6% for the first and 29.3% for the second twin) and any adverse perinatal outcomes (67% for the first twin and 72.3% for the second). Outcomes were consistently worse for the second twin across all outcomes, for all geographical regions. Poisson multiple regression analysis identified several factors independently associated with an adverse perinatal outcome, including both maternal complications and twin pregnancy.

**Conclusion:** Twin pregnancy is significantly associated with severe maternal morbidity and with worse perinatal outcomes, especially for the second twin.

## Introduction

Every year more than 10 million infants die before their fifth birthday and 8 million even before their first year of life. <sup>1</sup> Global efforts and strategies have been aimed at reducing these numbers, including the fourth Millennium Development Goal and the new Sustainable Development Goals, which include ending preventable deaths of newborns and children under 5 years of age in its third goal. <sup>2,3</sup> However, it is important to understand the magnitude of perinatal and neonatal morbidity and mortality to address their determinants. <sup>1</sup>

Among the obstetric conditions known to increase the risk of perinatal mortality, twin pregnancy is a well-recognized factor. <sup>4-6</sup> Twin pregnancy results from a complex interaction of genetic and environmental determinants, occurring in approximately 2-4% of livebirths and interestingly, rates are highest in some parts of Africa where care is often poorest. <sup>7-10</sup> However, its incidence increased more than 70% globally in the last three decades mainly in high and middle-income countries due to the use of assisted reproductive technologies. <sup>8,9,11,12</sup> Twin pregnancy is associated with a number of obstetric complications, some of them with serious perinatal consequences. <sup>10</sup> The risk of maternal mortality is approximately 2.5 times higher in twin than in singleton pregnancies. <sup>8</sup>

Maternal near miss (MNM) is a relatively new concept meaning a woman who has experienced and survived a severe health condition during pregnancy, childbirth and postpartum, in which an organ dysfunction or failure occurred. <sup>13</sup> Maternal death (MD) is understood as the last stage of a continuum of increasingly severe morbidity, which may occur in pregnancy and is preceded by any potentially life-threatening conditions (PLTC) and by MNM. Thus, women

who experience MNM share many characteristics with women who died, and the indicator is used for assessing the quality of obstetric care.

While the association between twin pregnancy and maternal morbidity has been studied, research has not yet explored its relationship with the MNM concept. A secondary analysis was recently conducted using data from the WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health (2004 – 2008), where twin pregnancy was a significant, independent risk factor for maternal and perinatal morbidity and mortality compared to singleton pregnancies.<sup>6</sup> A more recent secondary analysis from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health (WHOMCS, 2010-2011) explored the association of twin pregnancy with adverse maternal outcomes using the MNM criteria, reporting a 3 times higher risk of MNM and a 4 times higher risk of MD among twin pregnancy than in singleton.<sup>14</sup> This analysis however did not explore or report on any associations with adverse perinatal outcomes.

The rate of perinatal mortality can be up to six times higher in twin compared to singleton pregnancies, largely due to higher rates of preterm delivery and fetal growth restriction seen in twin pregnancies.<sup>4,5,10</sup> Preterm birth and birth weight are also significant determinants of morbidity and mortality into infancy and childhood.<sup>5</sup>

The current study aims to evaluate perinatal outcomes between singleton versus twin deliveries (considering both the presence of maternal morbidity and birth order) in the WHOMCS. In addition, it aims to identify sociodemographic, obstetric characteristics and maternal complications in singleton and twin deliveries associated with any adverse perinatal outcome.

## Methods

The WHOMCS was a cross-sectional study performed to assess the maternal and perinatal morbidity and mortality in 359 institutions from 29 countries, from May 2010 to December 2011. This is a secondary analysis of the database from this worldwide network. Methodological details of the WHOMCS have been previously published elsewhere.<sup>15,16</sup>

Briefly, the survey was conducted in a network of health facilities in Latin America, Africa, Asia and the Middle East, the same that had previously participated in the WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health (2004-2008).<sup>17</sup> Countries, provinces and health facilities were randomly selected through a stratified multistage cluster sampling strategy. Countries in each region were selected with a probability proportional to population size. In each country, three sub-regions were also selected: the capital plus two other randomly selected provinces. In each province, seven health facilities with at least 1,000 deliveries annually and full capacity for performing caesarean sections were randomly selected. Data was collected from two to four months depending on the annual number of deliveries in each institution. The coordination of the study was of WHO in Geneva; each region had a regional coordinator; each country had a country coordinator; each province had province coordinator, and each facility had a local coordinator who was responsible for selecting some health professional staff to collect data.

Trained data collectors identified eligible subjects in participating facilities. Eligible participants were those who gave birth during the data collection period, and all women who were admitted with a severe maternal outcome (MD or MNM). Data was collected from time of admission to death, discharge or 7 days



postpartum/post-abortion (whichever came first), irrespective of gestational age and type of delivery. Adverse outcomes occurring after discharge or during a subsequent readmission were not reported.

A paper form was developed for data collection, reviewed by other researchers and pre-tested on a convenient sample of records and clinical settings; the final version was translated to the main language of each participating country. Data were entered into a web-based data entry and management system developed for this purpose. All instructions regarding eligibility criteria, identification, sociodemographic and obstetric characteristics, maternal complications, neonatal complications, and characteristics of deliveries were standardized in a manual of operations used for training and study operationalization.

The study protocol was approved by the WHO Ethical Review Committee and by relevant Institutional Review Boards in participating countries and institutions. The WHOMCS was a study of anonymized data, extracted from medical records (with no contact with women) and therefore individual consent was not required.

At the end of the data collection, 316,695 deliveries were included with complete information on termination of pregnancy.<sup>16</sup> For this analysis, twin deliveries were compared with singleton deliveries. To define the study groups, 1839 pregnancies with the following conditions were excluded: pregnancies resulting in abortion or ectopic pregnancy; neonate weighting less than 500g or with no information on birthweight; less than 22 weeks of gestation; and missing data on termination of pregnancy, final mode of delivery or abortion, and total

number of neonates delivered. Analyses were based on 8,568 twins and 308,127 singletons (Figure 1).

### **Statistical analysis**

The occurrence of maternal outcomes (PLTC, SMM, MD and no complications) was assessed by continent for twin and singleton pregnancies. For this step, women were the unit of analysis. Statistical significance of differences between twins and singletons was assessed by  $\chi^2$  tests. The diagnostic criteria used to characterize women with PLTC, MNM and SMO are those recommended by WHO.<sup>13,16</sup>

For assessing perinatal outcomes, the unit of analysis was neonates (regardless of vital status at birth). Each newborn corresponds to one delivery, so pregnancy resulting in two newborns is considered as two deliveries. We used several perinatal outcomes: fetal death (the death of a fetus from 22 completed weeks or 500g until before birth), late fetal death (the death of a fetus from 28 weeks until before birth), early neonatal death (intra-hospital neonatal death in first week of life, occurring prior to discharge), preterm birth (birth before 37 weeks gestation), Apgar score less than 7 at 5 minutes, NICU admission, and small-for-gestational age (defined as the weight at childbirth below the 10<sup>th</sup> percentile for the correspondent gestational age). In addition, we developed two composite outcomes: acute adverse perinatal outcome (AcAPO: Apgar score less than 7 at 5 minutes, or perinatal death, or NICU admission) and any adverse perinatal outcome (APO: Apgar score less than 7 at 5 minutes, or perinatal death, or NICU admission, or small-for-gestational age). All perinatal outcomes were separately reported for the first and the second twins, using Prevalence Ratios adjusted by the cluster design effect ( $PR_{adj}$ ). Comparisons were performed in three steps to

assess if they differed by birth order: first twins versus singletons; second twins versus singletons; and second versus first twins. The adequacy of weight for gestational age in the present analysis was evaluated based on Fenton growth chart <sup>18</sup>. The Fenton growth chart is based on the growth target recommended for preterm infants, has specific graphics for girls and boys, and the chart is designed to allow tracing how children are measured. <sup>18</sup>

Differences in sociodemographic, obstetric characteristics and maternal complications (PLTC, MNM and MD) among twins or singletons according to the occurrence of any adverse perinatal outcome were estimated using  $\chi^2$  test.

Finally, a Poisson multiple regression analysis was performed to identify factors independently associated with adverse perinatal outcomes. For that, a regression model was built using acute adverse perinatal outcome and any adverse perinatal outcome as the main outcomes and all other variables as predictors, including the information on the pregnancy being twin or singleton, and the occurrence of maternal complications. The resultant Prevalence Ratios were therefore adjusted not only for the survey design, but also for all other predictors ( $PR_{adj}$ ). Results were considered significant when estimated p-values were below 0.05. All statistical procedures were performed using SPSS (Version 20.0) and Stata (Release 7) programs. Results were reported in accordance with the STROBE statement. <sup>19</sup>

## **Results**

Among the 318,534 women initially enrolled in the WHOMCS, 312,867 women and 316,695 deliveries remained after the exclusion criteria were applied, 4,756 (1.5%) of them with twin pregnancies corresponding to 8,568 deliveries of neonates (Figure 1). Table 1 shows the occurrence of PLTC, MNM and MD by

region comparatively between twin and singleton pregnancies. All regions showed significantly higher occurrence of maternal complications and maternal death for twin pregnancies. Rates were consistently higher for the African and Asian regions than for Latin America.

Table 2 shows that twin deliveries were associated with higher rates of preterm birth (<37 weeks), early preterm birth (<34 weeks), low birth weight, and Apgar score less than 7. For all perinatal outcomes, rates were significantly higher for twins compared to singletons, and also for the second twin compared to the first twin (Figure 2).

The occurrence of any adverse perinatal outcome (APO) was more frequent among twin deliveries in women above 35 years, with lower maternal education, higher parity, with a partner, in preterm birth, whose delivery was through an elective C-section. The gestational age at delivery for singleton pregnancies was 37 weeks or more in about 90% of cases, while in twin pregnancies this prevalence was approximately 65%. In addition, all maternal morbid conditions were more frequent among twins than singletons and more associated with any APO.

The factors independently identified as protective for acute or any adverse perinatal outcome were higher gestational age at birth, vaginal delivery, parity  $\geq$  1 and maternal age (Table 4). Any maternal complications (PLTC, MNM and MD) and twin pregnancy were both identified as the main factors associated with higher risk of APO.

## **Discussion**

Twin pregnancy has increased risks of preterm labor, spontaneous preterm birth, premature rupture of membranes, neonatal and perinatal morbidity and mortality.

<sup>5,10,20,21</sup> The occurrence of any PLTC, MNM or MD was twice as high or more, in twin pregnancies; they had complications in 15.3% while singleton pregnancies had only in 6.8%. Results were reasonably consistent across geographical regions. These outcomes were object of study in at least another two articles with data from WHO detailing the relationship between twin pregnancy and severe maternal morbidity. No explanations were found to variable rates of adverse maternal outcomes in twin pregnancies in different countries with similar income, however it may relate to differences in the quality of available care and local complication patterns. <sup>6,14</sup>

The reported preterm birth rates among twins are very similar to that found in other studies, ranging from 31% to 44%, but some reporting up to 63%. <sup>6,22-24</sup> Early preterm births are less frequent than late (34 -36 weeks), as Vogel et al. reported in the WHO Global Survey, with 11.9% of preterm birth below 34 completed weeks. <sup>6</sup> Higher early preterm rates are important, as they are associated with higher neonatal morbidity and perinatal death rates, mainly due to respiratory complications. <sup>6,22-24</sup>

Low birth weight is also more frequent among twin pregnancies. A previous study found that this risk was 8.3 times higher than in singletons, with a mean birth weight of 2300g <sup>25</sup>, higher than that observed in our study (5 times higher). This risk is associated with the increase in the risk of death during the first year of life and neonatal depression. <sup>20,21,25,26</sup> Adequacy of weight for gestational age better assesses the size of the fetus for a given gestational age (compared to birth weight alone). This is particularly useful in populations where preterm birth rates are high. A fetus that is small for gestational age is more likely to experience perinatal morbidity and mortality and adverse effects in adult life. <sup>27</sup> Few studies

have evaluated this outcome among twin deliveries, but associations between twin pregnancies and higher rates of small-for-gestational-age have been reported.<sup>27,28</sup>

The risk for low 5<sup>th</sup> minute Apgar score was three times higher for twin pregnancy (either for the first or second twin) than for singletons. Additionally, it was 1.3 times higher for the second when both twins were compared. This significantly lower Apgar score for the second twin is always taken into consideration in discussions about the best mode of delivery for twin pregnancies, although not justifying an indication for systematic Cesarean section for twin pregnancies.<sup>6,29,30</sup> The higher rates of admission to a NICU we found has also been reported by previous studies on the topic.<sup>6,30</sup>

A regional cohort study assessed the occurrence of fetal death in monochorionic and dichorionic twin pregnancies and observed that stillbirth occurred in 2% of monochorionic pregnancies after 26 weeks.<sup>31</sup> In the current study, we did not have data on chorionicity, however fetal death occurred over 1.5 times for the first twin and almost 3 times for the second twin when compared to singletons.

Perinatal death has been described as up to four times higher in twin pregnancies than in singletons, mainly due to preterm birth, fetal growth restriction, low Apgar scores and extreme low birth weight.<sup>5,6,22,23</sup> In our study, it was found to be 2.5 times higher for the first twin and 3.5 for the second one. This difference between both twins has already been described.<sup>30</sup> In the current study, we also observed a higher risk for fetal and early neonatal death, supporting previous findings from other studies.<sup>6,30</sup>

Cesarean section, including that performed electively, is the most common mode of delivery in twin pregnancy. The debate on the best mode of delivery is extensive, especially considering higher adverse outcomes for the second twin, and that neither labor nor vaginal delivery are associated with worse perinatal outcomes, since the first twin is in cephalic presentation. There is currently no indication for a policy of planned cesarean delivery, although still some controversies frequently arise among professionals <sup>11,12,29,32,33</sup>

Higher rates of maternal complications are directly related to twin pregnancy. This reinforces some recent studies identifying twin pregnancy as a risk factor for the occurrence of severe maternal morbidity. In a WHO Global Survey analysis, Vogel et al. reported a 1.85 higher risk of occurrence of severe maternal outcome (maternal death, admission to an ICU, blood transfusion or hysterectomy) between twin pregnancies compared to singletons. <sup>6</sup> Using the new WHO diagnostic criteria for severe maternal conditions, another recent study from our group using the same database identified that twin pregnancies increased twofold the risk of occurrence of PLTC, threefold the risk of MNM and fourfold of occurrence of MD compared with singleton pregnancies. <sup>14</sup> These differences reinforce that twin pregnancy is associated with worse outcomes for both newborns and women. Whether this justifies the need for a more specialized care for women with a twin pregnancy, not only aiming at a good perinatal outcome but also for maternal outcome, is not completely understood and deserves more specific studies. <sup>5,6,12,14,34</sup>

In the multivariate analysis, both twin pregnancy and maternal complications (PLTC, MNM and MD) still appear as factors independently associated with acute or any adverse perinatal outcome. As already argued, twin

pregnancy is associated with a number of perinatal complications either acute or chronic. However, the relationship between adverse perinatal outcomes and severe maternal conditions reinforces that when the woman develops an adverse condition, the fetus suffers direct consequences (growth restriction and stillbirth) or indirectly by the need of interrupting pregnancy before term, with all the consequences of being preterm.

There were a few limitations to our study. We had no data on the use of assisted reproductive techniques, and lacked information on the chorionicity for twin pregnancies – what could be associated with perinatal outcomes. The reported patterns probably relate more to low and middle-income countries settings as a result of the included countries. In addition, this WHOMCS was mainly performed in secondary and tertiary facilities, with a probable over-representation of maternal complications and maternal/perinatal deaths. These data might not be representative of maternal outcomes and coverage of essential interventions in smaller facilities or in the community, with variations among countries. On the other hand, we could also highlight some strengths of the current study. The WHOMCS is a large, multi-country database and based on information collected in a standardized fashion; outcome data on more than 8,000 twins was captured, thus enabling assessment of multiple adverse outcomes stratified by birth order.

## **Conclusion**

In this analysis, twin pregnancy was associated with significantly higher rates of adverse neonatal and perinatal outcomes. Our results confirm previous observations of increased perinatal mortality and morbidity; outcomes for the second twin were generally poorer than for the first twin. Further studies on the



topic would be welcome in the future, especially to assess whether specialized obstetric and neonatal care is able to reduce the occurrence of some complications, thus improving maternal and perinatal outcomes.

**Acknowledgements:**

We thank all members of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network, including regional and country coordinators, facility coordinators, data collectors, and all staff of the participating facilities who made the survey possible. This manuscript represents the views of the named authors only, and not the position of their institutions or organizations.

**Funding:**

Study supported by the UNDP/UNFPA/UNICEF/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP), World Health Organization (WHO), United States Agency for International Development (USAID), the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Gynuity Health Projects. Specifically for this analysis, a sponsorship from the University of Campinas was provided (Faepex, grant 11014). Funding agencies played no other role nor influenced data analysis, interpretation of results and writing the manuscript.

**Competing interests:** All authors declare they have no conflict of interests at all

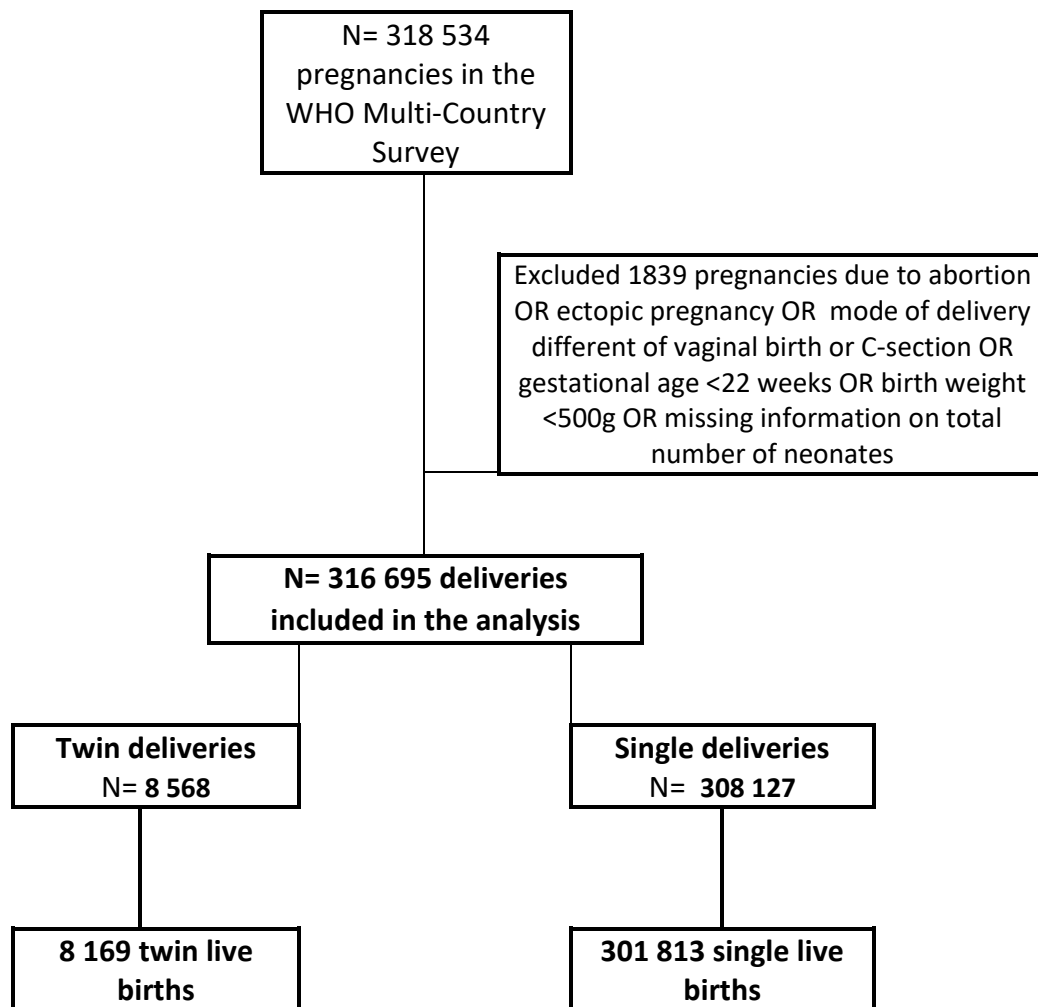
**Contributors:** Conceived and designed the experiments: DSS, JGC, FGS, CS, MLC, JPS. Performed the experiments: JGC, CS, MLC, JPS, SBM, KJ, ZQ, JPV. Analyzed the data: DSS, JGC, MHS, RTS. Contributed reagents/materials/analysis tools: DSS, JGC, FGS, CS, MLC, JPS, SBM, KJ, ZQ, JPV, RTS. Wrote the paper: DSS, JGC, FGS, MLC. Final review of manuscript and agreement: all the authors.

## References

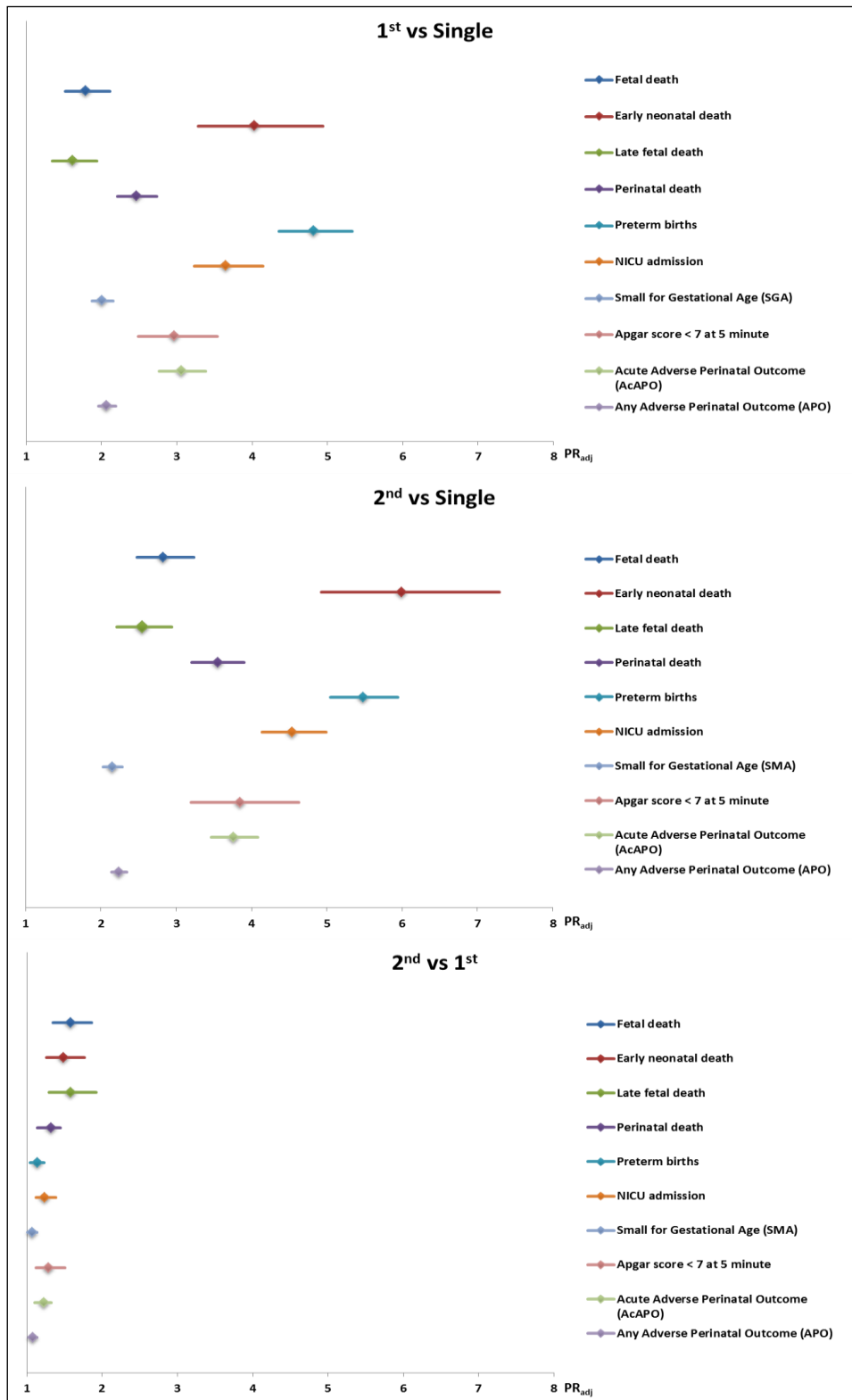
1. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. 2006. Access on 2<sup>nd</sup> April 2016, available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43444/1/9241563206\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43444/1/9241563206_eng.pdf)
2. United Nations. The Millennium Development Goals Report 2015. Access on 2<sup>nd</sup> April 2016, available at: [http://www.un.org/millenniumgoals/2015\\_MDG\\_Report/pdf/MDG%202015%20rev%20\(July%201\).pdf](http://www.un.org/millenniumgoals/2015_MDG_Report/pdf/MDG%202015%20rev%20(July%201).pdf)
3. United Nations. Sustainable Development Goals: 17 goals to transform our world. 2015. Access on 2<sup>nd</sup> April 2016, available at: <http://www.un.org/sustainabledevelopment/health>.
4. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(4): 557-76.
5. Rizwan N, Abbasi RM, Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22(2): 105-7.
6. Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, [Betrán AP](#), [Widmer M](#), [Souza JP](#), et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One* 2013; 8(8): e70549.
7. Smits J, Monden C. Twinning accros the Developing World. *PLoS ONE* 2011; 6(9): e25239.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple prenanacy. The management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. NICE clinical Guideline. 2011. Access on 2<sup>nd</sup> April 2016, available at: <http://guidance.nice.org.uk/cg129> .
9. Bortolus R, Parazzini F, Chatenoud L, [Benzi G](#), [Bianchi MM](#), [Marini A](#). The epidemiology of multiple births. *Human Reprod Update* 1999; 5(2): 179-87.
10. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of Twinning in Developed Countries. *Semin Perinatol* 2012; 36(3): 156-61.
11. Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012; 36(3): 162-8.
12. Walker MC, Murphy KE, Pan S, [Yang Q](#), [Wen SW](#). Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 2004; 111: 1294-96.
13. Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss – towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(3): 287-96.
14. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, [Silveira C](#), [Costa ML](#), [Souza JP](#), et al. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes. The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obst Gynecol*. 2016; 127(4): 631-41.
15. Souza JP, Gülmezoglu AM, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z; WHOMCS Research Group. The World Health Organization Multicountry Survey on

- Maternal and Newborn Health: study protocol. BMC Health Serv Res 2011; 11: 286.
16. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, [Carroli G](#), [Lumbiganon P](#), [Qureshi Z](#), et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. Lancet 2013; 381(9879): 1747-55.
  17. Shah A, Faundes A, Machoki M, [Bataglia V](#), [Amokrane F](#), [Donner A](#), et al. Methodological considerations in implementing the WHO Global Survey for Monitoring Maternal and Perinatal Health. Bull World Health Organ. 2008; 86(2): 126-31.
  18. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatrics. 2013; 13:59.
  19. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Lancet 2007; 370(9596): 1453-7.
  20. Bangal VB, Patel SM, Khairmar DN. Study of maternal and fetal outcomes in twin gestation at tertiary care teaching hospital. Int J Biomed Advance Res 2012; 3(10): 758-62.
  21. Qazi G. Obstetric and perinatal outcome of multiple pregnancy. J Coll Physicians Surg Pak 2011; 21(3): 142-5.
  22. Nwankwo TO, Aniebue UU, Ezenkwele E, [Nwafor MI](#). Pregnancy outcome and factors affecting vaginal delivery of twin at University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu. Niger J Clin Pract 2013; 16(4): 490-5.
  23. Werder E, Mendola P, Männistö, [O'Loughlin J](#), [Laughon SK](#). Effect of maternal chronic disease on obstetric complications in twin pregnancies in a United States cohort. Fertil Steril 2013; 100(1): 142-9.
  24. Tunçalp O, Souza JP, Hindin MJ, [Santos CA](#), [Oliveira TH](#), [Vogel JP](#), et al., on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Education and severe maternal outcomes in developing countries: a multicountry cross-sectional study. BJOG 2014; 121 (Suppl. 1): 57-65.
  25. Assunção RA, Liao AW, Brizot ML, [Krebs VL](#), [Zugaib M](#). Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. Rev Assoc Med Bras 2010; 56(4): 447-51.
  26. Fonseca CR, Strufaldi MW, Carvalho LR, Puccini RF. Risk factors for low birth weight in Botucatu city, SP state, Brazil: a study conducted in the public health system from 2004 to 2008. BMC Res Notes. 2012; 5:60.
  27. Wen SW, Tan H, Yang O, Walker M. Prediction of small for gestational age by logistic regression in twins. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2005; 45(5): 399-404.
  28. Inde Y, Satomi M, Miyake H, Suzuki S. Neonatal small for gestational age status as a favorable factor for the complete vaginal delivery of both fetuses in Japanese dichorionic twins. J Obstet Gynaecol Res. 2011; 37(7): 843-50

29. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al.; Twin Birth Study Collaborative Group. A Randomized Trial of Planned Cesarean or Vaginal Delivery for Twin Pregnancy. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1295-1305.
30. Jacquemyn Y, Martens G, Ruysinck G, [Michiels I](#), [Van Overmeire B](#). A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Res* 2003; 6(1): 7-11.
31. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39:500-4.
32. Liu AL, Yung WK, Yeung HN, [Lai SF](#), [Lam MT](#), [Lai FK](#), et al. Factors influencing the mode of delivery and associated pregnancy outcomes for twins: a retrospective cohort study in a public hospital. *Hong Kong Med* 2012; 18(2): 99-107.
33. Asztalos EV, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al. Twin Birth Study: 2-year neurodevelopmental follow-up of the randomized trial of planned caesarean or planned vaginal delivery for twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(3): 371.e1-371.
34. [Dodd JM](#), [Dowswell T](#), [Crowther CA](#). Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Nov 6;11:CD005300.



**Figure 1.** Flowchart of women in the analysis for adverse perinatal outcomes associated with twin pregnancy (each twin = one delivery)



**Figure 2.** Estimated risks (PR<sub>adj</sub>, 95%CI) of some adverse perinatal outcomes for the first and second twins comparatively with singletons, and second comparatively with first twins.

**Table 1. PLTC, MNM and MD for twin and singleton pregnancies by region. WHO Multicountry Survey, 2010–2011**

Region	Twin pregnancies				Singleton pregnancies				p-value
	NC (%)	PLTC (%)	MNM (%)	MD (%)	NC (%)	PLTC (%)	MNM (%)	MD (%)	
<b>Africa</b>	1219 (84.2)	196 (13.5)	27 (1.9)	5 (0.3)	67 547 (93.3)	4181 (5.8)	495 (0.7)	139 (0.2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Asia</b>	2078 (85.8)	299 (12.4)	32 (1.3)	12 (0.5)	161 118 (94.2)	9129 (5.3)	686 (0.4)	131 (0.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Latin America</b>	735 (82.8)	141 (15.9)	11 (1.2)	1 (0.1)	58 412 (90.3)	5935 (9.2)	314 (0.5)	24 (<0.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>TOTAL</b>	4032 (84.8)	636 (13.4)	70 (1.5)	18 (0.4)	287 077 (93.2)	19 245 (6.2)	1495 (0.5)	294 (0.1)	<b>&lt;0.001</b>

MD:

maternal death; MNM: maternal near miss; NC: No complication; PLTC: potentially life threatening condition

**Table 2. Perinatal outcomes in twin and singleton deliveries (unity of analysis are neonates). WHO Multicountry Survey, 2010–2011**

Perinatal outcomes	Twin deliveries n (%)		Singleton deliveries n (%)	Total n (%)	PR <sub>adj</sub> (95%CI)		
<b>Gestational age at delivery <sup>a</sup></b>							
<34 weeks	1098 (13.0)		7337 (2.4)	8435 (2.7)	<b>6.77 (5.99–7.66)</b>		
34–36 weeks	2035 (24.1)		14 791 (4.9)	16 826 (5.4)	<b>5.57 (5.03–6.17)</b>		
≥ 37 weeks	5312 (62.9)		282 801 (92.7)	288 113 (91.9)	Ref.		
<b>Apgar Score at 5<sup>th</sup> min <sup>b</sup></b>							
	<b>1<sup>st</sup> twin</b>	<b>2<sup>nd</sup> twin</b>			<b>1<sup>st</sup> vs Single</b>	<b>2<sup>nd</sup> vs Single</b>	<b>2<sup>nd</sup> vs 1<sup>st</sup></b>
< 7	352 (7.8)	364 (10.1)	7928 (2.6)	8644 (2.8)	<b>2.97 (2.49–3.54)</b>	<b>3.85 (3.20–4.63)</b>	<b>1.29 (1.12–1.50)</b>
7–10	4142 (92.2)	3227 (89.9)	292 805 (97.4)	300 174 (97.2)	Ref.	Ref.	Ref.
<b>Fetal and neonatal outcomes</b>							
Fetal death <sup>c</sup>	169 (3.6)	215 (5.7)	6151 (2.0)	6535 (2.1)	<b>1.79 (1.52–2.11)</b>	<b>2.83 (2.48–3.23)</b>	<b>1.58 (1.35–1.86)</b>
Early neonatal death <sup>d</sup>	160 (3.5)	189 (5.2)	2636 (0.9)	2985 (1.0)	<b>4.03 (3.29–4.94)</b>	<b>5.99 (4.93–7.29)</b>	<b>1.49 (1.26–1.76)</b>
Late fetal death <sup>e</sup>	130 (2.7)	165 (4.3)	5241 (1.7)	5536 (1.7)	<b>1.62 (1.35–1.94)</b>	<b>2.55 (2.21–2.94)</b>	<b>1.58 (1.30–1.92)</b>
Perinatal death <sup>f</sup>	328 (7.0)	381 (10.0)	8706 (2.8)	9415 (3.0)	<b>2.46 (2.21–2.73)</b>	<b>3.55 (3.21–3.90)</b>	<b>1.44 (1.14–1.32)</b>
Preterm births <sup>a</sup>	1634 (35.0)	1492 (39.8)	22 128 (7.3)	25 254 (8.1)	<b>4.82 (4.36–5.33)</b>	<b>5.48 (5.05–5.94)</b>	<b>1.14 (1.05–1.23)</b>
NICU admission <sup>g</sup>	1073 (23.6)	1059 (29.3)	19 468 (6.4)	21 600 (7.0)	<b>3.65 (3.23–4.14)</b>	<b>4.54 (4.14–4.99)</b>	<b>1.24 (1.12–1.38)</b>
<b>Birth weight <sup>h</sup></b>							
<2500g	2495 (53.2)	2299 (61.1)	32 480 (10.6)	37 274 (11.8)	<b>5.03 (4.59–5.52)</b>	<b>5.78 (5.41–6.17)</b>	<b>1.15 (1.06–1.24)</b>
≥ 2500g	2193 (46.8)	1464 (38.9)	274 665 (89.4)	278 322 (88.2)	Ref.	Ref.	Ref.
<b>Adequacy of weight for GA <sup>i</sup></b>							
<b>SGA</b>	2385 (51.7)	2043 (55.2)	77 855 (25.7)	82 283 (26.4)	<b>2.01 (1.88–2.15)</b>	<b>2.15 (2.03–2.28)</b>	<b>1.07 (1.01–1.13)</b>
<b>No SGA</b>	2232 (48.3)	1658 (44.8)	225 285 (74.3)	229 175 (73.6)	Ref.	Ref.	Ref.
<b>Acute Adverse Perinatal Outcome (AcAPO)<sup>j</sup></b>							
	1395 (29.9)	1390 (36.8)	30 006 (9.8)	32 791 (10.4)	<b>3.06 (2.77–3.38)</b>	<b>3.76 (3.47–4.08)</b>	<b>1.23 (1.11–1.32)</b>
<b>Any Adverse Perinatal Outcome (APO)<sup>k</sup></b>							
	3101 (67.0)	2709 (72.3)	98 128 (32.4)	103 938 (33.3)	<b>2.07 (1.96–2.19)</b>	<b>2.24 (2.14–2.34)</b>	<b>1.08 (1.03–1.13)</b>
<b>Total</b>	<b>4733</b>	<b>3811<sup>l</sup></b>	<b>308 127</b>	<b>316 671</b>			



Chi-square test adjusted for the cluster design effect

Missing information for a: 3,320; b: 7,853; c: 178; d: 6,761; e: 159; f: 375; g: 6,638; h: 1,075; i: 5,213; j: 1,508; k: 4,712 neonates

Values in bold mean they are statistically significant ( $p < 0.05$ )

AcAPO: Acute Adverse Perinatal Outcome (Apgar score at 5<sup>th</sup> min  $< 7$  OR Perinatal death OR NICU admission)

APO: any Adverse Perinatal Outcome (Apgar score at 5<sup>th</sup> min  $< 7$  OR Perinatal death OR NICU admission OR SGA)

<sup>1</sup>There is no available information for the second or higher twin for the countries Paraguay, Peru, Philippines, Qatar, Thailand, Vietnam and Uganda.

**Table 3. Sociodemographic and obstetric conditions among twin and single deliveries according to the occurrence of any Adverse Perinatal Outcome (APO). WHO Multicountry Survey, 2010–2011**

Perinatal outcomes	Twin deliveries n (%)		Singleton deliveries n (%)		p-value*
	APO	No APO	APO	No APO	
<b>Maternal age<sup>a</sup></b>					<0.001
<18	49 (1.6)	22 (1.4)	3 987 (4.1)	6 971 (3.4)	
18-35	2 693 (87.1)	1 296 (85.0)	86 375 (88.3)	179 196 (87.6)	
>35	349 (11.3)	206 (13.5)	7 510 (7.7)	18 420 (9.0)	
<b>Maternal education<sup>b</sup></b>					<0.001
0-4 years	694 (24.6)	259 (18.1)	21 295 (23.4)	34 647 (18.3)	
5-9 years	865 (30.7)	414 (28.9)	29 664 (32.6)	57 190 (30.3)	
>10 years	1 263 (44.8)	758 (53.0)	40 025 (44.0)	97 219 (51.4)	
<b>Parity<sup>c</sup></b>					<0.001
0	1 121 (36.3)	401 (26.3)	47 293 (48.3)	81 773 (39.9)	
1-2	1 306 (42.3)	793 (52.1)	37 017 (37.8)	88 631 (43.3)	
>2	661 (21.4)	329 (21.6)	13 681 (14.0)	34 487 (16.8)	
<b>Marital status<sup>d</sup></b>					0.013
With no partner	251 (8.2)	91 (6.0)	10 898 (11.2)	19 766 (9.7)	
With partner	2 825 (91.8)	1 422 (94.0)	86 434 (88.8)	183 915 (90.3)	
<b>GA at delivery<sup>e</sup></b>					<0.001
<34 weeks	488 (15.8)	74 (4.8)	5 966 (6.1)	1 329 (0.6)	
34–36 weeks	619 (20.1)	435 (28.5)	5 850 (6.0)	8 838 (4.3)	
≥ 37 weeks	1 972 (64.0)	1 017 (66.6)	86 010 (87.9)	195 007 (95.0)	
<b>Onset of labour<sup>f</sup></b>					<0.001
Spontaneous	3 902 (67.2)	1 611 (62.9)	74 825 (76.4)	159 268 (77.7)	
Induced	455 (7.8)	162 (6.3)	11 572 (11.8)	20 638 (10.1)	
Elective C-section	1 446 (24.9)	787 (30.7)	11 561 (11.8)	25 054 (12.2)	
<b>Mode of delivery<sup>g</sup></b>					<0.001
Vaginal birth	1 575 (50.8)	691 (45.3)	70 422 (71.8)	146 340 (71.3)	
Cesarean section	1 525 (49.2)	835 (54.7)	27 701 (28.2)	58 834 (28.7)	
<b>Maternal complications<sup>h</sup></b>					<0.001
No complications	2 606 (84.1)	1 312 (86.0)	88 416 (90.1)	194 250 (94.7)	
PLTC	425 (13.7)	200 (13.1)	8 567 (8.7)	10 365 (5.1)	
MNM	53 (1.7)	13 (0.9)	921 (0.9)	507 (0.2)	
MD	16 (0.5)	1 (0.1)	221 (0.2)	52 (0.0)	
<b>Total</b>	<b>5 810</b>	<b>2 562</b>	<b>98 128</b>	<b>205 178</b>	<b>311 678</b>
	8 372		303 306		

\*design-based p-value

Missing information for: a: 9597; b: 32378; c: 9178; d: 11069; e: 9066; f: 5390; g: 8748; and h: 8746 cases

APO: any Adverse Perinatal Outcome (Apgar score at 5<sup>th</sup> min <7 OR Perinatal death OR NICU admission OR SGA)

MD: maternal death; MNM: maternal near miss; PLTC: potentially life-threatening condition

**Table 4. Factors independently associated with Acute Adverse Perinatal Outcome (AcAPO) and with any Adverse Perinatal Outcome (APO) by Poisson multiple regression analysis. WHO Multicountry Survey, 2010-2011**

<b>Model/ Variables</b>	<b>PR<sub>adj</sub></b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>AcAPO [n=283549]</b>			
Gestational age at delivery (weeks)	0.81	0.80–0.82	<0.001
<b>Maternal complications (PLTC, MNM, MD)</b>	1.88	1.76–2.02	<0.001
<b>Group (Twin)</b>	1.50	1.40–1.61	<0.001
Mode of delivery (Vaginal)	0.64	0.58–0.70	<0.001
Parity (≥1)	0.86	0.81–0.91	<0.001
Marital status (With no partner)	1.43	1.12–1.83	0.004
Maternal education (Up to nine years)	1.18	1.04–1.33	0.011
Maternal age (years)	1.006	1.001–1.011	0.014
<b>APO [n=283393]</b>			
<b>Group (Twin)</b>	1.87	1.78–1.97	<0.001
<b>Maternal complications (PLTC, SMM, MD)</b>	1.39	1.32–1.46	<0.001
Parity (≥1)	0.82	0.80–0.85	<0.001
Gestational age at delivery (weeks)	0.96	0.95–0.97	<0.001
Maternal education (Up to nine years)	1.23	1.15–1.32	<0.001
Maternal age (years)	0.99	0.986–0.994	<0.001

AcAPO: Acute Adverse Perinatal Outcome (Apgar score at 5<sup>th</sup> min <7 OR Perinatal death OR NICU admission)

APO: any Adverse Perinatal Outcome (Apgar score at 5<sup>th</sup> min <7 OR Perinatal death OR NICU admission OR SGA)

PR<sub>adj</sub> = prevalence ratio adjusted for cluster effect; 95% CI: 95% confidence interval for prevalence ratio.

Poisson multiple regression analysis, controlled by: Group (Single:0; Twin: 1); Age (years); Maternal education (Up to nine years: 1; >10 years: 0); Parity (0/ ≥1: 1); Marital status (With no partner: 1/ With partner: 0); Gestational age at delivery (weeks); Onset of labor (Spontaneous: 0; Other: 1); Mode of delivery (Vaginal: 1; C-section: 0); Maternal complications (No complication: 0/ PLTC, MNM, MD: 1).

**Artigo 4.**

Submetido ao periódico *Int J Gynecol Obstet* (FI=1.674, Qualis B2)

De: em.ijg.0.50c2af.7b159961@editorialmanager.com  
[mailto:em.ijg.0.50c2af.7b159961@editorialmanager.com] International Journal of Gynecology & Obstetrics  
Enviada em: terça-feira, 24 de janeiro de 2017 00:29  
Para: Jose Guilherme Cecatti <cecatti@unicamp.br>  
Assunto: Submission Confirmation

01-23-2017

Jose Guilherme Cecatti, PhD  
Full Professor of Obstetrics  
Department of Gynecology and Obstetrics  
University of Campinas  
Department of Gynecology and Obstetrics  
R. Alexander Fleming, 101  
Cidade Universitaria Zeferino Vaz  
Campinas, SP 13083881  
BRAZIL

cecatti@unicamp.br

Dear Prof. Cecatti:

We are pleased to acknowledge receipt of the following manuscript:

Severe maternal morbidity and perinatal outcomes in twin pregnancies: results from the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Clinical Article

It has been forwarded for early review and consideration for publication in the International Journal of Gynecology and Obstetrics. When the editorial review is completed we shall inform you of our decision.

You will be able to check on the progress of your paper by logging in to Editorial Manager as an author. The URL is <http://ijg.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number shortly.

We appreciate the opportunity to review this manuscript.

Please proceed to the following link to update your personal classifications and keywords, if necessary:  
<http://ijg.edmgr.com/l.asp?i=117944&l=ZMGMSAEG>

Sincerely,

IJGO Editorial Office  
International Journal of Gynecology and Obstetrics Follow on Twitter: @IJGOLive

## CLINICAL ARTICLE

**Severe maternal morbidity and perinatal outcomes in twin pregnancies: results from the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity**

Danielly S. Santana<sup>a</sup>, José G. Cecatti<sup>a\*</sup>, Samira M. Haddad<sup>a</sup>, Mary A. Parpinelli<sup>a</sup>, Maria L. Costa<sup>a</sup>, Fernanda G. Surita<sup>a</sup>, Maria H. Sousa<sup>b</sup>, for the Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity Study Group

*a. Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas, Brazil.*

*b. Unit of Statistics, Jundiaí Medical School, Jundiai, Brazil.*

**Key words:** twin pregnancy; severe maternal morbidity; maternal near miss; perinatal outcomes

**Synopsis:** Twin pregnancies had not a higher risk of severe maternal complications than singletons, however showed worse adverse perinatal outcomes, mainly for the second twin

**Word count:** 2998

**Corresponding author:**

Jose G Cecatti  
Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Campinas, Brazil  
R. Alexander Fleming, 101  
13083-881 Campinas, SP, Brazil  
Phone: +55-19-35219482  
E-mail: [cecatti@unicamp.br](mailto:cecatti@unicamp.br)

**ABSTRACT**

*Objectives:* To evaluate severe maternal complications (potentially life-threatening conditions - PLTC, maternal near miss - MNM, maternal death - MD and severe maternal outcome - SMO) and perinatal outcomes in twins compared to singleton pregnancies. *Methods:* secondary analysis from the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity. In a 12-month period, a prospective surveillance of morbidities was carried out in 27 obstetric units in Brazil. For this analysis, 8253 women were included (267 twins and 7986 singleton pregnancies). Health indicators and criteria used for PLTC and MNM were assessed in both groups. Factors associated with greater severity in twin pregnancies were evaluated using the  $\chi^2$  test. For perinatal outcomes, adjusted Prevalence Ratios ( $PR_{adj}$ ; 95%CI) were calculated. *Results:* Among twin pregnancies with complications, 88% developed PLTC, 9.4% had MNM and 2.6% had MD, with no differences in comparison to singletons. Management criteria for MNM was almost twofold more used in twin pregnancies. Preterm birth, low birthweight and fetal death were significantly associated with twin pregnancy. *Conclusion:* twin pregnancies had no worse outcomes for women with severe maternal morbidity, however had worse perinatal outcomes, showing the need for a differentiated care during pregnancy and childbirth, avoiding delays and improving health outcomes.

## Introduction

Twin pregnancy accounts for 2-4% of all births and has gained importance due to the 76% increase in its incidence in the last 30 years [1,2]. This increase was mainly caused by assisted reproductive techniques, since 24% of *in vivo* fertilizations result in multiple pregnancies [1,3].

Twin pregnancy is considered a high-risk condition. Associated maternal complications include abortion, anemia, hyperemesis *gravidarum*, urinary tract infection, preterm labor, preterm amniorrhexis, gestational diabetes, hypertensive syndromes, placenta previa, placental abruption, postpartum hemorrhage, cesarean section and postpartum complications [3-7]. The major fetal and perinatal complications are prematurity, low birthweight, fetal growth restriction, congenital malformations, low Apgar score, intensive care unit admission (ICU), perinatal death and twin-to-twin transfusion syndrome [1,6-10].

Maternal death (MD) is the most severe complication and its incidence is 2.5-fold higher in twin than in singleton pregnancies [1,9]. However, severe maternal morbidity (SMM), which precedes and shares many characteristics with MD, is also important because it is much more frequent [11]. The knowledge on the subject is still scarce. Analysis of some countries showed a direct association between Severe Maternal Outcome (SMO=MNM+MD) and twin pregnancy that increased by approximately threefold the risk of having SMO, using the pragmatic criteria to classify maternal near miss (blood transfusion, ICU admission and hysterectomy) [9]. Recently, another similar study using the most recent WHO concepts and criteria for these conditions, also identified a threefold increased risk of SMO and fourfold higher risk of MD among twin than among singleton

pregnancies [12]. There are still no studies published that are specific to the Brazilian population.

The concept of neonatal near miss has most recently emerged. Similar to maternal near miss, it is defined as a severe complication that nearly resulted in death of the newborn infant during the neonatal period [13,14]. Its higher incidence in comparison with neonatal death allows easier detection of risk factors possibly associated with deaths. It has proven to be an excellent tool for the identification of deficiencies in healthcare facilities and maternal, neonatal and perinatal care [13,15]. Based on the two sets of criteria for the identification of neonatal near miss, pragmatic and management criteria, a systematic review was conducted to identify its rate, which ranged from 21.4/1000 live births (LB) to 72.5/1000LB. No study has ever evaluated the association between neonatal near miss and twin pregnancy until the present (Figure 1) [14].

A multicenter prospective surveillance of severe maternal morbidity generated a database specific to the Brazilian population, allowing the assessment of multiple aspects related to quality of maternal care and the occurrence of complications in pregnancy and childbirth that have already been explored and published [16-19]. The aim of the current study were to evaluate the occurrence of severe maternal complications (PLTC, MNM, MD and SMO) in twin pregnancies among Brazilian pregnant women; to identify sociodemographic and obstetric characteristics associated with maternal complications; to describe the main diagnostic criteria used for identification of PLTC and MNM; and to compare neonatal outcomes, including neonatal near miss, between twin and singleton pregnancies, and between the first and second twin in twin pregnancies.



## **Material and methods**

This is a secondary analysis of the Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity, a national multicenter cross-sectional study implemented in 27 referral obstetric units in Brazil. From July 2009 to June 2010, a prospective surveillance of cases of PLTC, MNM and MD was performed, according to the new WHO definition [14]. Methodological details may be found in previous publications [16-19].

Briefly, the inclusion criterion was a woman admitted to hospital with some diagnostic criteria for PLTC, MNM and MD. The identification of them was through chart review of all cases after hospital discharge or transfer to another hospital or maternal death. Women identified with PLTC, MNM and MD had their clinical records reviewed and data collected in a specific form. Data was entered into electronic forms stored in the project website database, in the institutional page of the coordinating study center, using a specific platform (OpenClinica 3.0<sup>®</sup>) to manage clinical studies. Several methods were used for controlling the quality of data including training of coordinators of each center, review of possible inconsistencies by the local investigators and by the national coordinator of the project, and report sent to the participating center for corrections of incoherencies identified. The study was approved by the IRB of each institution and by the National Review Board. According to WHO recommendations for this type of study investigating maternal morbidity and mortality, the need for an informed consent was waived, considering data was retrieved only from clinical records after the women discharge or death, with no personal contact with them.

Surveillance was performed in 82 388 women. Of these, 9555 women with some condition of interest were identified. Exclusion criteria for the current

analysis (abortion, ectopic pregnancy or trophoblastic disease, women giving birth in another hospital or still pregnant) were applied, resulting in 8253 women that were divided into 2 groups: 7986 singleton pregnancies and 267 twin pregnancies, 17 of them were triplet pregnancies (Figure 1).

Initially, PLTC, MNM and MD cases were identified for twin or singleton pregnancies and the Prevalence Ratios ( $PR_{adj}$ ) adjusted by cluster design effect with its 95% confidence interval (95%CI) were calculated. The health indicators recommended by WHO were calculated for both groups, including: PLTC ratio/1000 LB, MNM Ratio, Severe Maternal Outcome Ratio (SMOR), MNM:MD ratio, Mortality index, and Intra-Hospital (IH) Maternal Mortality Ratio/100 000 LB [11,17].

To evaluate sociodemographic and obstetric factors possibly associated with higher severity among twin pregnancies, the  $\chi^2$  was used, considering the cluster design. The most prevalent criteria used for the identification of PLTC and MNM cases, based on WHO definition, were assessed in twin and singleton pregnancies with estimates of their Prevalence Ratio ( $PR_{adj}$ ) adjusted by cluster design effect with its 95%CI.

For the evaluation of perinatal outcomes, the unit of analysis was then changed from woman to the newborn. Initially preterm birth rates were assessed in both groups with estimates of prevalence ratio ( $PR_{adj}$ ) adjusted by cluster design effect with its 95%CI. For the Apgar score at 5 minutes, fetal and neonatal outcomes, birthweight, the occurrence of any adverse perinatal outcome (APO: Apgar at 5 minutes < 7 and/or birthweight <2500g and/or neonatal death), and neonatal near miss, using pragmatic diagnostic criteria (birthweight <1750g and/or 5<sup>th</sup> min Apgar <7 and/or GA< 33 weeks), three comparison groups were

used: first twin versus singleton pregnancy, second twin versus singleton pregnancy and second versus first twin. The Prevalence Ratios ( $PR_{adj}$ ) adjusted by cluster design effect with their 95%CI were also calculated. The analyses were performed using SPSS and Stata packages. The level of significance used was 0.05.

## Results

Among twin pregnancies with severe maternal morbidity, there were 88% with PLTC, 9.4% with MNM, 2.6% with MD and 12% with SMO, while in singleton pregnancies 91.4% of women had PLTC, 7.2% had MNM, 1.3% had MD and 8.6% had SMO (Figure 1, Table 1). Although MNM, MD and SMO values were higher for twin pregnancies, they were not significantly different from those for singleton pregnancies. A lower MNM:MD ratio and a higher mortality index clearly indicate a worse performance for twin pregnancies regarding maternal morbidity.

Table 2 shows some sociodemographic and obstetric characteristics possibly associated with twin pregnancy. Among them, only cesarean delivery was significantly more common in twin (89.8%) than in singleton pregnancies (73.6%).

Table 3 shows that bleeding disorders, severe sepsis, clinical/surgical and management criteria were not PLTC more frequently associated with twin pregnancies. However, severe hypertension was more prevalent in singleton (19.1%) than in twin pregnancies (11.6%). Among the criteria used for identification of MNM cases, management criteria (use of vasoactive drugs, hysterectomy due to uterine atony or infection, transfusion of more than 5 units, intubation and ventilation for more than 60 minutes that is not associated with

anesthesia, dialysis due to acute renal failure and cardiopulmonary resuscitation) were almost twofold more used for twin than for singleton pregnancies.

Preterm birth occurred in 69.1% of twin pregnancies, while in 42.6% of singletons (Table 4). This difference was significant not only for 34 to 36 weeks, but also for below 34 weeks. Low birthweight was observed in 66.8% of first twins, in 75.8% of second twins and in only 38.8% of singleton neonates. Low Apgar score at 5 minutes and neonatal death were not significantly different among groups. Fetal death rate was 6% in second twins and significantly higher compared to first twins. In contrast, the occurrence of any adverse perinatal outcome (APO) was more common in the first twin and second twins compared to singletons and more frequent in the second than in the first twin. Neonatal near miss events were more frequent only among second twins.

## **Discussion**

The current results of MNM, MD and SMO could suggest that maternal outcomes are worse in twin than in singleton pregnancies, as already described [9,12]. However, the values were not significant in this sample. This may be due to the relatively small number of cases of twin pregnancies, what decreases the statistical power of the sample. Previous multicenter studies evaluated maternal complications in twin pregnancies, using an even larger population with a higher number of twins. The first of these studies, using pragmatic criteria for maternal near miss (maternal death, ICU admission, blood transfusion and hysterectomy), identified a twofold increased risk of severe maternal outcomes in twin pregnancies [9]. The most recent study, using the new WHO criteria for PLTC and MNM, with 4756 women with twin pregnancy, also identified a twofold

increased risk of developing PLTC, 3-fold increased risk of developing MNM or progressing to MD in twin pregnancies [12].

The absolute values of each health indicator could not be reported because there was no available information on twin and singleton pregnancies among births without complications. However, the lower MNM to MD ratio and the higher mortality index unequivocally indicated a worse maternal performance for twin pregnancies.

In this sample, sociodemographic and obstetric characteristics were not associated with twin pregnancies, except for cesarean section that was significantly more common among them. The optimal type of delivery in twin pregnancy has always been a subject of scientific debate. Although multicenter randomized studies, with large twin population have indicated that vaginal delivery is as safe as elective cesarean section, both for the first and second twins, cesarean section remains the most prevalent type of delivery in twin pregnancies when the first twin is in cephalic presentation [7,20,21].

No bleeding condition was associated with PLTC in twin pregnancy. However, postpartum hemorrhage is known to be a common complication in this group, due to over distension of uterine muscle fibers and consequently uterine atony. Studies generally show a 2-4-fold higher risk of postpartum hemorrhage in twin than in singleton pregnancies [3-5]. Recently, this was the condition associated with twin pregnancy in women with SMO, as well as chronic hypertension [12]. Gestational hypertension and preeclampsia are described as complications frequently associated with twin pregnancies. Preeclampsia along with chronic hypertension are conditions that seem to increase the risk of hospital admission, preterm delivery, cesarean section and death. Nevertheless, in our

study none of these conditions was shown to be significantly related to twin pregnancy. Only severe hypertension was more prevalent in the singleton pregnancy group [3,4,21,22].

Management criteria for MNM were nearly twice more frequent in twin than in singleton pregnancies, confirming results previously described in other studies. Criteria for organic dysfunction indicated a threefold increased risk of MNM in twin than in singleton pregnancies [12]. Previous studies did not use the new diagnostic criteria for maternal near miss [11]. However, some severe conditions associated with twin pregnancy were evaluated, suggesting that more effective healthcare is needed. One study indicated that there was an increased risk of undergoing hysterectomy and requiring blood transfusion in twin compared to singleton pregnancies [3]. Another study revealed a higher need for blood transfusion and ICU admission for twins than for singletons [9].

Preterm may be the most common complication in twin pregnancy, with an increased risk of preterm labor, preterm premature rupture of membranes and preterm birth, either due to maternal or fetal conditions [6,7,9,10,21]. In the current study, preterm birth occurred in nearly 70% of twin pregnancies, a more than 50% higher risk than in singleton pregnancies. This rate is higher than those found in the literature and could be explained by the condition of severe maternal morbidity of the population studied [6,9]. Low birthweight is also another important complication associated with twin pregnancy, with a prevalence of 15 to 26% dependent on the chorionicity. In our study, low birthweight was prevalent in nearly 70% of both twins with an almost twofold increased risk for twins. These higher rates are, however, in accordance with recent data showing low birthweight in a significant proportion of all pregnancies in Brazil [23,24].

Fetal death was more common in the second than in the first twin, with an almost twofold higher risk. Generally fetal death in this condition is associated with fetal malformations, fetal dystocia, anoxia and twin-to-twin transfusion syndrome. Little is known about mortality, specifically among second twins. However, it is widely known that the second twin has a higher risk of intrapartum death, associated with delay in delivery [5,25]. The significantly higher occurrence of any adverse perinatal outcome (APO) between twins, correlating unfavorable perinatal outcomes in all comparisons (first twin with singleton pregnancy, second twin with singleton pregnancy and second with first twin) reinforces the concept that twin pregnancy has a higher risk of neonatal complications, notably for the second twin. The results on the new adopted concept of Neonatal Near Miss, however, showed worse results only for the second twin when compared to singletons.

Our study had some limitations. The most relevant is the small number of twin pregnancies, limiting statistical power. Differences between groups could not be identified. Furthermore, lack of information on chorionicity was also limiting, since many neonatal conditions are known to be associated with it. On the other hand it has some important strengths: it was the first big clinical study performed with a prospective surveillance for severe maternal morbidity using the criteria from WHO. The information was collected in a standardized way among 27 centers distributed in all over the country, what increases their reliability.

### **Conclusion**

Twin pregnancy was not shown to be associated with a higher risk of severe maternal complications in the current study, possibly due to the small number of cases analyzed. However, this is a condition that requires a more effective

prenatal care, multidisciplinary approach, childbirth and postpartum care and preferably management in hospitals able to provide support for eventual maternal complications that may require blood transfusion, anesthesia and adult ICU. Twin pregnancy was however associated with a higher risk to the fetus and newborn infant, particularly the second twin. A higher prevalence of prematurity and low birthweight in the second twin can be justified by several maternal complications associated with therapeutic preterm delivery. Therefore, management in high-complexity hospitals with good neonatal support is recommended.

### **Funding**

This study was funded by CNPq/DECIT (The National Research Council and the Department of Science and Technology of the Brazilian Ministry of Health), grant number 402702/2008-5. The authors are solely responsible for the content, which does not necessarily represent the official views of CNPq, nor influence manuscript content.

### **Conflict of interests**

The authors declare no conflicts of interest.

The **Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity study group**: João P Souza, Rodolfo C Pacagnella, João Luiz Pinto e Silva, Rodrigo S. Camargo, Vilma Zotareli, Lúcio T. Gurgel, Lale Say, Robert C Pattinson, Marilza V Rudge, Iracema M Calderon, Maria V Bahamondes, Danielly S Santana, Simone P Gonçalves, Olímpio B Moraes Filho, Simone A Carvalho, Francisco E Feitosa, George N Chaves, Ione R Brum, Gloria C Saint'Ynes, Carlos A Menezes, Patricia N Santos, Everardo M Guanabara, Elson J Almeida Jr, Joaquim L Moreira, Maria R Sousa, Frederico A Peret, Liv B Paula, Luiza E



Schmaltz, Cleire Pessoni, Leila Katz, Adriana Bione, Antonio C Barbosa Lima, Edilberto A Rocha Filho, Melania M Amorim, Debora Leite, Ivelyne Radaci, Marilia G Martins, Frederico Barroso, Fernando C Oliveira Jr, Denis J Nascimento, Cláudio S Paiva, Moises D Lima, Djacyr M Freire, Roger D Rohloff, Simone M Rodrigues, Sergio M Costa, Lucia C Pfitscher, Adriana G Luz, Daniela Guimaraes, Gustavo Lobato, Marcos Nakamura-Pereira, Eduardo Cordioli, Alessandra Peterossi, Cynthia D Perez, Jose C Peraçoli, Roberto A Costa, Nelson L Maia Filho, Jacinta P Matias, Silvana M Quintana, Elaine C Moises, Fátima A Lotufo, Luiz E Carvalho, Carla B Andreucci, Márcia M Aquino, Maria H Ohnuma, Rosiane Mattar and Felipe F Campanharo.

#### **Author contributions**

The idea for the study arose from discussions between JGC, MAP, and SMH who also wrote the research proposal for getting funds. The study was implemented and data collected by DSS, JGC, SMH, MAP, MLC, FGS and several other contributors included in the study group. The plan of analysis specific for this manuscript was prepared by DSS, JGC, MAP and FGS and the analysis performed by MHS. All the authors saw the results of analysis, commented on them, helped to build the appropriate tables and to interpret their content. DSS wrote the first draft of the manuscript under supervision of JGC. All the authors read and commented the manuscript and agreed on the last version for submission.

## REFERENCES

- [1] NICE Clinical Guideline. Multiple pregnancy – The management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. 2011. Available at: [guidance.nice.org.uk/cg129](http://guidance.nice.org.uk/cg129) Access on 17<sup>th</sup> Jan 2017.
- [2] Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of Twinning in Developed Countries. [Semin Perinatol](#) 2012; 36(3):156-61.
- [3] Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 2004; 111:1294-96.
- [4] Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012; 36(3):162-8.
- [5] Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(4):557-76.
- [6] Rizwan N, Abbasi RM, Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22(2):105-7.
- [7] Qazi G. Obstetric and perinatal outcome of multiple pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21(3):142-5.
- [8] Bangal VB, Patel SM, Khairmar DN. Study of maternal and fetal outcomes in twin gestation at tertiary care teaching hospital. *Int J Biomed Advance Res* 2012; 3(10):758-62.
- [9] Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One* 2013; 8(8):e70549.
- [10] Burgess JL, Unal ER, Nietert PJ, Newman RB. Risk of late-preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(6):578e1-9.
- [11] Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss – towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(3):287-96.
- [12] Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, et al. Twin Pregnancy and Severe Maternal Outcomes: The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Obstet Gynecol* 2016; 127(4):631-41.
- [13] Santos JP, Pileggi-Castro C, Camelo Jr J, Silva AA, Duran P, Serruya SJ, et al. Neonatal near miss: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2015; 15:320.
- [14] Santos JP, Cecatti JG, Serruya SJ, Almeida PV, Duran P, Mucio Bd, et al. Neonatal Near Miss: the need for standard definition and appropriate criteria and the rationale for a prospective surveillance system. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70(12):820-26.
- [15] Avenant T. Neonatal near miss: a measure of the quality of obstetric care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23(3):369-74.

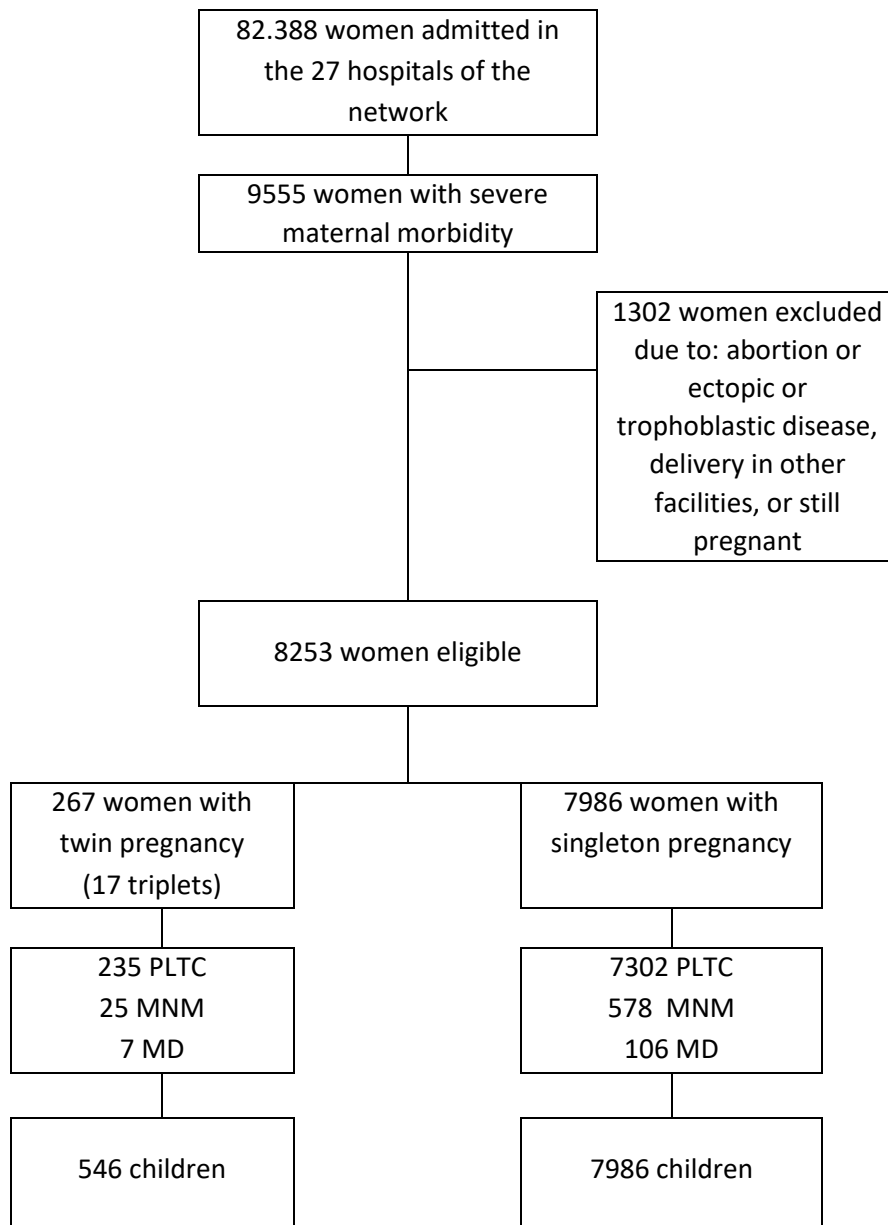
- [16] Haddad SM, Cecatti JG, Parpinelli MA, Souza JP, Costa ML, Sousa MH, et al. for the Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group. From planning to practice: building the national network for the surveillance of severe maternal morbidity. *BMC Public Health* 2011; 11(283):1-9.
- [17] Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz L, et al.; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity. The WHO Maternal Near-Miss Approach and the Maternal Severity Index Model (MSI): Tools for Assessing the Management of Severe Maternal Morbidity. *PLoS One* 2012; 8(8):e44129.
- [18] Pacagnella RC, Cecatti JG, Parpinelli MA, Sousa MH, Haddad SM, Costa ML, et al. Delays in receiving obstetric care and poor maternal outcomes: results from a national multicenter cross-sectional study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014; 14:159.
- [19] Cecatti JG, Costa ML, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, Sousa MH, et al. Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity: a powerful national collaboration generating data on maternal health outcomes and care. *BJOG* 2016; 123(6):946-53.
- [20] Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al., Twin Birth Study Collaborative Group. A Randomized Trial of Planned Cesarean or Vaginal Delivery for Twin Pregnancy. *N Engl J Med* 2013; 369(14):1295-1305.
- [21] Obiechina NJ, Okolie VE, Eleje GU, Okechukwu ZC, Anemeje AO. Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications and obstetric outcomes in a Nigerian tertiary hospital. *Int J Women Health* 2011; 3:227-30.
- [22] Gyamfi C, Stone J, Eddleman KA. Maternal complications of multifetal pregnancy. *Clin Perinatol* 2005; 32(2):431-42.
- [23] Fonseca CR, Strufaldi MW, Carvalho LR, Puccini RF. Risk factors for low birth weight in Botucatu city, SP state, Brazil: a study conducted in the public health system from 2004 to 2008. *BMC Res Notes* 2012; 5:60.
- [24] DATASUS. [Information in Health. Vital Statistics]. Available at: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvbr.def>
- [25] Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Birth order, gestational age, and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. *BMJ* 2002; 325(7371):1004.

---

<b>Pragmatic criteria</b>	Birthweight < 1750g Apgar < 7 at 5 minutes Gestational age < 33 complete weeks
<b>Management criteria</b>	Parenteral antibiotic therapy Nasal CPAP Intubation Phototherapy within 24 hours Cardiopulmonary resuscitation Use of vasoactive drugs, anticonvulsants, surfactant, blood products, steroids for treatment of refractory hypoglycemia, parenteral nutrition Surgery Congenital malformation Admission to the ICU

---

**Fig. 1.** Sets of Neonatal Near Miss criteria (Modified from 18)



**Fig. 1.** Flow chart of women and children participating in the analysis

**Table 1.** Twin deliveries associated with severe maternal morbidity and corresponding health indicators

<b>Morbidity/mortality</b>	<b>Twin pregnancies n (%)</b>	<b>Single pregnancies n (%)</b>	<b>Total</b>	<b>PR<sub>adj</sub> (95%CI) @</b>
<b>Group *</b>				
PLTC	235 (88.0)	7302 (91.4)	7537 (91.3)	Ref.
MNM	25 (9.4)	578 (7.2)	603 (7.3)	1.31 [0.93-1.84]
MD	7 (2.6)	106 (1.3)	113 (1.4)	2.02 [0.93-4.39]
SMO (MNM+MD)	32 (12.0)	684 (8.6)	716 (8.7)	1.40 [0.98-2.00]
Total	267 * (3.2%)	7986 (96.8%)	8253 *	
<b>Health indicators</b>	LB: 526	LB: 7612	LB 82.144	
PLTC ratio/1000LB	2.9 (3.1%)	88.9	91.7	
MNM ratio/1000LB	0.3 (4.1%)	7.0	7.34	
SMOR/1000LB	0.4 (4.5%)	8.3	8.71	
MNM:MD ratio	3.6:1	5.4:1	5.3:1	
Mortality index (%)	21.9%	15.5%	15.78%	
IH-MMR/100.000LB	8.5 (6.1%)	129.1	137.6	

IH-MMR: intra hospital maternal mortality ratio; LB: live births; MD: maternal death; MNM: maternal near miss; PLTC: potentially life threatening condition; SMOR: severe maternal outcome ratio

@ PR<sub>adj</sub>: Prevalence Ratio adjusted for cluster design effect

\*there were 17 cases of triplets

**Table 2** Sociodemographic and obstetric factors associated with twin deliveries among women with severe maternal morbidity

Characteristics	Twin pregnancies n (%)	Single pregnancies n (%)	p-value*
<b>Age(years)</b>			0.791
< 20	50 (18.7)	1488 (18.6)	
20-34	177 (66.3)	5178 (64.8)	
35 or more	40 (15.0)	1320 (16.5)	
<b>Skin color <sup>a</sup></b>			0.294
White	76 (37.6)	2506 (41.7)	
Non White	126 (62.4)	3506 (58.3)	
<b>Schooling <sup>b</sup></b>			0.175
Primary	102 (53.1)	2784 (46.2)	
High	78 (40.6)	2903 (48.2)	
University	12 (6.2)	337 (5.6)	
<b>Marital status <sup>c</sup></b>			0.514
With partner	123 (55.2)	3662 (53.3)	
With no partner	100 (44.8)	3208 (46.7)	
<b>Parity <sup>d</sup></b>			0.730
0	136 (51.1)	3984 (50.1)	
1 or more	130 (48.9)	3974 (49.9)	
<b>Number of previous C-sections <sup>e</sup></b>			0.424
None	206 (78.3)	6025 (76.4)	
1 or more	57 (21.7)	1859 (23.6)	
<b>Number of prenatal visits <sup>f</sup></b>			0.804
<6	95 (42.2)	2630 (41.4)	
7-9	130 (57.8)	3729 (58.6)	
<b>Onset of labor <sup>g</sup></b>			0.112
Spontaneous	97 (36.6)	2605 (33.0)	
Induced	7 (2.6)	817 (10.4)	
No labor	161 (60.8)	4460 (56.5)	
Abortion/still pregnant	0 (0.0)	9 (0.1)	
<b>Mode of delivery <sup>h</sup></b>			<b>0.003</b>
Vaginal	27 (10.2)	2093 (26.3)	
Cesarean section	239 (89.8)	5868 (73.6)	
Outros	0 (0.0)	8 (0.1)	
<b>Total</b>	<b>267</b>	<b>7986</b>	

Missing values for: a: 2039, b: 2037, c: 1160, d: 29, e: 106, f: 1669, g: 97, h: 18 cases

\* Chi-square test

**Table 3** Mains causes diagnosing PLTC and WHO criteria used for identifying MNM associated with twin pregnancy

Causes and criteria of morbidity	Twin pregnancies n (%)	Single pregnancies n (%)	PR <sub>adj</sub> (95%CI) <sup>@</sup>
<b>Main causes for PLTC</b>			
Hemorrhagic	75 (28.1)	1817 (22.8)	1.23 [0.85-1.78]
Abruptio placenta	11 (4.1)	526 (6.6)	0.63 [0.34-1.15]
Accretism/incretism/percretism	5 (1.9)	188 (2.4)	0.80 [0.15-4.23]
Ruptured uterus	1 (0.4)	28 (0.4)	1.07 [0.17-6.77]
Post-partum hemorrhage	60 (22.5)	1118 (14.0)	1.61 [0.87-2.96]
Other obstetric hemorrhage	4 (1.5)	72 (0.9)	1.66 [0.57-4.80]
Hypertensive disorders	192 (71.9)	6138 (76.9)	0.94 [0.83-1.05]
Preeclampsia	148 (55.4)	4555 (57.0)	0.97 [0.82-1.15]
Eclampsia	19 (7.1)	395 (4.9)	1.44 [0.76-2.73]
HELLP syndrome	23 (8.6)	549 (6.9)	1.25 [0.78-2.00]
Severe Hypertension	31 (11.6)	1523 (19.1)	<b>0.61 [0.43-0.87]</b>
Acute fat liver	2 (0.7)	14 (0.2)	4.27 [0.99-18.51]
Severe Sepsis	1 (0.4)	56 (0.7)	0.53 [0.12-2.47]
Clinical / surgical Management	25 (9.4) 229 (85.8)	553 (6.9) 6054 (75.8)	1.35 [0.95-1.93] 1.13 (0.99-1.29)
<b>WHO criteria for MNM</b>			
Clinical	2 (0.7)	71 (0.9)	1.24 [0.75-2.03]
Laboratory	2 (0.7)	133 (1.7)	0.93 [0.49-1.74]
Management	13 (4.9)	129 (1.6)	<b>1.85 [1.41-2.42]</b>
Clinical + Laboratory	0 (0.0)	27 (0.3)	
Clinical + Management	5 (1.9)	96 (1.2)	
Laboratory + Management	1 (0.4)	35 (0.4)	
Clinical + Lab + Management	9 (3.4)	193 (2.4)	
<b>Total</b>	<b>267</b>	<b>7986</b>	

MNM: maternal near miss; PLTC: potentially life-threatening condition;

<sup>@</sup> PR<sub>adj</sub>: Prevalence Ratio adjusted for cluster design effect



**Table 4** Perinatal outcomes associated with twin deliveries among women with severe maternal morbidity


Perinatal Outcomes	Twin pregnancies n (%)		Single pregnancies n (%)	PR <sub>adj</sub> (95%CI) <sup>@</sup>		
<b>Gestational age at delivery<sup>a</sup></b>						
<34 weeks	73 (27.9)		1616 (21.0)	<b>1.33 [1.09-1.62]</b>		
34-36 weeks	108 (41.2)		1666 (21.6)	<b>1.91 [1.58-2.31]</b>		
≥ 37 weeks	81 (30.9)		4426 (57.4)	<b>0.54 [0.44-0.65]</b>		
	1 <sup>st</sup> twin n (%)	2 <sup>nd</sup> twin n (%)	n (%)	1 <sup>st</sup> twin vs single	2 <sup>nd</sup> twin vs single	2 <sup>nd</sup> twin vs 1 <sup>st</sup> twin
<b>Apgar Score at 5<sup>th</sup> min<sup>b</sup></b>						
<7	19 (7.0)	21 (7.9)	523 (6.9)	1.02 [0.66-1.59]	1.14 [0.76-1.72]	1.12 [0.77-1.63]
7-10	251 (93.0)	246 (92.1)	7080 (93.1)	Ref	Ref	Ref
<b>Perinatal outcomes</b>						
Early neonatal death <sup>c</sup>	7 (2.8)	2 (0.8)	155 (2.2)	1.29 [0.68-2.47]	0.38 [0.08-1.74]	0.29[0.08-1.03]
Late neonatal death <sup>c</sup>	2 (0.8)	1 (0.4)	30 (0.4)	1.91 [0.45-8.05]	0.98 [0.13-7.38]	0.51 [0.04-6.95]
Fetal death <sup>d</sup>	9 (3.3)	16 (6.0)	374 (4.8)	0.69 [0.39-1.23]	1.25 [0.75-2.09]	<b>1.80 [1.05-3.09]</b>
				<b>Twin vs single</b>		
Preterm birth <sup>e</sup>	184 (68.9)	184 (68.9)	3282 (42.6)		<b>1.62 [1.41-1.86]</b>	
				<b>1<sup>st</sup> twin vs single</b>	<b>2<sup>nd</sup> twin vs single</b>	<b>2<sup>nd</sup> twin vs 1<sup>st</sup> twin</b>
<b>Birthweight at delivery<sup>f</sup></b>						
<2500g	179 (66.8)	200 (75.8)	2969 (38.8)	<b>1.72 [1.44-2.05]</b>	<b>1.95 [1.64-2.32]</b>	<b>1.13 [1.03-1.25]</b>
≥ 2500g	89 (33.2)	64 (24.2)	4686 (61.2)	Ref	Ref	Ref.
<b>Any adverse perinatal outcome (APO)<sup>g</sup></b>	185 (68.8)	207 (77.5)	3125 (41.3)	<b>1.67 [1.40-1.98]</b>	<b>1.88 [1.59-2.22]</b>	<b>1.13 [1.04-1.22]</b>
<b>Neonatal Near Miss<sup>h</sup></b>	78 (29.3)	89 (33.8)	1887 (24.7)	1,19 [0.96 – 1.47]	<b>1.37 [1.13 – 1.67]</b>	1.15 [0.95 – 1.40]

Missing values for: a: 283; b: 392, c: 843, d: 152, e: 290, f: 345; g: 142; h: 365 cases


APO: Apgar 5<sup>th</sup> min <7 and/or birthweight <2500g and/or neonatal death

NNM (Neonatal Near Miss): birthweight < 1750g and/or 5<sup>th</sup> min Apgar <7 and/or GA < 33 weeks.

**Artigo 5.**Submetido ao periódico *BJOG* (FI=4.096, Qualis A2)



**BJOG** An International Journal of Obstetrics and Gynaecology



[Home](#)
[Authors](#)
[Reviewers](#)
[Read BJOG](#)

### Detailed Status Information

---

<b>Manuscript #</b>	<u>2017-OG-19557</u>
<b>Current Revision #</b>	0
<b>Submission Date</b>	20th May 17 20:49:16
<b>Current Stage</b>	Initial Quality Check Started
<b>Title</b>	Maternal and perinatal outcomes and factors associated with twin pregnancies among preterm births: evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP)
<b>Running Title</b>	Maternal and perinatal outcomes of twin preterm births
<b>Manuscript Type</b>	Main Research Article
<b>Clinical Category</b>	General obstetrics
<b>Corresponding Author</b>	José Cecatti (University of Campinas)
<b>Contributing Authors</b>	Danielly Santana, Fernanda Surita, Ricardo Tedesco, Renato Passini Jr, Giuliane Lajos, Tabata Dias, Marcelo Nomura, Patricia Rehder, Maria Sousa, for the Brazilian Multicenter Study Preterm Birth (EMIP) study group
<b>Tweetable abstract</b>	Twin pregnancy is highly associated with preterm birth, low birthweight and worse neonatal outcomes
<b>Keywords</b>	twin pregnancy, preterm birth, perinatal morbidity, maternal health
<b>Methodology</b>	OBSERVATIONAL STUDIES (cohort, case-controlled, epidemiology)
<b>Disclosure of Interests</b>	No, there are no conflict of interests that I should disclose, having read the above statement.
<b>Clinical Trial</b>	No, my submission is not a clinical trial

Stage	Start Date
Sent to Editor	20th May 17 20:59:42
Files submitted for Quality Check	20th May 17 20:59:42
Waiting for Author Approval	20th May 17 20:56:03
Submission	20th May 17 20:54:42
Preliminary Data Submitted	20th May 17 20:49:20

For technical problems please contact the support desk: [allentracksupport@allenpress.com](mailto:allentracksupport@allenpress.com);  
For editorial queries contact the BJOG Office: [bjog@editorialoffice.co.uk](mailto:bjog@editorialoffice.co.uk)  
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Copyright © AllenTrack by Allen Press, Inc.

**Maternal and perinatal outcomes and factors associated with twin pregnancies among preterm births: evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP)**

**DS Santana,<sup>a</sup> JG Cecatti,<sup>a</sup> FG Surita,<sup>a</sup> RP Tedesco,<sup>b</sup> R Passini Jr,<sup>a</sup> GJ Lajos,<sup>a</sup> TZ Dias,<sup>a</sup> ML Nomura,<sup>a</sup> PM Rehder,<sup>a</sup> MH Sousa,<sup>b</sup> for the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP) study group**

- a. Department of Obstetrics and Gynecology, Campinas University School of Medicine, Brazil.
- b. Department of Obstetrics and Gynecology, Jundiai Medical School, Jundiaí, Brazil.

**Running title:** Maternal and perinatal outcomes of twin preterm births

**Word count:** 2772 words

**Corresponding author:**

Jose G Cecatti  
Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Campinas  
101 Alexander Fleming Street  
13083-891 Campinas, Brazil  
Phone: +55-19-35219482  
E-mail: [cecatti@unicamp.br](mailto:cecatti@unicamp.br)

**ABSTRACT**

**Objective** To compare maternal and perinatal outcomes between twin and single preterm births and associated factors.

**Design** Secondary analysis of the cross-sectional Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP).

**Setting** Twenty obstetric referral centers in Brazil.

**Population** 3706 single and 340 twin pregnancies with preterm birth.

**Methods** Causes of preterm birth, use of tocolytics, corticosteroids and antibiotics in twin and single pregnancies, and sociodemographic and obstetric factors possibly associated with twinning were evaluated using  $\chi^2$  tests. Maternal and perinatal outcomes were assessed with adjusted Prevalence Ratios (PR<sub>adj</sub>).

**Main outcome measures** Gestational age at birth, mode of delivery, maternal and perinatal outcomes.

**Results** The main cause of preterm birth in twin pregnancy was spontaneous onset of preterm labor (48.8% in dichoryonic pregnancies; 42.3% in monochoryonic pregnancies), more common than in single pregnancies. Tocolytics were more frequently used in twin pregnancies, with a higher prevalence of calcium channel blockers and beta-agonists. Sociodemographic and obstetric factors associated with preterm deliveries in twin pregnancies were: maternal age >25 years, interpregnancy interval >3 years, women without a history of preterm delivery or previous maternal conditions, alcohol abuse, drug addiction and > 6 prenatal visits. Twin pregnancies run a 46% higher risk of cesarean delivery, while first and second twins face a 20% higher risk of low birthweight. Twin pregnancies run increased risks for NICU admission, cerebral hemorrhage, necrotizing enterocolitis and any adverse perinatal outcome.

**Conclusion** Preterm twin birth is associated with low birthweight and worse neonatal outcomes.

**Funding** Grant 2009/53245-5 from FAPESP, Brazil.

**Keywords** twin pregnancy; preterm birth; perinatal morbidity; maternal health;

**Tweetable abstract** Twin pregnancy is highly associated with preterm birth, low birthweight and worse neonatal outcomes

## Introduction

Preterm birth is estimated to occur in 15 million births per year worldwide, corresponding to the second cause of death in under 5-children.<sup>1,2</sup> Preterm birth rates range from 5 to 18%, occurring more commonly in low and middle-income countries. Brazil is among the 10 countries with the highest estimated absolute number of preterm births, along with India, China, Nigeria and the United States.<sup>1-5</sup> Spontaneous preterm births occur as a result of spontaneous preterm labor or premature rupture of membranes. Provider-initiated preterm births occur as a result of induction of labor or elective cesarean delivery due to some maternal or fetal condition.<sup>1,6,7</sup> Preterm birth is caused by an association between multiple factors in 75% of cases, and due to intentional interruption in 25% of cases.<sup>1,3,4,6,7</sup>

Multifetal pregnancy is one of the major causes of preterm births.<sup>7-11</sup> The prevalence of spontaneous twin pregnancies ranges from less than 8 to more than 17 per 1000 births.<sup>12</sup> Twin pregnancies have increased in the last 30 years, mainly due to decreased fertility rates and use of assisted reproductive technologies. It is estimated that 24% of in vitro fertilizations result in multifetal pregnancies.<sup>10,11</sup>

The risk of preterm delivery increases by approximately tenfold in multifetal pregnancies, in comparison to single pregnancies.<sup>1,13</sup> A study in Europe found a preterm birth rate among twin pregnancies ranging from 18 to 25%, much higher than the prevalences described for the general population.<sup>13</sup> In Brazil, the risk of preterm delivery is estimated to be five-fold higher in twin pregnancies.<sup>5</sup>

The Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP) showed the importance of multifetal pregnancy, with various factors independently associated with spontaneous preterm birth, including fetal malformation, maternal BMI, weight gain during pregnancy, vaginal bleeding, suspicion of cervical insufficiency, inadequate number of prenatal care visits and urinary tract infection. However, the major risk factor was multifetal pregnancy.<sup>6</sup>

Another more recent study also evaluated preterm births in a population of 23,940 women in Brazil from 2011 to 2012 and found a preterm birth rate of 11.5%. The study identified several risk factors for preterm delivery and associated twin pregnancy not only with spontaneous preterm birth, but also with therapeutic preterm delivery.<sup>14</sup>

The aim of the current study was to compare outcomes between twin and single pregnancies in women with preterm deliveries participating in the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP).

## **Methods**

This is a secondary analysis of a database from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP), a cross-sectional study implemented in 20 obstetric referral units in diverse geographical regions of Brazil. A prospective surveillance of preterm births was conducted from April 2011 to July 2012. To assess the association between preterm delivery and twin pregnancy in the current analysis, two groups were considered: twin pregnancies and single pregnancies. Furthermore, twin pregnancies were divided into other two groups: monochorionic and dichorionic. Additional methodological details may be found in previous publications on the same study.<sup>6,15</sup>

Briefly, the participating centers carried out a prospective surveillance of all women admitted for childbirth. Women with preterm births agreeing to participate in the study, signed a free informed consent term. Data was collected from mother and newborn infants, to obtain the preterm birth rate, major causes and treatment performed. A questionnaire specifically developed for this study was the instrument used for data collection. Information about these women was completed at postpartum interviews. Data was obtained from medical records and prenatal charts. Newborn data was obtained from medical records until sixty days after childbirth. Collected data was entered into an especially developed

electronic form available in the webpage of the coordinating study center to feed the corresponding database. For this purpose, a specific platform was used for management of clinical studies, the *OpenClinica* 3.0<sup>®</sup>. Data consistency was assured by preparatory meetings, and training with participating centers before data collection started. An interviewer's manual was developed to standardize the collection procedure. Electronic feedback was also performed during the study period and each questionnaire was revised twice by local researchers. Data was entered into the electronic system only after it had been checked. Each form was checked for internal consistency to avoid errors during data insertion. Technical visits, audits and monitoring of collected information were also performed. <sup>6</sup>

At the end of data collection, 5296 women were interviewed, including 4150 with preterm deliveries. Among them, 3706 were single pregnancies and 340 were twin pregnancies. Twin pregnancies was the study group of interest in the current analysis. For data analysis, causes of preterm births were initially evaluated, in a comparison between twin pregnancies (monochorionic and dichorionic) and single pregnancies, using the  $\chi^2$  test. To identify the use of tocolytics, antenatal corticosteroids and antibiotics for management of prematurity, twin pregnancies were compared to single pregnancies. Provider-initiated preterm deliveries (1468) were excluded from this analysis because generally they received no treatment for preterm labor, and the  $\chi^2$  test was used for comparison between groups. Sociodemographic and obstetric factors possibly associated with preterm birth in twin pregnancies were also analyzed, using the  $\chi^2$  test. The estimated risk for mode of delivery, and maternal and perinatal complications were estimated using the Prevalence Ratio (PR<sub>adj</sub>) adjusted by the cluster design effect with its confidence interval (95%CI). Variables including birthweight and Apgar score at 5 minutes were analyzed separately for the first and second twin. The variable any Adverse Perinatal Outcome corresponds to a composite

variable including cases of newborn infants showing at least one unfavorable fetal or neonatal condition evaluated in the study. For all statistical tests used, p values were adjusted according to cluster design effect. The statistical significance level was set at  $p < 0.05$ . Analyses were conducted using SPSS software, version 20.0 (SPSS, Chicago, IL, USA).

The current study followed all national and international recommendations for human research. Each woman was informed and instructed about the study, prior to study entry and signed a consent term. Confidentiality of identity was ensured, regardless of participation in the study. The study fully complied with The Declaration of Helsinki. The research project was approved by the local IRB of the coordinating center and the Brazilian National Council for Ethics in Research (CONEP), then authorized by the local IRB of each participating center, before the study began.

## **Results**

In the current study, a total of 4,150 preterm deliveries were initially included in the study. Of the total number of deliveries, data analysis of 4,046 was used, due to missing information of interest in 104 cases. Among those analyzed, 3,706 were single and 340 were twin (217 dichoryonic and 123 monochoryonic) pregnancies. In Table 1, the main cause of preterm birth was spontaneous preterm onset of labor, followed by premature rupture of membranes. Spontaneous onset of preterm labor and therapeutic preterm delivery due to fetal cause were more common in twin pregnancies than in single pregnancies. Preterm birth due to premature rupture of membranes was similar between twin and singleton pregnancies, while therapeutic preterm delivery due to maternal cause or maternal and fetal cause was more frequent in singleton pregnancies. Regarding chorionicity, spontaneous preterm delivery was more prevalent in dichoryonic twin pregnancies (48.8%), while therapeutic preterm delivery due to fetal cause was more frequent in monochoryonic twin pregnancies (14.6%).



Drugs used in preterm pregnancy are illustrated also in Table 1. Tocolytics were more frequently administered in twin pregnancies (26.9%) than in single pregnancies (20.2%). The most widely used drugs in twin pregnancies and single pregnancies were calcium channel blockers (15.9% in twin pregnancies and 10.8% in single pregnancies), followed by beta-agonists, also more commonly used in twin pregnancy (8.1%). Corticosteroid use surprisingly did not show any statistically significant difference between twin and single pregnancies, but antibiotics were more frequently used in single pregnancies (58.6%) than in twin pregnancies (53.3%).

Table 2 identified that preterm birth was more common in twin pregnancies among women older than 25 years of age (62.3% in twin pregnancies; 53.4% in single pregnancies), while ethnicity, marital status, schooling and family income were not significantly different between twin and single pregnancies. In contrast, among the obstetric conditions shown in Table 3, preterm birth was more common in twin pregnancies occurring at interpregnancy intervals longer than 3 years, in pregnancies with no history of preterm delivery and among women who had no previous maternal conditions, alcohol abuse or drug addiction. Furthermore, the number of adequate prenatal care visits (>6 visits) was higher in twin pregnancies than in single pregnancies (46.5% in twin pregnancies; 37.6% in single pregnancies). The remaining conditions analyzed were not significantly distributed between both groups.

Table 4 initially shows that there was no significant difference between different categories of gestational age at preterm birth between twin and single pregnancies. The risk of cesarean section in twin pregnancies was nearly 50% higher than in single pregnancies ( $PR_{adj}$  1.46 [1.34-1.58]). Among neonatal complications, low birthweight was more common in twin pregnancies (85.3% for the first twin, 86.0% for the second twin and 70.1% for single pregnancies). The risk for both the first and second twin was more than 20% higher, despite

a lack of significance in Apgar scores among newborn infants. Among the remaining fetal and neonatal outcomes, NICU admission was more common in twins (69.4% versus 60.2% for singletons), as well as cerebral hemorrhage (14.0% versus 8.8%) and necrotizing enterocolitis (4.5% versus 2.3%). Any Adverse Perinatal Outcome, quite elevated in both groups, was 13% more frequent in twin pregnancy. None of the maternal complications evaluated had a significant difference between groups.

## **Discussion**

### ***Main Findings***

Twin pregnancy accounted for approximately 9% of the sample in the current study. This demonstrates the importance of this condition for preterm birth, since twinning occurs much less frequently among term births. Another Brazilian study showed an association between twin pregnancy and therapeutic preterm delivery, with a risk 20 times higher.<sup>14</sup> Dichoryonic pregnancies occur more frequently, although monochoryonic pregnancies are associated with a threefold to tenfold increased risk of perinatal morbidity and mortality. Multiple complications have been described, including low birthweight, preterm delivery, neurologic morbidity, weight discordance, oligohydramnios, fetal death, congenital malformations, in addition to specific conditions such as twin-twin transfusion syndrome, cord entanglement and twin reverse arterial perfusion.<sup>11,16,17</sup> Taking this into account, monochoryonic pregnancies were in fact more commonly associated with therapeutic preterm delivery due to fetal cause, than dichoryonic and single pregnancies in the current study.

Monochoryonic and mainly dichoryonic twin pregnancies have a higher prevalence of spontaneous preterm birth than single pregnancies. The association between twin pregnancy and preterm labor is widely recognized. It is explained by over distension of uterine muscle fibers, generating greater contractility and thus a higher risk for preterm labor.<sup>1,5,6,9,14,18</sup> This is directly related to another result found in our study, which is a more frequent use of

tocolytic drugs in twin pregnancy than in single pregnancy. At present evidence does not fully support the effectiveness of tocolytic drugs in preterm labor, even for twin pregnancies. However, these drugs are commonly used as an attempt to postpone preterm birth, at least for 48h to allow maximum effect of antenatal corticosteroids on fetal lung maturation, for obtaining better neonatal outcomes. Among several drugs available, calcium channel blockers and inhibitors of oxytocin receptors seem to produce the best results, considering the interval between drug administration and birth, neonatal mortality, respiratory distress syndrome and maternal side-effects, while beta-agonists show a higher frequency of maternal adverse effects.<sup>19,20</sup> Oxytocin receptor antagonist was used sparingly in this sample, most probably due to its high costs in the country.

Although the use of antenatal corticosteroids showed no difference between twin and single pregnancies in the current study, it was less frequent than expected (32.4% and 37.3% respectively). This is one of the most important interventions recognized to decrease preterm infant morbidity and mortality. In the United States, they were used in 80% of pregnancies ranging from 24 weeks to 34 weeks.<sup>21</sup>

The only sociodemographic condition associated with preterm birth in twin pregnancy was older maternal age. It is already known that twin pregnancy is more common in older women, due to physiological ovarian hyper stimulation and more frequent use of assisted fertilization techniques among them owing to reduced fertility. Furthermore, advanced maternal age also seems to be a risk factor for therapeutic preterm delivery.<sup>12,14,22,23</sup> In contrast, some obstetric risk factors for preterm are well-known, such as short interpregnancy intervals, previous preterm birth, fetal malformations, urinary tract infection, diabetes, hypertension and obesity, drug addiction and alcohol abuse.<sup>6,7</sup> In the current study, preterm twin birth occurred more frequently among women with larger interpregnancy interval, no previous preterm birth, no association with maternal conditions, smoking and

illicit drugs. In fact, a short interpregnancy interval, drug addiction, alcohol abuse and previous maternal conditions are not risk factors for twin pregnancy.<sup>22,23</sup> A higher number of twin pregnancies had more prenatal care visits, probably because it is a high-risk maternal and fetal condition demanding closer and more frequent monitoring by healthcare professionals at referral centers and outpatient facilities for high-risk pregnancies.<sup>1,9,11</sup>

Despite the well-established absolute indications for cesarean delivery, a high rate of cesarean section is still observed among twins. While in the majority of countries cesarean section rates reach about 50% in twin pregnancies, in our study it was 74.4%. Cesarean delivery is more common in older women undergoing some assisted fertilization procedure, with a higher level of education and living in high-income countries. Vaginal delivery does not add further risks when recognized conditions for cesarean delivery are respected (conjoined twins and first twin in a non-cephalic presentation).<sup>24,25</sup>

Finally, adverse perinatal outcomes were more frequently associated with twin preterm births, including low birthweight, admission to NICU, cerebral hemorrhage and necrotizing enterocolitis. Low birthweight is a very common complication in twin pregnancies. It results from prematurity or fetal distress, and intrauterine competition for nutrients. In our study the risk of low birthweight was nearly 20% higher in twin than in single pregnancies. Prematurity and low birthweight are associated with a higher risk of perinatal death.<sup>1,26-28</sup> Gestational age at birth did not show any significant difference in the current analysis, however, twin pregnancy is known to be associated with higher rates of preterm birth before 34 weeks when compared to single pregnancies (42.3% and 36.7%, respectively). This is of utmost importance since early preterm birth is associated with higher rates of perinatal morbidity and death.<sup>28-30</sup>

Higher rates of NICU admission and 5-minute Apgar score <7 in twin pregnancies have also been described in the literature. However, in our study only NICU admission

appeared.<sup>27,29</sup> Some neonatal complications are directly related to prematurity, including feeding difficulties, infection, respiratory distress syndrome, jaundice, cerebral hemorrhage, necrotizing enterocolitis, retinopathy and anemia. In the current study, cerebral hemorrhage and necrotizing enterocolitis were more common in twin pregnancies, with a 1.5-fold increased risk for cerebral hemorrhage and nearly twice the risk for necrotizing enterocolitis.<sup>1,30</sup> In addition, any adverse perinatal outcome, a composite variable assessing any adverse effect among neonates, was more prevalent among twins.

### ***Strengths and Limitations***

The current study has some limitations. The number of twin pregnancies included in the analysis was not very high. This may have decreased the power to identify some associated factors, as well as significant differences between groups concerning maternal and perinatal outcomes. Some selection bias may have occurred regarding use of antenatal corticosteroids, since all women included in the study actually had preterm birth, and could have been admitted at late stage of preterm labor, without enough time for corticosteroid administration. Another aspect to consider is that few maternal outcomes were evaluated in the study, also limiting the capacity to establish associations between twinning and adverse maternal outcomes, even considering this was not the main objective of the study. A strength in this study is the innovative comparison between each twin and singleton preterm births, and in between each twin, within a prospective study with broad national scope. To the best of our knowledge, this is the first study that specifically addresses twin pregnancies in preterm deliveries.

### ***Interpretation***

The current study confirms that twin pregnancy is directly related to prematurity and more adverse perinatal outcomes. It also allowed us to identify an association between monochorionic twin pregnancy and therapeutic preterm birth due to fetal cause. Prematurity leads to unfavorable fetal and perinatal consequences for any type of pregnancy. However,

perinatal outcomes seem to be even worse in multiple pregnancies, where there is a higher probability of low birthweight, NICU admission, cerebral hemorrhage and necrotizing enterocolitis. Data confirms that twin pregnancy is a high-risk condition, which optimally requires differentiated prenatal care and delivery in hospitals that provide adequate support for newborn infants, especially when preterm delivery occurs.

### **Disclosure of interests**

The authors deny having any conflicts of interest.

### **Contribution to authorship**

The idea for the main study was from RPJ, JGC and RPT. The study protocol and the implementation of the study was performed by RPJ, JGC, RPT, GJL, TZD, MLN, PMR, MHS and the whole study group. This specific analysis was planned and performed by DSS, JGC, FGS, and MHS. The outputs of analysis were discussed with the whole group. DSS wrote the first draft of the article that was then complemented by JGC, FGS, RPT, RPJ, GJL, TZD, MLN, PMR, and MHS. All the authors and the whole group read and agreed with the final version of the manuscript submitted.

### **Details on ethical approval**

The research protocol and the respective informed consent were approved by the local IRB of the coordinating center and by the Brazilian National Council for Ethics in Research (CONEP), then authorized by the local IRB of each participating center, before the study began (Letter of approval 704/2009; CAAE 0564.1.146.000-09).

**Funding:** This study was sponsored by Grant 2009/53245-5 from FAPESP (Foundation for Research Support of the State of Sao Paulo), and by CNPq (Brazilian National Research Council) Brazil (JGC). Sponsors had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

### **Acknowledgments**

The other members of the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth study group: Renato T Souza, Maria L Costa, Rodolfo C Pacagnella, Sergio T Marba, Ruth Guinsburg, Francisco E Martinez, Vilma Zotarelli, Lucio T Gurgel, Francisco E Feitosa, George N Chaves, Ana M Porto, Isabela C Coutinho, Antonio C Barbosa Lima, Elias F Melo Jr, Débora F Leite, Melania M Amorim, Adriana SO Melo, Fabiana O Melo, Marília G Martins, Marynea V Nunes, Cláudio S Paiva, Moises D Lima, Djacyr M Freire, Edson G Tristão, Denis J Nascimento, Carlos A Menezes, Marcelo Aquino, Janete Vettorazzi, Cintia E Senger, Augusta MB Assumpção, Marcela AF Guedes, Maria EL Moreira, Vera T Borges, Nelson L Maia Filho, Jacinta P Mathias, Eduardo Souza, Ana CP Zamarian, Silvana M Quintana, Patrícia PS Melli, Fátima A Lotufo, Kaliane Uzilin, Elvira A Zanette, Carla B Andreucci, Tenilson A Oliveira, Laércio R Oliveira, Marcos AN Santos, Nelson Sass, Mirian RF Silveira, Pedro R Coutinho, Luciana Siqueira.

## References

1. World Health Organization. Born to soon: The Global Action Report on Preterm Birth. WHO. Geneva. 2012. Available at [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf). Access in 31<sup>st</sup> Jan 2017.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371 (9606):75-84.
3. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG* 2005; 112(1):1-3.
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88(1):31-8.
5. Tedesco RP, Passini R Jr, Cecatti JG, Camargo RS, Pacagnella RC, Sousa MH. Estimation of preterm birth rate, associated factors and maternal morbidity from demographic and health survey in Brazil. *Matern Child Health J* 2013; 17(9):1638-47.
6. Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al., Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associate with spontaneous preterm birth. *PLoS One* 2014; 9(10):e109069.
7. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2):113-8.
8. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online* 2007; 15(Suppl 3):45-52.
9. Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012; 36(3):162-8.
10. Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 2004; 111:1294-96.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Multiple pregnancy: The management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. NICE Clinical Guideline 129. 2011. Available from <http://guidance.nice.org.uk/cg129>, access on 5<sup>th</sup> Aug 2013.
12. Smits J, Monden C. Twinning across the Developing World. *PLoS One* 2011; 6(9):e25239.
13. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. PERISTAT Study Group. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG* 2006; 113(5):528-35.
14. Leal MD, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-Filha M, Domingues RM, et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reprod Health* 2016; 13(Suppl.3):127.
15. Passini R Jr, Tedesco RP, Marba ST, Cecatti JG, Guinsburg R, Martinez FE, et al., Brazilian Network of Studies on Reproductive and Perinatal Health. Brazilian multicenter study on prevalence of preterm birth and associated factors. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10:22.
16. Trevett T, Johnson A. Monochorionic Twin Pregnancies. *Clin Perinatol* 2005; 32:475-94.
17. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362(9385):735-43.
18. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(4):557-76.

19. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345:e6226.
20. RCOG Green top Guideline. Tocolysis for Women in Preterm Labour. 2011. Available from: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_1b.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf). Access on 7<sup>th</sup> Feb 2017.
21. Goldenberg RL, McClure EM. Appropriate use of antenatal corticosteroid prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2015; 125(2):285-87.
22. Bortollus R, Parazzini F, Chatenoud L, Benzi G, Bianchi MM, Marini A. The epidemiology of multiple births. *Human Reproduction Update* 1999; 5(2):179-187.
23. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol* 2012; 36(3):156-61.
24. Barret JF. Twin delivery: method, timing and conduct. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(2):327-38
25. Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Cecatti JG, Barrett J, Jayaratne K, et al., WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Mode and timing of twin delivery and perinatal outcomes in low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014; 121(1):89-100.
26. Obiechina NJ, Okolie VE, Eleje GU, Okechukwu ZC, Anemeje AO. Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in Nigerian tertiary hospital. *Int J Womens Health* 2011; 3:227-30.
27. Jacquemyn Y, Martens G, Ruysinck G, Michiels I, Van Overmeire B. A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Res* 2003; 6(1): 7-11.
28. Santana DS, Silveira C, Costa ML, Souza RT, Surita FG, Souza JP, et al., on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Bull World Health Organ* 2017; Submitted.
29. Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One* 2013; 8(8): e70549.
30. Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Rouse DJ, Caritis SN, et al. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm and term. *Am J Perinatol* 2010; 27(7):537-42.



**Table 1.** Determinants of preterm birth associated with monochorionic and dichorionic twin pregnancy and drug management of preterm labor and birth associated with twin pregnancy

Causes of Preterm Birth <sup>a2</sup>	Twin Pregnancy		Single pregnancy n (%)	P*
	Monochorionic n (%)	Dichorionic n (%)		
				<b>0.002</b>
Spontaneous onset of labor	52 (42.3)	106 (48.8)	1280 (34.5)	
Pre-labor premature rupture of membranes	35 (28.5)	57 (26.3)	1078 (29.1)	
Provider-initiated preterm birth due to maternal cause	14 (11.4)	22 (10.1)	621 (16.8)	
Provider-initiated preterm birth due to fetal cause	18 (14.6)	24 (11.1)	324 (8.7)	
Provider- initiated preterm birth due to both causes	4 (3.3)	8 (3.7)	403 (10.9)	
<b>Total</b>	<b>123</b>	<b>217</b>	<b>3706</b>	
Drug management	Twin pregnancy n (%)		Single pregnancy n (%)	
Use of tocolytic drugs <sup>#,b</sup>	83 (26.9)		456 (20.2)	<b>0.010</b>
Beta-agonist	25 (8.1)		108 (4.8)	<b>0.009</b>
Prostaglandin inhibitor	11 (3.6)		109 (4.8)	0.068
Calcium channel blockers	49 (15.9)		243 (10.8)	<b>&lt;0.002</b>
Corticosteroid <sup>c</sup>	133 (32.4)		1305 (37.3)	0.122
Antibiotic <sup>#,d</sup>	160 (53.3)		1295 (58.6)	<b>0.022</b>

# Use of tocolytics and antibiotics does not include the group provider- initiated preterm birth (n=2608).

Missing values for a: 104; b: 48; c: 241; d: 97 cases. \*p-value adjusted for cluster design effect

Values in bold mean they are statistically significant.

**Table 2.** Sociodemographic conditions associated with preterm birth in twin pregnancies

Characteristics	Twin pregnancy n (%)	Single pregnancy n (%)	P*
<b>Age (years)<sup>a</sup></b>			<b>0.011</b>
10-19	61 (14.0)	803 (21.6)	
20-24	104 (23.8)	928 (25.0)	
25-29	106 (24.3)	823 (22.2)	
30 or more	166 (38.0)	1158 (31.2)	
<b>Ethnicity</b>			0.088
White	211 (48.3)	1622 (43.7)	
Non-white	226 (51.7)	2091 (56.3)	
<b>Marital status</b>			0.324
With partner	345 (78.9)	2850 (76.8)	
Without partner	92 (21.1)	863 (23.2)	
<b>Schooling (years)<sup>b</sup></b>			0.982
≤ 8	175 (40.3)	1466 (40.1)	
9-11	170 (39.2)	1446 (39.6)	
≥ 12	89 (20.5)	740 (20.3)	
<b>Family income per month<sup>c</sup> (US\$)</b>			0.886
0-166	69 (17.6)	606 (18.1)	
167-333	170 (43.3)	1398 (41.8)	
334-666	106 (27.0)	936 (28.0)	
>666	48 (12.2)	408 (12.2)	
<b>Total</b>	<b>437</b>	<b>3713</b>	

Missing values for: a:1; b: 64; c: 409 cases

\*p-value adjusted for the cluster design effect

Values in bold mean they are statistically significant.

**Table 3.** Obstetrical conditions, comorbidities and habits associated with preterm birth in twin pregnancies

Characteristics	Twin pregnancy n (%)	Single pregnancy n (%)	P*
<b>Number of pregnancies</b>			0.178
1	162 (37.1)	1515 (40.8)	
2-3	184 (42.1)	1446 (38.9)	
4 or above	91 (20.8)	752 (20.3)	
<b>Previous abortions</b>			0.055
None	348 (79.6)	2824 (76.1)	
1 or above	89 (20.4)	889 (23.9)	
<b>Previous C-sections <sup>a</sup></b>			0.512
None	342 (78.3)	2905 (78.3)	
1	62 (14.2)	570 (15.4)	
2 or above	33 (7.6)	237 (6.4)	
<b>Years since last delivery <sup>b</sup></b>			<b>0.045</b>
Nullipara	162 (37.4)	1514 (41.1)	
Up to 3 years	102(23.6)	937 (25.4)	
>3 years	169 (39.0)	1231 (33.4)	
<b>Previous Preterm Birth <sup>c</sup></b>			<b>&lt;0.001</b>
Yes	55 (12.6)	757 (20.4)	
No	381 (87.4)	2945 (79.6)	
<b>Uterine malformation <sup>d</sup></b>			0.282
Yes	1 (0.3)	25 (0.8)	
No	393 (99.7)	3294 (99.2)	
<b>Previous cervical cerclage <sup>e</sup></b>			0.936
Yes	5 (1.2)	44 (1.2)	
No	429 (98.8)	3653 (98.8)	
<b>Current cerclage <sup>f</sup></b>			0.780
Yes	7 (1.8)	53 (1.6)	
No	389 (98.2)	3302 (98.4)	
<b>Number of prenatal visits <sup>g</sup></b>			<b>&lt;0.001</b>
≤ 6	191 (53.5)	1914 (62.4)	
> 6	166 (46.5)	1153 (37.6)	
<b>Previous maternal condition <sup>h</sup></b>			<b>0.038</b>
Yes	96 (22.0)	975 (26.3)	
No	340 (78.0)	2737 (73.7)	
<b>Initial BMI <sup>i</sup></b>			0.086
<20	60 (15.5)	636 (19.9)	
20-24.99	168 (43.3)	1428 (44.6)	
25-29.99	101 (26.0)	687 (21.5)	
≥ 30	59 (15.2)	450 (14.1)	
<b>Smoking</b>			0.057
Yes	54 (12.4)	536 (14.4)	
No	383 (87.6)	3177 (85.6)	
<b>Drug addiction</b>			<b>0.004</b>
Yes	11 (2.5)	205 (5.5)	
No	426 (97.5)	3508 (94.5)	
<b>Alcohol abuse</b>			<b>0.049</b>
Yes	50 (11.5)	578 (15.7)	
No	383 (88.5)	3110 (84.3)	
<b>Vulvovaginitis <sup>k</sup></b>			0.472
Yes	78 (26.7)	619 (28.0)	

No	214 (73.3)	1592 (72.0)	
<b>Urinary tract infection<sup>l</sup></b>			0.748
Yes	131 (34.9)	974 (33.7)	
No	244 (65.1)	1917 (66.3)	
<b>Total</b>	<b>437</b>	<b>3713</b>	

Missing values for: a:1; b: 35; c: 12; d: 437; e: 19; f: 399; g: 726; h: 2; i: 561; j: 29; k: 1647; l: 884 cases

\*p-value adjusted for cluster design effect

Values in bold mean they are statistically significant.

**Table 4.** Maternal and neonatal outcomes associated with twin pregnancy among preterm births

Characteristics	Twin pregnancy n (%)		Single pregnancy n (%)	PR (95%CI*)		p*
<b>Gestational age at birth</b>						0.054
< 31+6 weeks	104 (23.8)		776 (20.9)	1.18 [0.99-1.40]		
32-33+6 weeks	81 (18.5)		588 (15.8)	1.21 [0.99-1.49]		
34-36+6 weeks	252 (57.7)		2349 (63.3)	1.00		
<b>Mode of delivery</b>						<0.001
Vaginal	112 (25.6)		1820 (49.0)	1.00		
Cesarean section	325 (74.4)		1893 (51.0)	<b>1.46 [1.34-1.58]</b>		
<b>Birthweight<sup>a</sup></b>	<b>1<sup>st</sup> twin</b>	<b>2<sup>nd</sup> twin</b>		<b>1<sup>st</sup> twin</b>	<b>2<sup>st</sup> twin</b>	<0.001
< 2500g	371 (85.3)	356 (86.0)	2588 (70.1)	<b>1.22 [1.14-1.30]</b>	<b>1.23 [1.15-1.30]</b>	
≥ 2500g	64 (14.7)	58 (14.0)	1106 (29.9)			<0.001
<b>Apgar at 5 minutes<sup>b</sup></b>						
<7	32 (7.4)	44 (10.6)	372 (10.2)	0.73 [0.42-1.26]	1.04 [0.69-1.57]	0.236/0.855
7-10	400 (92.6)	372 (89.4)	3276 (89.8)			
<b>Fetal and neonatal outcomes # (worst result for either twin)</b>						
Fetal death	9 (2.1)		155 (4.2)	0.49 [0.22-1.12]		0.080
Orotracheal intubation <sup>c</sup>	73 (17.5)		573 (16.4)	1.07 [0.89-1.28]		0.444
Respiratory distress <sup>d</sup>	251 (78.9)		1815 (75.4)	1.05 [0.97-1.13]		0.257
Fetal malformation <sup>e</sup>	50 (11.9)		374 (10.8)	1.10 [0.84-1.44]		0.458
NICU admission <sup>f</sup>	265 (69.4)		1911 (60.2)	<b>1.15 [1.06-1.25]</b>		<b>0.005</b>
Neonatal sepsis <sup>g</sup>	98 (31.6)		678 (29.2)	1.08 [0.87-1.35]		0.450
Cerebral hemorrhage <sup>h</sup>	34 (14.0)		164 (8.8)	<b>1.59 [1.23-2.04]</b>		<0.002
Pulmonary hemorrhage <sup>i</sup>	19 (6.2)		86 (3.7)	1.67 [0.66-4.22]		0.264
Necrotizing enterocolitis <sup>j</sup>	14 (4.5)		55 (2.3)	<b>1.94 [1.23-3.04]</b>		<b>0.006</b>
Seizures <sup>k</sup>	17 (5.4)		117 (4.9)	1.10 [0.61-2.00]		0.742
Pneumonia <sup>l</sup>	26 (8.3)		135 (5.7)	1.46 [0.73-2.93]		0.281
Retinopathy of preterm <sup>m</sup>	16 (7.7)		80 (5.0)	1.55 [0.96-2.49]		0.072
Intrapartum + neonatal <sup>n</sup>	38 (8.9)		296 (8.4)	1.07 [0.68-1.68]		0.775
<b>Any Adverse Perinatal Outcome<sup>o</sup></b>	412 (94.3)		3088 (83.3)	<b>1.13 [1.08-1.18]</b>		<0.001
<b>Maternal outcomes #</b>						

Chorioamnionitis <sup>P</sup>	13 (4.1)	152 (6.8)	0.61 [0.31-1.19]	0.127
Sepsis <sup>P</sup>	0 (0.0)	6 (0.3)	-	0.436
Hemorrhage <sup>P</sup>	6 (1.9)	35 (1.6)	1.22 [0.51-2.92]	0.637

# Maternal outcomes do not include cases of provider-initiated preterm birth (n=2608).

Missing values for: a: 2 for the first twin, 23 for the second twin and 19 for single pregnancies; b: 5 for the first twin, 21 for the second twin and 65 for single pregnancies; c: 232; d: 1424; e: 271; f: 594; g: 1515; h: 2046; i: 1523; j: 1482; k: 1467; l: 1475; m: 2335; n: 198; o: 49 cases.

\*p-value adjusted for the cluster design effect

Values in bold mean they are statistically significant.

**Artigo 6.**Submetido ao periódico *J Clin Epidemiol* (FI=4.703, Qualis A1)**José Guilherme Cecatti**

---

**De:** Journal of Clinical Epidemiology <EvisSupport@elsevier.com>  
**Enviado em:** sábado, 20 de maio de 2017 14:02  
**Para:** cecatti@unicamp.br  
**Assunto:** Successfully received: submission Twin pregnancy in Brazil: a profile analysis exploring population information from the national birth registry on live births for Journal of Clinical Epidemiology

*This message was sent automatically. Please do not reply.*

Ref: JCE\_2017\_356  
Title: Twin pregnancy in Brazil: a profile analysis exploring population information from the national birth registry on live births  
Journal: Journal of Clinical Epidemiology

Dear Professor Cecatti,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Journal of Clinical Epidemiology. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: [http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL\\_ACR=JCE](http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=JCE) and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Journal of Clinical Epidemiology

**Have questions or need assistance?**

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

-----  
Copyright © 2017 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

ORIGINAL ARTICLE

**Twin pregnancy in Brazil: a profile analysis exploring  
population information from the national birth registry on  
live births**

Danielly S. Santana <sup>a</sup>, Renato T. Souza <sup>a</sup>, Fernanda G. Surita <sup>a</sup>, Juliana L. Argenton <sup>b</sup>,  
Cleide M Silva <sup>b</sup>, José G. Cecatti <sup>a</sup>

*a. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas School of  
Medicine, 101 Alexander Fleming Street, 13083-891, Campinas, Brazil*

*b. Statistics Unit, University of Campinas School of Medicine, 101 Alexander Fleming  
Street, 13083-891, Campinas, Brazil*

**Corresponding author:**

José Guilherme Cecatti

Department of Obstetrics and Gynecology

School of Medicine, University of Campinas

101 Alexander Fleming Street

13083-891 Campinas, Brazil

Fax: +55-19-3521 9304

E-mail: [cecatti@unicamp.br](mailto:cecatti@unicamp.br)



**Abstract**

**Objective:** To evaluate the prevalence of twin pregnancies in Brazil, as well as their maternal and perinatal characteristics using data from the national birth registry.

**Study Design and Setting:** A secondary analysis was conducted of all births in Brazil from 2011 to 2014. The prevalence of twin pregnancies per region was assessed and correlated with HDI, using Spearman's correlation coefficient. Sociodemographic and obstetric factors associated with twin pregnancies were evaluated by Cramer's V coefficient. Main perinatal outcomes were assessed for the first and second twin, in comparison to singleton newborn infants. The second twin was compared to the first twin and PR was estimated with its 95%CI. Perinatal conditions associated with non-cephalic presentation of the first twin, as well as low 5-minute Apgar scores in relation to delivery route were also assessed. Finally, a multiple logistic regression analysis was conducted to identify factors independently associated with a low 5-minute Apgar score in twin pregnancies.

**Results:** Twin pregnancy occurred in 1.13% of all pregnancies in Brazil, with a higher prevalence in regions with a higher HDI. It was associated with a complete higher level of education and maternal age > 35 years. Preterm birth and low birth weight were the most important perinatal outcomes associated with twin pregnancies. A 5-minute Apgar score < 7 was associated with inadequate prenatal care, extreme preterm birth, vaginal delivery, intrapartum cesarean and combined delivery.

**Conclusion:** Twin pregnancy in Brazil is associated with worse perinatal outcomes, especially for the second twin.

*Key words:* multiple pregnancy, high-risk pregnancy, perinatal outcomes.

## 1. Introduction

Vital statistics refer to births and deaths registered routinely, systematically and continuously in a certain population, where individual and local events are registered at various levels of health care (municipal, state and federal), until a consistent population-based database is created. The State has fundamental responsibility for these systems [1,2]. In low-income countries, vital statistics systems are insufficient or nonexistent. In these cases, population-based samples are used. Health records lack continuity, making it impossible to monitor conditions and evaluate the effectiveness of interventions [1,2,3]. For this reason, many initiatives have been implemented by the World Health Organization in diverse regions to improve quality of birth records [1].

Vital statistics are a form of national surveillance for health events, contributing to the creation of diverse population-based indicators such as fertility and mortality. The cause of death and associated factors can be identified. Furthermore, knowledge of sociodemographic characteristics of the population permits an analysis of the health situation and guides public health prevention and intervention strategies [1,3]. Health data is available by the creation of databases, which are included in eRegistries. ERegistries are electronic information systems and storage Technologies, used for health data analysis and dissemination. Birth eRegistries are specifically aimed at unifying information on individuals from preconception to the postpartum period. These systems include newborn and child health data and facilitate access to electronic information. Such records are an emerging opportunity for maternal healthcare researchers. However, middle-income and low-income countries have failed to provide the collection, analysis and notification of health data, resulting in information that is often incomplete and fragmented [4,5].

Another advantage of using vital statistics available in electronic records is that the profile and characteristics of important events, which are less common in the whole population, can be assessed. Therefore, birth records are of importance to study uncommon conditions that are hardly well-evaluated in the analysis of population-based samples. Twin pregnancy is one of these conditions, since its prevalence rarely exceeds 2 to 3% of the total number of births [6,7]. Although wide population-based evaluations are lacking, twin pregnancy is theoretically known for its higher risk of maternal, fetal and perinatal complications [8-13]. In addition, in the current proposal it was important to study not only the prevalence of twin pregnancy and its perinatal outcomes, but also the association between these results and cephalic x non-cephalic presentation and

delivery route. The delivery route and onset of labor (induction and cesarean delivery) are intimately linked to obstetric practice, both in Brazil and around the world, and apparently differ from evidence-based recommendations [14].

The aim of the current study was to evaluate maternal and perinatal characteristics of twin pregnancies in comparison to single pregnancies, from information available in the Brazilian Live Birth Information System (SINASC) database, determining its prevalence in diverse Units of the Federation (UF), per region and Human Development Index (HDI), and identifying sociodemographic and obstetric characteristics associated with twin pregnancy. Another purpose of the study was to evaluate perinatal outcomes of each twin compared to singleton newborns, comparing the second to the first twin, and assessing whether perinatal outcomes were modified by presentation of the first twin and whether the delivery route modified newborn vitality.

## **2. Methods**

The current study corresponds to a planned secondary analysis of birth data contained in the SINASC database in Brazil. It is an electronic registration system of the Ministry of Health, in conjunction with the Office of Health Surveillance. It was developed by the SUS Computer Science Department (DATASUS), and aimed at gathering epidemiologic information on live newborn infants across the national territory. Data is collected in a cross-sectional manner at the time of birth. It was implemented in 1990 by the Ministry of Health in all Units of the Federation. Since that date, it carries out continuous registration, with monthly consolidation of liveborn infants based on completion of the Certificate of Live Birth (CLB), a standardized document arranged in a single numerical sequence that is distributed in three copies to the whole country. The first copy must be filled out by the notification units: health departments, when delivery occurred in a hospital setting or other health institute, or Civil Registration Office in case of home deliveries [15,16]. This document is mandatory and fundamental for each individual to receive the birth certificate. After filling out the CLBs, they are gathered, reviewed and processed, with the creation of a Birth Registry, available among vital statistics on the DATASUS website [15].

CLBs contain the following information: birth data (date, place, health facility, district and municipality), maternal data (age, marital status, school education, ethnicity, occupation, number of liveborn and stillborn children, city of residence), pregnancy and delivery data (gestational age, type of pregnancy – single or multiple, parity, number of

previous cesarean sections, type of delivery, onset of labor, number of prenatal visits, place of delivery) and newborn data (sex, Apgar score at one and five minutes, weight, presentation, congenital anomalies). There are two versions of the CLB. The most recent version was implemented after 2010. Changes in data composition were included, granting access to more information of a better quality [16]. That is the reason why consolidated data for the years 2011 to 2014 were chosen for the current analysis. Data was more recent and complete, with the use of a new version of the CLB.

Technical resources for the creation of a database system changed over time until a program was introduced. This program permits the performance of tabulation via the internet, which actually represents the migration of records to an electronic platform. It also allows for data selection and organization, according to research purposes, and associates tabulations to other resources such as maps and graphs [15].

For the current analysis, SINASC data from 2011 to 2014 were used. Data was compiled in a single database with information on a total of 11 699 303 live births. Excluded were certificates that had no information about the type of pregnancy, identification of pairs of twin siblings, gestational age less than 22 weeks, birth weight lower than 500g, thus obtaining 11 656 634 live newborn infants. Of these, 234,928 were live births from twin pregnancies (228,942 twin births and 5,986 triplet births or other higher order births) and 11 421 706 were single live births (Figure 1). Liveborn infants originating from twin pregnancies were identified by record linkage procedures applied to database, using information on maternal date of birth, newborn infant date and time of birth and CLB number.

The prevalence of twin pregnancy in Brazil was identified per regions, states and state's HDI. For characterization of each federal unit per HDI, the HDIM ranking of 2014 was used. It is an analysis based on the National Household Sample Survey that is published annually [17]. To analyze the prevalence of twin pregnancies per regions and states, Cramer's V Coefficient was used. Cramer V was indicated to evaluate the association between bidimensional conditions in populations. This coefficient indicates a weak or nonexistent association at a value between 0 and 0.1, a low association at a value between >0.1 and 0.3, a moderate association at a value between >0.3 and 0.5 and a strong association when >0.5 [18]. To evaluate the rates according to the HDI, a correlation analysis with Spearman's coefficient was conducted to test a linear association between HDI and the prevalence of twin pregnancy [19]. Then sociodemographic and obstetric characteristics of women were evaluated, in comparison to twin and single pregnancies,

using Cramer's V Coefficient. For the three analyses, pregnancy (woman) was considered a unit of analysis.

Perinatal outcomes of twin pregnancies were evaluated. For the variables gestational age at birth, onset of labor, and type of delivery, the unit of analysis was the pregnancy (woman), comparing twin pregnancies to single pregnancies by Cramer's V coefficient. For the variables birth weight, fetal presentation, presence of malformations and Apgar score at 5 minutes of life, the newborn infant was considered the unit of analysis. Results were presented separately for the first twin, second twin and newborn infants from single pregnancies. Comparisons were made in the following manner: between the first-born twin and singleton, between the second-born twin and singleton, and between the second-born and first-born twin. These results are shown as the Prevalence Ratio with their respective 95% confidence intervals. The first-born and second-born (and third, fourth...) twins were identified using the sequential CLB number, after identifying pairs by a record linkage process. When fetal death of one twin occurred, it was not possible to identify which twin had died by the CLB. The twin who was born alive was therefore considered to be the first-born twin. The occurrence of some adverse perinatal outcomes according to the presentation of the first twin and low 5-minute Apgar scores depending on the route of delivery were evaluated only for twin pregnancies. For these evaluations, Cramer's V coefficient was also used.

Finally, unconditional multiple logistic regression analysis was carried out. The aim was to identify factors independently associated with 5-minute Apgar scores  $< 7$ . For this analysis, Apgar scores were evaluated in each twin. Therefore, three sets of situations of negative results relative to Apgar scores were created: 1) both twins had 5-minute Apgar scores  $< 7$ ; 2) only the first twin had a 5-minute Apgar score  $< 7$ , and 3) only the second twin had a 5-minute Apgar score  $< 7$ . Pregnancy was considered the reference where both newborn infants had 5-minute Apgar scores  $\geq 7$ . All the remaining sociodemographic and obstetric variables were tested as predictors in the multiple analysis model.

For this analysis, all statistical procedures were performed with SAS software (version 9.4). Results were considered significant, interpreting Cramer's V Coefficient for values higher than 0.3. This association test was chosen because there was no need to carry out formal statistical tests. Due to the large size of the population, all p values would have been significant [19].

Concerning ethical aspects of the study, data was obtained from the internet, as previously mentioned. The SINASC, the Brazilian electronic Birth Registry was used. It

contains birth data without subject identification. This information and database are of public domain and therefore informed individual consent was not required. Nevertheless, ethical principles in human research contained in the Declaration of Helsinki were upheld. The study followed a detailed protocol and statistical analysis plan, performed by skilled statisticians, using adequate programs and techniques for this purpose. The identity of the subjects was kept confidential.

### 3. Results

During the period analyzed, twin pregnancies occurred in 1.13% of pregnancies in Brazil. The region with the highest prevalence of twin pregnancy was the Southeast (1.23%), followed by the Southern region (1.21%), Midwest (1.14%), Northeast (1.03%) and North (0.86%). The Federal District and Rio Grande do Sul (1.28%), São Paulo (1.26%) and Minas Gerais (1.23%) were the federation units that had the highest prevalence of twin pregnancies, as shown in Table 1. In Brazil, there seems to be a linear relationship between increased HDI and the prevalence of twin pregnancy, with a correction coefficient of 0.69. However, visualization of plotted points per state suggests the existence of two groups that behave in a distinct manner in this correlation: one group, formed by only the Southern, Southeastern and Midwestern regions, with a higher HDI, shows a clear positive correlation between HDI and prevalence of twin pregnancies (Spearman's correlation coefficient of 0.71). In contrast, the other group, formed by states of the Northern and Northeastern regions shows a clear negative correlation, and twin pregnancies decrease with increasing HDI (Spearman's correlation coefficient of -0.24) (Figure 2).

Regarding the sociodemographic and obstetric characteristics shown in Table 2, using Cramer's V coefficient, none of the factors analyzed had a moderate or strong association, when twin and single pregnancies were compared. However, it was observed that twin pregnancy had proportionally more women in the group with a complete higher level of education (22.94% in twin pregnancies, 16.29% in single pregnancies) and age over 35 years (17.55% in twin pregnancies, 11.39% in single pregnancies). The differences between both groups were less evident for marital status, ethnicity/skin color, parity, prenatal visits and place of birth.

Table 3 shows that twin pregnancies had a higher proportion of preterm births (53.57% versus 10.56% in single pregnancies), especially births at less than 32 weeks (10.19% in twin pregnancy and 1.35% in single pregnancy). Labor induction was proportionally

higher in single pregnancies (32.34%) than in twin pregnancies (11.02%), and cesarean section was the most common type of delivery among twin pregnancies (81%). Twin pregnancy is directly related to low birth weight (58.28% for the first twin, 61.19% for the second twin and 7.28% for singleton newborn infants), representing a risk of LBW that is estimated to be 18 to 20 times higher among twins. A higher occurrence of non-cephalic presentation was observed among twin pregnancies, especially for the second twin (risks estimated to be 8 to 10 times higher), occurrence of congenital malformations (risks estimated to be 40 to 50% higher) and 5-minute Apgar score <7 (risks estimated to be 2.7 to 2.9 times higher).

Considering only twin pregnancies, Table 4 shows that when the first twin is not in cephalic presentation, there seems to be a lower proportion of labor induction (6.52%), and a higher occurrence of cesarean section. Gestational age at birth and Apgar scores do not seem to be associated with fetal presentation. Table 5 identifies a weak association between 5-minute Apgar score <7 and delivery route. For the first twin, there was a higher frequency of 5-minute Apgar score <7 when delivery was vaginal for both twins (6.57%) or vaginal for the first twin and cesarean section for the second twin (combined, 3.86%). However, this result is more evident in the second twin (7.54% when vaginal delivery was performed in both and 12.86% when vaginal delivery was performed in the first twin and cesarean in the second).

Table 6 shows that multiple analysis identified factors independently associated with 5-minute Apgar score <7 for both twins: number of prenatal visits < 7 (OR 2.37), preterm birth, especially extreme preterm birth (OR 30.77) and vaginal delivery for both twins (OR 3.44). Intrapartum cesarean delivery was associated with 5-minute Apgar scores <7 for both twins (OR 1.26) and for the second twin alone (OR 1.24). Cesarean delivery for the second twin was associated with 5-minute Apgar scores <7 for the second twin (OR 16.27).

#### **4. Discussion**

Twin pregnancy occurs in 2-3% of the total number of pregnancies worldwide. Few studies have evaluated the occurrence and characteristics of twin pregnancies in Brazil. However, existing studies show that rates range from 0.9 to 2.4%, which are quite close to the prevalence rates found in the current analysis [20-22]. One of these studies using the SINASC database from 2003-2014, assessed births in the city of São Paulo-SP and identified that twin births had a prevalence of 1.19% [23]. In the current study, a higher

prevalence of twin pregnancies was observed in regions and states that have a better HDI. A larger number of assisted reproductive technologies (ART) performed in these regions may possibly justify this finding. Assisted reproduction is a factor directly related to the increased prevalence of twin pregnancy in the last decades [6,8]. The Assisted Reproduction Registry of Latin America, established in 1990 and aimed at monitoring ART, included 158 institutes in 15 countries in Latin America in 2013. Brazil had the largest number of registered institutes and performed 24,613 ART during that year [24]. The network did not include the total number of reproduction clinics, but it enables to understand how these institutes are distributed in Brazil. The country currently has 65 registered institutes for assisted reproduction: 38 in the Southeastern region, 13 in the South, 8 in the Midwest, 6 in the Northeast and none in the North. This information seems to coincide with a higher proportion of twin pregnancies in states that have a higher HDI [25].

The higher prevalence of women with a complete higher level of education among twin pregnancies, in comparison to singleton pregnancies is not a condition directly related to the occurrence of twin pregnancies. It is associated with two major risk factors: 1) a more advanced maternal age observed in this population, who may have delayed childbearing, resulting in physiological ovarian hyper stimulation; or 2) ovarian failure in these women, who may require techniques for assisted reproduction [7,26]. Another obstetric condition highlighted in this analysis was the lower number of prenatal visits that appeared as a factor independently associated with a worse neonatal outcome, assessed by 5-minute Apgar score <7. The risk for this condition to occur in both fetuses was 2.3 times higher when the number of prenatal visits was lower than 7.

Perinatal outcomes are impressive: preterm birth and low birth weight, well-known factors associated with twin pregnancies, and perinatal mortality were highly prevalent in the study population [7,10,12]. Preterm birth occurred in 50% of twin births, a prevalence rate that was almost fivefold higher than in single pregnancies. When analyzing pregnancies of less than 32 weeks, the risk was 10 times higher than in single pregnancies [12,27-29]. On multivariate analysis, preterm birth is associated with 5-minute Apgar score <7. When gestational age <32 weeks, the risk increases 30 times for both twins. At gestational age 32 to 36 weeks, the risk increases 2.5-fold. There are no available data from other studies to permit a comparison with these results, although diverse studies confirm the association between preterm birth and worse perinatal outcomes [10,12,30]. Low birth weight was 17 times more common in the first twin when compared to



singleton newborn infants and 20 times more common in the second twin considering the same comparison group. These risks were higher than those previously reported [10,12,13,31,32]. Furthermore, in this analysis we observed that the risk of congenital malformation was 1.5 higher among twins.

In a high proportion of twin pregnancies, there was no onset of labor. This can be explained by the fact that twin pregnancy is associated with diverse maternal and fetal complications, and then therapeutic cesarean delivery may thus be required. Another considerable percentage of women, even higher than observed in single pregnancies, experienced spontaneous labor possibly due to over distension of uterine muscle fibers or premature rupture of membranes [27,33,34]. Although 40% of twin pregnancies had spontaneous labor, more than 80% underwent cesarean delivery. Diverse studies show that cesarean delivery is free from perinatal risks when the first twin is in non-cephalic presentation, although cesarean delivery is still very common in twin pregnancies at all. In the literature, the rates of cesarean delivery range from 34% to 82% in twin pregnancies [14,20,35].

Another important parameter related to perinatal outcomes is a 5-minute Apgar score <7. Various studies have shown that it is associated with twin pregnancies. In the current analysis, it was no different: a 2-fold higher risk was observed in twin pregnancies in comparison to single pregnancies [12,32]. When Apgar score was associated with delivery route, it was observed that vaginal delivery for both twins, intrapartum cesarean delivery and vaginal delivery for the first twin followed by cesarean delivery (combined) were worse for twins, mainly the second twin. Intrapartum cesarean delivery and combined delivery (vaginal delivery followed by cesarean delivery for the second twin) is known to be associated with worse perinatal outcomes. However, when the first twin is in cephalic presentation, vaginal delivery is safe [36]. Analysis of this Brazilian population, however, showed that vaginal delivery occurred in 10.5% of pregnancies in which the first twin was not in cephalic presentation. Vaginal delivery followed by cesarean delivery for the second twin occurred in only 1.27% of pregnancies. Since the current analysis proposed to assess the quality of obstetric care relative to presentation of the first twin and delivery route, some of the results found may suggest inadequate care, according to the most recent evidence available. This includes, for instance, labor induction at a rate of 6.5% when the first twin was not in cephalic presentation and the extremely elevated general cesarean rate in multiple pregnancies. In addition, there was

a proportion of deliveries that occurred outside of the hospital. These situations may indicate that obstetric care was different from that recommended [14,37,38].

Although the current results are important at a national level, some limitations may be recognized. When using the data collection form created specifically to assess perinatal outcomes of liveborn infants, some conditions could not be evaluated. Fetal death was one condition, since the CLB is only completed for live births. There is also no information about the results of newborn progress. Conditions such as neonatal ICU admission or perinatal death were not properly evaluated. No data on chorionicity is included in the forms. Although it is well-known that chorionicity is associated with fetal complications, this association could not be identified. In addition, there are some variables whose information were not well collected, with a huge number of missings, as is the case for the onset of labor, for instance. This could limit the power of associations identified.

The present results were generated from national population-based data and indicate the need for deeper analysis. The current e-registry did not allow this analysis due to the lack of systematically collected information. Further multicenter studies involving large populations are required to obtain this data. The reasons for such a high rate of cesarean delivery, and for the association between lower 5-minute Apgar scores and vaginal delivery for both twins should also be clarified. These issues deserve a specific approach, with designs aimed at elucidating factors associated with these results.

Many characteristics of twin pregnancies in Brazil are comparable to those observed worldwide. Twin pregnancy occurs in women of more advanced age or in locations that have better socioeconomic conditions due to its association with the use of assisted reproductive technologies. The condition is associated with a number of perinatal complications, with worse results for the second twin in particular. Some results, however, were surprising. Low birth weight was shown to be much more prevalent than in the literature. The 5-minute Apgar scores were consistently lower for twins and mainly for the second twin. Considering that the results obtained represent the whole population of newborn infants in Brazil, this information may help public health policy makers develop specific recommendations for healthcare protocols for twin pregnancies and for surveillance of more common complications and other conditions associated with them.

**Acknowledgments**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Declaration of interest**

The authors declare that they have no conflict of interests at all.

**Authorship**

The authors contributed to (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data: DSS, RTS, JLA, CMS, JGC; (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content: DSS, RTS, FGS, JLA, CMS, JGC; and (3) final approval of the version to be submitted: all authors.

**What is new?**

- Prevalence of twin births in Brazil is 1.13% and it is higher in settings with higher HDI.
- Twin birth is associated with higher maternal educational level and age
- The current study confirms the worse neonatal outcomes for twins, including preterm, low birthweight and 5-min Apgar score below 7, especially for the second.
- This study adds relevant information for health providers on managing twin pregnancies, especially among preterm births and taking the presentation of the first twin into account.

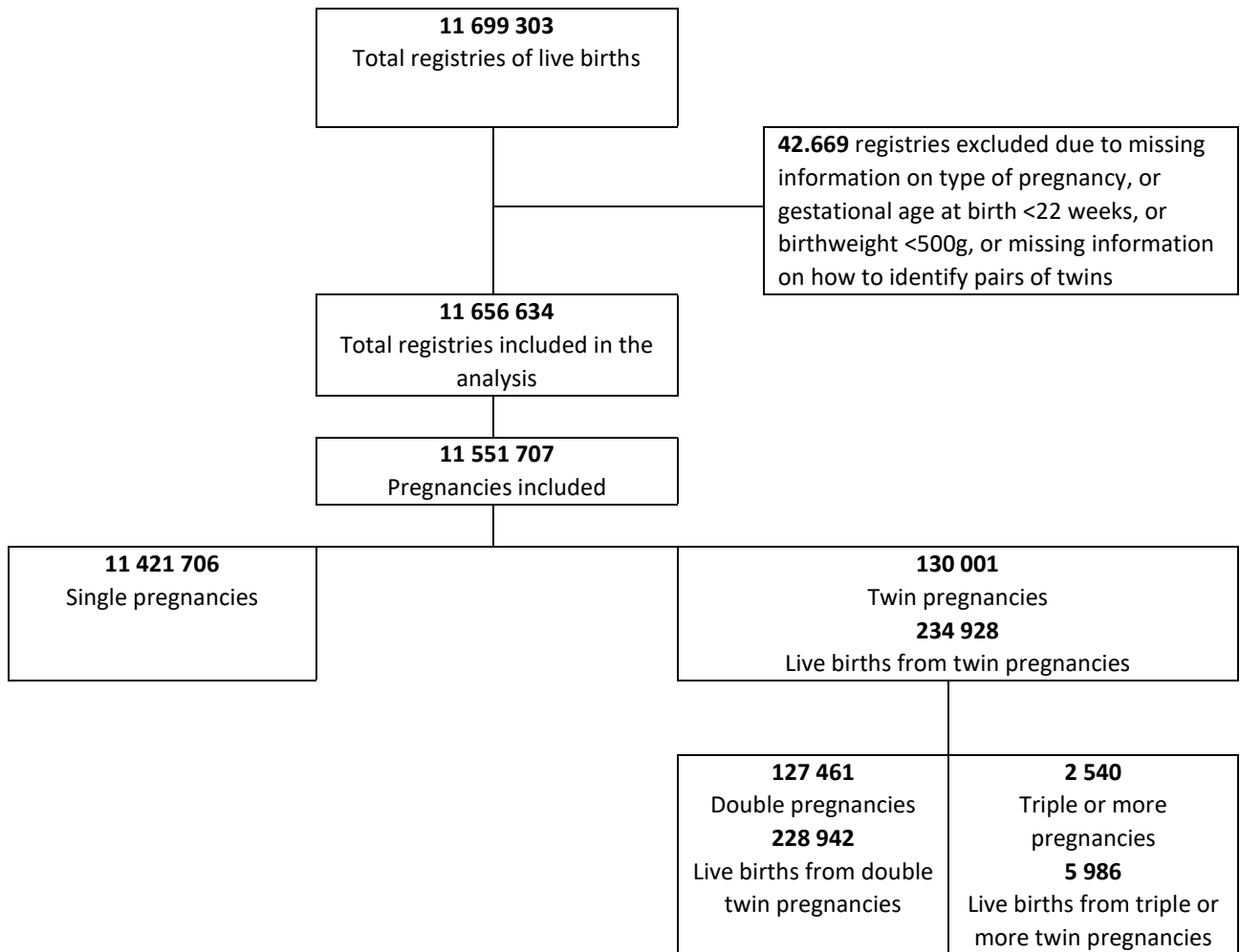
## References

- [1] AbouZhar C, Savigny D, Mikkelsen L, Setel PW, Lozano R, Nichols E, et al. Civil registration and vital statistics: progress in the data revolution for counting and accountability. *Lancet* 2015; 386:1373–85.
- [2] Frias PG, Szwarcwald CL, Morais Neto OL, Leal MC, Escalante JJ, Souza Junior PR, et al. Use of vital data to estimate mortality indicators in Brazil: from the active search for events to the development of methods. *Cad Saúde Pública* 2017; 33(3): e00206015.
- [3] ACOG Committee Opinion 639. The importance of Vital Records and Statistics for the Obstetrician-Gynecologist. *Obstet Gynecol* 2015; 126(3):e28-30.
- [4] Froen JF, Myhre SL, Frost MJ, Chou D, Mehl G, Say L, et al. eRegistries: Electronic registries for maternal and child health. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16:11.
- [5] Flenady V, Wojcieszek AM, Fjeldheim I, Friberg IK, Nankabirwa V, Jani JV, et al. eRegistries: indicators for the WHO Essential Intervention for reproductive, maternal, newborn and child health. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16(1):293.
- [6] NICE Clinical Guideline. Multiple pregnancy: antenatal care for twin and triplet pregnancies. 2011. Available at: [guidance.nice.org.uk/cg129](http://guidance.nice.org.uk/cg129) Access on 17<sup>th</sup> Jan 2017.
- [7] Ananth CV, Chauhuan SP. Epidemiology of Twinning in Developed Countries. *Semin Perinatol* 2012; 36(3):156-61.
- [8] Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol* 2012; 36(3):162-8.
- [9] Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(4):557-76.
- [10] Rizwan N, Abbasi RM, Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22(2):105-7.
- [11] Qazi G. Obstetric and perinatal outcome of multiple pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011; 21(3):142-5.
- [12] Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One* 2013; 8(8):e70549.
- [13] Assunção RA, Liao AW, Brizot ML, Krebs VL, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(4):447–51.
- [14] Barret JF. Twin delivery: method, timing and conduct. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(2):327-38.
- [15] SINASC – [Information System on Live Births]. Available at: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sinasc-sistema-de-informacoes-de-nascidos-vivos>.
- [16] Secretaria Municipal da Saúde. Coordenação de Epidemiologia e Informação. [Manual for filling the Certificate of Live Birth]. 2011. 24p. Available at:

[http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Manual\\_DN\\_02fev2011.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Manual_DN_02fev2011.pdf).

- [17] IPEA. [Radar HDI. General analysis on trend of evolution of HDI in Brazil]. 2016. Available at: [http://www.atlasBrazil.org.br/2013/data/rawData/RadarHDIM\\_Analise.pdf](http://www.atlasBrazil.org.br/2013/data/rawData/RadarHDIM_Analise.pdf)
- [18] Cramer H. The two-dimensional case. In: *Mathematical Methods of Statistics*. Princeton: Princeton University Press, 1946.
- [19] Howell DC. Populations, Samples, Parameters and Statistics. In: *Fundamental Statistics for the Behavioral Sciences*. 8<sup>th</sup> Ed. Belmont: Cengage Learning, 2016.
- [20] Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Cecatti JG, Barrett J, Jayaratne K, et al. Mode and timing of twin delivery and perinatal outcomes in low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014; 121(1):89-100.
- [21] Duccini dal Colletto GM, Mattos Segre CA, Beiguelman B. Twinning rate in a sample from a Brazilian hospital with a high standard of reproductive care. *Sao Paulo Med J* 2001; 119(6):216-9.
- [22] Silva CH, Golangi MZ, Silva AA, Agranonik M, Bettiol H, Barbieri MA, et al. The rise of multiple births in Brazil. *Acta Paediatr* 2008; 97(8):1019-23.
- [23] Otta E, Fernandes ES, Acquaviva TG, Lucci TK, Kiehl LC, Varella MA, et al. Twinning and Multiple Birth Rates According to Maternal Age in the City of São Paulo, Brazil: 2003-201. *Twin Res Hum Genet* 2016; 19(6):679-686.
- [24] Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT, on behalf of the Latin American Network of Assisted Reproduction (REDLARA). Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American Registry. 2013. *JBRA Assisted Reproduction* 2016; 20(2):49-58.
- [25] REDLARA. Available at: [http://redlara.com/aa\\_ingles/quem\\_centros.asp](http://redlara.com/aa_ingles/quem_centros.asp)
- [26] Bortolus R, Parazzini F, Chatenoud L, Benzi G, Bianchi MM, Marini A. The epidemiology of multiple births. *Human Reprod Update* 1999; 5(2):179-87.
- [27] Passini R Jr, Tedesco RP, Marba ST, Cecatti JG, Guinsburg R, Martinez FE, et al., Brazilian Network of Studies on Reproductive and Perinatal Health. Brazilian multicenter study on prevalence of preterm birth and associated factors. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10:22.
- [28] Leal MD, Pereira AP, Pereira MN, Torres JA, Theme M, Domingues RM, et al. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reprod Health* 2016; 13(3):163-74.
- [29] Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Rouse DJ, Caritis SN, et al. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm and term. *Am J Perinatol* 2010; 27(7):537-42.
- [30] Burgess JL, Unal ER, Nietert PJ, Newman RB. Risk of late-preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(6):578.e1-9.
- [31] Fonseca CR, Strufaldi MW, Carvalho LR, Puccini RF. Risk factors for low birth weight in Botucatu city, SP state, Brazil: a study conducted in the public health system from 2004 to 2008. *BMC Res Notes* 2012; 5:60.

- [32] Santana DS, Silveira C, Costa ML, Souza RT, Surita FG, Souza JP. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. Bull World Health Organ. Submitted
- [33] World Health Organization. Born too soon: The Global Action Report on Preterm Birth. WHO. Geneva. 2012. Available at: [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf).
- [34] Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am J Obstet Gynecol 2012; 206(2):113-8.
- [35] Liu AL, Yung WK, Yeung HN, Lai SF, Lam MT, Lai FK, et al. Factors influencing the mode of delivery and associated pregnancy outcomes for twins: a retrospective cohort study in a public hospital. Hong Kong Med J 2012; 18(2):99-107.
- [36] Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al., Twin Birth Study Collaborative Group. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. N Engl J Med 2013; 369(14):1295-305.
- [37] Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gulmezoglu AM, Souza JP, Taneepanichskul S, Ruyan P, et al. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. Lancet 2010; 375(9713):490-9.
- [38] Alexander JM, Leveno KJ, Rouse D, Landon MB, Gilbert SA, Spong CY, et al. Cesarean delivery for the second twin. Obstet Gynecol 2008; 112(4):748-52.



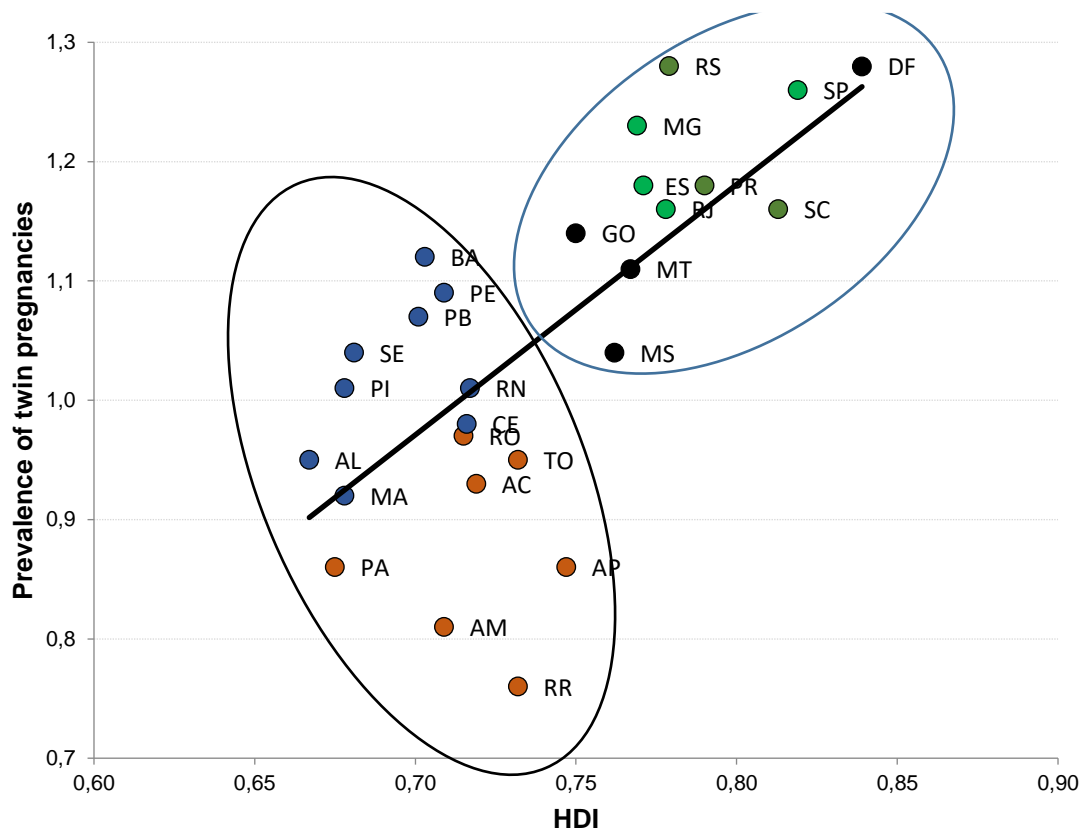
**Fig. 1.** Flowchart for identification of twin pregnancies and live births for analysis, Brazil, SINASC 2011-2014.

**Table 1.** Prevalence of twin pregnancies in Brazil according to regions and states, Brazil, SINASC 2011-2014.

Regions and states	Twin pregnancy n (%)	Single pregnancy n (%)	Cramer V	HDI*
<b>Mid-Western region</b>	<b>10 581 (1.14)</b>	<b>914 414 (98.86)</b>	0.0075	
Federal District	2 572 (1.28)	197 913 (98.72)		0.839
Mato Grosso	2 322 (1.11)	207 046 (98.89)		0.762
Mato Grosso do Sul	1 752 (1.04)	166 501 (98.96)		0.766
Goiás	3 935 (1.13)	342 954 (98.87)		0.750
<b>Northeast region</b>	<b>34 077 (1.03)</b>	<b>3 258 671 (98.97)</b>	0.0071	
Alagoas	1 954 (0.95)	204 121 (99.05)		0.667
Bahia	9 088 (1.12)	803 939 (98.88)		0.703
Ceará	4 917 (0.98)	497 924 (99.02)		0.716
Maranhão	4 236 (0.92)	454 561 (99.08)		0.678
Paraíba	2 427 (1.07)	224 127 (98.93)		0.701
Pernambuco	6 146 (1.09)	556 947 (98.91)		0.709
Piauí	1 959 (1.01)	192 413 (98.99)		0.678
Rio Grande do Norte	1 900 (1.01)	186 719 (98.99)		0.717
Sergipe	1 450 (1.04)	137 940 (98.96)		0.681
<b>North region</b>	<b>10 726 (0.86)</b>	<b>1 230 415 (99.14)</b>	0.0058	
Acre	645 (0.93)	68 405 (99.07)		0.719
Amazonas	2 505 (0.81)	306 891 (99.19)		0.709
Amapá	543 (0.85)	63 058 (99.15)		0.747
Pará	4 756 (0.86)	548 027 (99.14)		0.675
Rondônia	1 042 (0.97)	106 712 (99.03)		0.715
Roraima	319 (0.76)	41 755 (99.24)		0.732
Tocantins	916 (0.95)	95 567 (99.05)		0.732
<b>Southeast region</b>	<b>56 167 (1.23)</b>	<b>4 512 604 (98.77)</b>	0.0037	
Espírito Santo	2 517 (1.18)	210 847 (98.82)		0.771
Minas Gerais	12 683 (1.23)	1017 576 (98.77)		0.769
Rio de Janeiro	10 278 (1.15)	879 631 (98.85)		0.778
São Paulo	30 689 (1.26)	2 404 550 (98.74)		0.819
<b>South region</b>	<b>18 450 (1.21)</b>	<b>1 505 602 (98.79)</b>	0.0050	
Paraná	7 220 (1.18)	607 078 (98.82)		0.790
Rio Grande do Sul	7 118 (1.28)	547 985 (98.72)		0.779
Santa Catarina	4 112 (1.16)	350 539 (98.84)		0.813
<b>Total</b>	<b>130 001 (1.13)</b>	<b>11 421 706 (98.87)</b>	0.0116	0.761

\* ranking of HDI-2014





**Fig. 2.** Spearman correlation between HDI-2014 and the prevalence of twin pregnancies in Brazilian states, SINASC 2011-2014. (The Spearman correlation coefficient for North and Northeast regions is -0.24, while for the Southern, Southeastern and Mid-Western regions it is 0.71; the Spearman correlation coefficient for the whole country is 0.69)

**Legend for color circles:** red: states from the North region; blue: Northeast; black: Mid-Western; green: Southeast; orange: South region.

**Table 2.** Sociodemographic and obstetrical characteristics of women in twin and single pregnancies, Brazil, SINASC 2011-2014.

Characteristics	Twin pregnancy n (%)	Single pregnancy n (%)	Cramer V
<b>Schooling<sup>a</sup></b>			0.0194
None	6 (0.0)	1 346 (0.01)	
Primary I	1 230 (0.96)	90 740 (0.81)	
Primary II	5 729 (4.48)	483 057 (4.31)	
High school	26 017 (20.36)	2 545 424 (22.72)	
Superior incomplete	65 492 (51.25)	6 256 239 (55.85)	
Superior complete	29 313 (22.94)	1 824 983 (16.29)	
<b>Age (years)<sup>b</sup></b>			0.0280
< 20	14 225 (10.94)	2 208 896 (19.34)	
20-34	92 963 (71.51)	7 911 889 (69.27)	
35 or above	22 813 (17.55)	1 300 704 (11.39)	
<b>Marital condition<sup>c</sup></b>			0.0000
With partner	78 626 (61.10)	6 259 141 (55.52)	
Without partner	50 050 (38.90)	5 015 487 (44.48)	
<b>Skin color/ethnicity<sup>d</sup></b>			0.0000
White	55 354 (44.44)	4 322 827 (39.41)	
Non-white	69 196 (55.56)	6 644 858 (60.59)	
<b>Parity<sup>e</sup></b>			0.0073
0	42 023 (38.44)	3 931 147 (41.80)	
≥ 1	67 302 (61.56)	5 474 223 (58.20)	
<b>Number of previous C-sections<sup>f</sup></b>			0.0065
0	75 966 (71.93)	6 768 826 (74.59)	
≥ 1	29 644 (28.07)	2 305 741 (25.41)	
<b>Number of prenatal visits<sup>g</sup></b>			0.0000
< 7	47 873 (37.22)	4 158 908 (36.77)	
≥ 7	80 752 (62.78)	7 151 902 (63.23)	
<b>Place of delivery<sup>h</sup></b>			0.0061
Hospital	128 707 (99.01)	11 226 686 (98.30)	
Another health facility	554 (0.43)	89 796 (0.79)	
Home	568 (0.44)	90 158 (0.79)	
Others	164 (0.13)	14 336 (0.13)	

Missing data: a. 222 131. b. 217. c. 148 403. d. 459 472. e. 2 037 012. f. 2 371 530. g. 112 272. h. 738.

**Table 3.** Perinatal outcomes from twin pregnancies, Brazil, SINASC 2011-2014.

Characteristics	Twin pregnancy n (%)		Single pregnancy n (%)	Cramer V		
<b>Gestational age at birth <sup>a</sup></b>				0.14845		
< 32 weeks	12 835 (10.19)		147 877 (1.35)			
32-36 weeks	54 644 (43.38)		1 011 082 (9.21)			
≥ 37 weeks	58 478 (46.43)		9 820 746 (89.44)			
<b>Onset of labor <sup>b</sup></b>				0.0626		
Spontaneous	34 788 (40.39)		1 321 135 (29.97)			
Induced	9 396 (11.02)		1 425 306 (32.34)			
No labor	41 103 (48.19)		1 661 230 (37.69)			
<b>Type of birth <sup>c</sup></b>				0.0543		
Vaginal	24 774 (19.09)		5 092 746 (44.64)			
Cesarean section	105 014 (80.91)		6 314 703 (55.36)			
	<b>1<sup>st</sup> twin n (%)</b>	<b>2<sup>nd</sup> twin n (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>1<sup>st</sup> vs single</b>	<b>PR (95%CI) 2<sup>nd</sup> vs single</b>	<b>2<sup>nd</sup> vs 1<sup>st</sup></b>
<b>Birthweight <sup>d</sup></b>						
< 2500g	75 730 (58.28)	63 213 (61.19)	831 068 (7.28)	17.8 (17.6-18.0)	20.1 (19.8-20.3)	1.1 (1.1-1.1)
≥ 2500g	54 213 (41.72)	40 088 (38.81)	10 582 757 (92.72)			
<b>Presentation <sup>e</sup></b>						
Cephalic	84 095 (77.04)	61 834 (72.14)	6 692 704 (96.32)	7.8 (7.7-7.9)	10.1 (9.9-10.3)	1.3 (1.3-1.3)
Non-cephalic	25 067 (22.96)	23 883 (27.86)	255 596 (3.68)			
<b>Congenital malformation <sup>f</sup></b>						
Yes	1 470 (1.16)	1 144 (1.14)	87 586 (0.79)	1.5 (1.4-1.6)	1.4 (1.3-1.5)	1.0 (0.9-1.1)
Not	124 846 (98.84)	99 406 (98.86)	11 002 510 (99.21)			
<b>5<sup>th</sup> min Apgar <sup>g</sup></b>						
< 7	3 808 (3.00)	2 787 (2.76)	115 749 (1.05)	2.9 (2.8-3.0)	2.7 (2.6-2.8)	1.1 (1.0-1.1)
≥ 7	122 942 (97.00)	98 283 (97.24)	10 959 760 (98.95)			

Missing data: a. 446 045. b. 7 058 749. c. 14 470. d.9 565. e. 4 513 455. f. 3 396 672. g. 353 305

**Table 4.** Perinatal outcomes from twin pregnancies according to the presentation of the first twin, Brazil, SINASC 2011-2014.

Perinatal outcomes	Cephalic n (%)	Non-cephalic n (%)	Cramer V
<b>Gestational age at birth <sup>a</sup></b>			0.0384
< 28 weeks	2 662 (3.27)	995 (4.07)	
28-31 weeks	5 204 (6.39)	1 947 (7.97)	
32-36 weeks	35 383 (43.47)	10 864 (44.48)	
≥ 37 weeks	38 141 (46.86)	10 616 (43.47)	
<b>Onset of labor <sup>b</sup></b>			0.0874
Spontaneous	24 470 (39.27)	9 088 (45.21)	
Induced	7 816 (12.54)	1 310 (6.52)	
No labor	30 021 (48.18)	9 704 (48.27)	
<b>Type of birth <sup>c</sup></b>			0.1233
Elective cesarean	26 359 (43.20)	8 475 (47.47)	
Intrapartum cesarean	21 265 (34.85)	7 488 (41.94)	
Vaginal 1 <sup>st</sup> /cesarean 2 <sup>nd</sup>	981 (1.61)	226 (1.27)	
Vaginal 1 <sup>st</sup> /vaginal 2 <sup>nd</sup>	12 413 (20.34)	1 663 (9.32)	
<b>5 min Apgar 1<sup>st</sup> twin <sup>d</sup></b>			0.0000
< 7	2 282 (2.78)	896 (3.64)	
≥ 7	79 726 (97.22)	23 714 (96.36)	
<b>5 min Apgar 2<sup>nd</sup> twin <sup>e</sup></b>			0.0000
< 7	1 454 (2.44)	771 (3.35)	
≥ 7	58 081 (97.56)	22 268 (96.65)	
<b>5 min Apgar 3<sup>rd</sup> twin <sup>f</sup></b>			0.0480
< 7	37 (4.99)	12 (2.96)	
≥ 7	704 (95.01)	393 (97.04)	
<b>5 min Apgar 4<sup>th</sup> twin <sup>g</sup></b>			0.1016
< 7	3 (13.04)	1 (6.67)	
≥ 7	20 (86.96)	14 (93.33)	

Missing data: a. 24 189. b. 47 592. c. 51 131. d. 23 383. e. 18 907. f. 399. g. 13.

**Table 5.** Apgar scores at 5 minutes from neonates of twin pregnancies according to the mode of delivery, Brazil, SINASC 2011-2014.

5 min Apgar score	Elective cesarean n (%)	Intrapartum cesarean n (%)	Vaginal birth for both n (%)	Vaginal birth 1 <sup>st</sup> / Cesarean 2 <sup>nd</sup> n (%)	Cramer V
<b>1<sup>st</sup> twin <sup>a</sup></b>					0.1244
< 7	494 (1.38)	539 (1.83)	1 015 (6.57)	52 (3.86)	
≥ 7	35 357 (98.62)	28 892 (98.17)	14 428 (93.43)	1 296 (96.14)	
<b>2<sup>nd</sup> twin <sup>b</sup></b>					0.1560
< 7	485 (1.35)	601 (2.04)	1 163 (7.54)	173 (12.86)	
≥ 7	35 353 (98.65)	28 826 (97.96)	14 270 (92.46)	1 172 (87.14)	

Missing data: a. 47 928. b. 47 958

**Table 6.** Factors independently associated with a 5 min Apgar score below 7 among neonates from twin pregnancies: stepwise multiple analyses by non-conditional logistic regression, Brazil, SINASC 2011-2014.

<b>Variables [n=58 850]</b>	<b>Apgar score</b>	<b>OR<sub>adj</sub></b>	<b>95% CI</b>	<b>p-value</b>
Number of prenatal visits <7	Both <7	<b>2.378</b>	<b>1.898-2.978</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	1 <sup>st</sup> <7	<b>1.767</b>	<b>1.489-2.097</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	2 <sup>nd</sup> <7	<b>1.517</b>	<b>1.294-1.780</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Gestational age <32 weeks	Both <7	<b>30.772</b>	<b>21.901-43.236</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	1 <sup>st</sup> <7	<b>10.657</b>	<b>8.438-13.460</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	2 <sup>nd</sup> <7	<b>8.029</b>	<b>6.465-9.972</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Gestational age 32-36 weeks	Both <7	<b>2.453</b>	<b>1.709-3.521</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	1 <sup>st</sup> <7	<b>2.134</b>	<b>1.717-2.653</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	2 <sup>nd</sup> <7	<b>2.006</b>	<b>1.656-2.431</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Intrapartum cesarean	Both <7	<b>1.266</b>	<b>1.012-1.584</b>	<b>0.0393</b>
	1 <sup>st</sup> <7	0.954	0.803-1.133	0.5918
	2 <sup>nd</sup> <7	<b>1.249</b>	<b>1.060-1.471</b>	<b>0.0079</b>
Cesarean for the 2 <sup>nd</sup> twin	Both <7	1.977	0.472-8.287	0.3510
	1 <sup>st</sup> <7	1.115	0.272-4.565	0.8798
	2 <sup>nd</sup> <7	<b>16.270</b>	<b>10.409-25.432</b>	<b>&lt;0.0001</b>
Vaginal birth for both	Both <7	<b>3.440</b>	<b>2.488-4.754</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	1 <sup>st</sup> <7	<b>1.631</b>	<b>1.190-2.235</b>	<b>0.0023</b>
	2 <sup>nd</sup> <7	<b>2.518</b>	<b>1.915-3.312</b>	<b>&lt;0.0001</b>

Predictors entering the models: maternal age, schooling, marital status, parity, number of previous Cesaran sections, number of prenatal visits, place of birth, gestational age at birth, onset of labor, mode of delivery, ethnicity, and HDI.

## 5. DISCUSSÃO GERAL

### **Prevalência e fatores de risco para gestação gemelar**

A gestação gemelar é condição pouco frequente, ocorrendo em apenas 2-4% das gestações e, apesar de rara, vem sofrendo um aumento nos últimos anos às custas da utilização de técnicas de reprodução assistida (TRA), principalmente em países com IDH alto e médio (2,3,4,48). Não realizamos análises seriadas da população, porém encontramos uma prevalência semelhante ao que já foi citado na literatura. Na análise do WHOMCS, considerando-se uma população de 312.867 mulheres de 29 países distribuídos na África, Ásia e América Latina, a prevalência da gestação gemelar foi de 1,5%. Na análise do SINASC, considerando 11.551.707 gestações no Brasil, a prevalência da gestação gemelar foi de 1,12%, e das gestações triplas ou de maior ordem 0,02%. Poucos estudos propuseram-se a avaliar a prevalência da gestação gemelar no Brasil, mas comparando-se com as taxas mundiais de gemelares, o Brasil tem uma prevalência conforme o esperado. Estudos brasileiros com populações pequenas e considerando somente instituições de saúde ou cidades, mostram uma prevalência que variou de 0,9% a 2,4% (17-20), sendo a maior prevalência observada em um hospital privado que atende uma população privilegiada socialmente, no qual as mulheres apresentaram maior idade média e a probabilidade de realização de procedimentos de fertilização assistida (18).

Nas demais análises realizadas (RNVMG e EMIP), a prevalência de gestação gemelar foi maior do que a observada na população brasileira em geral.

Para a RVMMG foram incluídas 8.253 mulheres que apresentaram algum tipo de complicação materna (CPAV, NMM e MM), encontrando-se uma prevalência de 3,23% de gestações gemelares; para o EMIP que considerou apenas os nascimentos prematuros a prevalência dessa condição foi de 8,4%. Essas prevalências não são comparáveis com dados da literatura e obviamente não caracterizam a população brasileira, mas indiretamente reforçam a associação da gestação gemelar com a morbidade materna grave e prematuridade (4,32,40).

Diversas condições sociodemográficas e obstétricas associadas à gestação gemelar foram observadas nas análises realizadas. Sua importância baseia-se na identificação, vigilância e atuação em grupos de maior risco. A idade materna avançada foi uma condição importante não somente para a gestação gemelar isoladamente, como também para a ocorrência de nascimento pré-termo entre os gemelares. Na análise do WHOMCS, a razão de prevalência para mulheres com 35 anos ou mais foi de 2,46, e nesse mesmo estudo a idade materna aparece como fator independentemente associado ao RMG, fato já observado também em estudos anteriores (6,8,63). A raça negra assim como a multiparidade são fatores de risco sabidamente associados à maior prevalência de gestação gemelar e foram identificadas tanto na análise do WHOMCS quanto na do SINASC (6,8).

Outra condição importante é a utilização de técnicas de reprodução assistida (TRA). Estima-se que 18% das gestações gemelares são decorrentes desse procedimento, mas infelizmente essa informação não foi disponível para avaliação nas análises. Porém os resultados do SINASC permitem identificar indiretamente a associação da gestação gemelar com esse tipo de procedimento



(5). Nessa análise, a gestação gemelar foi mais prevalente em estados com melhor IDH, apesar de a literatura citar pior condição socioeconômica como fator de risco para a ocorrência de gestação gemelar. Devemos lembrar que as técnicas de fertilização *in vitro* no Brasil são de alto custo e as clínicas de reprodução assistida estão mais distribuídas nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, e dessa forma mulheres inférteis têm maior acesso seja ao tratamento privado ou público nessas regiões (2,18,75). Novos estudos populacionais visando a identificação da prevalência da gestação gemelar associada às TRA no Brasil devem ser estimulados.

Uma condição obstétrica avaliada em quase todas as análises foi o pré-natal. A gestação gemelar, como condição de alto risco, requer um pré-natal adequado para que os resultados maternos e perinatais sejam os melhores possíveis. Idealmente deveríamos avaliar o pré-natal não somente considerando o número de consultas, mas também como elas foram distribuídas no decorrer da gestação e seu conteúdo (4,33). Os achados do EMIP sugerem a associação da prematuridade com pré-natal inadequado. No artigo que descreve os resultados principais do EMIP, refere-se um risco quase 3 vezes e meio maior de prematuridade. Apesar disso, comparativamente com a gestação simples, a gestação gemelar apresentou uma maior porcentagem de mulheres realizando mais de 6 consultas de pré-natal (39). No SINASC a maioria das mulheres realizou adequadamente o pré-natal que, quando inadequado, mostrou-se como fator independente associado ao pior resultado perinatal.

### **Parto na gestação gemelar**

No passado muito se discutiu sobre a melhor via de parto na gestação gemelar, principalmente para o segundo gemelar que parecia apresentar piores

resultados quando a via de parto era vaginal (49,76). Porém atualmente estudos multicêntricos forneceram evidências fortes de que o parto vaginal é considerado seguro quando o primeiro gemelar está em apresentação cefálica (77,78). Apesar disso a cesárea ainda é a principal via de parto utilizada para a gestação gemelar, e na literatura sua prevalência varia de 34-82% (32,50,51,79,80). Assim como o parto vaginal, a indução de parto também tem se mostrado segura, mas sua prevalência ainda é muito baixa (81). No banco de dados do estudo WHOMCS, a cesárea eletiva foi 2 vezes mais frequente na gestação gemelar e a indução foi realizada 1,5 vezes mais na gestação simples. No SINASC somente 11,02% das gestações gemelares foram induzidas.

No estudo WHOMCS a cesárea foi realizada em 50,3% das gestações gemelares (2,5 vezes mais que nas gestações simples), no estudo EMIP, apesar de aproximadamente 45% das gestações gemelares apresentarem trabalho de parto espontâneo, 74,4% tiveram cesárea como via de parto, já no estudo da RNVMMG a cesárea foi realizada em 89,8%, e no SINASC, em 80,91% das gestações múltiplas. Nota-se que a prevalência de parto cesárea em gemelares no Brasil foi elevada, independentemente da amostra populacional avaliada. Podemos argumentar que a alta taxa de cesárea no entre gemelares da RNVMMG esteja relacionada à população estudada de mulheres com algum tipo de complicação grave que levaria à realização de parto terapêutico por causa materna; apesar desse fato ser verdadeiro, os dados do banco populacional do SINASC apresentam também altas taxas de cesárea envolvendo majoritariamente gestações de mais baixo risco.

A OMS recomenda que as taxas de cesárea não ultrapassem 10-15% do total de partos, já que taxas maiores do que essas não se associam à redução

da mortalidade materna ou neonatal, ao contrário, podem associar-se a piores resultados maternos como observado na análise multivariada do WHOMCS, no qual a cesárea aparece como fator independentemente associado ao NMM e MM, aumentando em quase duas vezes o risco de desenvolver essas condições. Ainda sobre as taxas de cesárea, não podemos deixar de observar que, apesar de não ser objetivo desse estudo, a cesárea foi realizada em 55,36% das gestações simples no Brasil, dado apresentado no SINASC e que tem sido motivo para muitas discussões técnicas, leigas e da mídia (78,82,83).

De todos os bancos analisados, o SINASC foi o que permitiu melhor avaliação da influência da via de parto sobre os resultados perinatais, provavelmente pelo imenso tamanho amostral estudado. A via de parto influenciou no Apgar de 5º minuto, parâmetro utilizado para identificar sofrimento fetal. A cesárea intraparto e o parto combinado (parto vaginal para o primeiro e cesárea para o segundo gemelar), sabidamente associados a piores resultados perinatais, aumentaram o risco de Apgar de 5º minuto < 7 em 1,2 vezes para ambos os gemelares e em 16,2 vezes para o segundo gemelar (78,84). Surpreendentemente o parto vaginal aumentou o risco de Apgar de 5º minuto <7 em 3,4 vezes para ambos os gemelares, mas esse resultado não necessariamente indica que o parto vaginal esteja trazendo piores resultados aos gemelares, até porque não pudemos nessa análise avaliar outras condições como óbito fetal, morte perinatal ou internação em UTI neonatal. Esse achado não foi único: na análise do WHOGS sobre resultados maternos e perinatais da gestação gemelar, que avaliou 6.476 gestações gemelares, a cesárea realizada em condições seguras e com indicação parece atenuar parcialmente o risco de desfechos maternos e perinatais adversos comparados aos partos vaginais (32).

Esses resultados sugerem questionamentos sobre a segurança nos partos gemelares e as demoras no diagnóstico e tratamento de complicações. Esse questionamento se reforça ainda quando observamos nesse mesmo banco de dados alguns detalhes relacionados à apresentação fetal. Observa-se que 6,52% das gestações gemelares com primeiro gemelar em apresentação não cefálica foram induzidas e 10,59% tiveram parto vaginal mesmo com primeiro gemelar em apresentação pélvica ou transversa. Talvez outras variáveis pudessem esclarecer porque o parto vaginal foi realizado nessas condições, mas de qualquer forma devemos considerar a possibilidade de cuidado inadequado, considerando-se as condutas baseadas em evidência científica, e a importância de estudos posteriores para conhecimento de protocolos de conduta na gestação gemelar para as diversas regiões do Brasil.

### **Morbidade materna grave associada à gestação gemelar**

A gestação gemelar é condição associada a diversas complicações maternas: anemia, hiperêmese gravídica, infecção de trato urinário, diabetes gestacional, tromboembolismo pulmonar, pré-eclâmpsia principalmente de início precoce, HELLP síndrome, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, hemorragia pós-parto, entre outras; além de sua associação com a morte materna (2,9,31,48). As análises do WHOMCS e RNVMMG propuseram-se a avaliar a MMG na gestação gemelar e identificaram a associação com essas condições.

Essas análises ganham importância pela utilização dos critérios diagnósticos propostos pela OMS em 2009, até então não utilizados em estudos multicêntricos. O estudo multicêntrico prévio da OMS, o WHOGS, utilizou os

critérios diagnósticos pragmáticos; nesse estudo o RMG foi identificado pela presença das seguintes condições: eclâmpsia, transfusão de hemoderivados, admissão em UTI e histerectomia; nessa análise observou-se que a gestação gemelar aumentou em quase 2 vezes o risco de ocorrência de alguma dessas condições, e a MM ocorreu em 0,3% das gestações gemelares, enquanto nas gestações simples essa prevalência foi de 0,1% (32). Resultado semelhante foi encontrado na análise do WHOMCS, em que a gestação gemelar aumentou em 2 vezes o risco de ocorrência das CPAV, em 3 vezes de NMM e em quase 3 vezes e meia de MM. Na análise da RNVMMG os resultados sugerem a associação da gestação gemelar com MMG, apesar de não serem estatisticamente significativos devido ao relativo pequeno número de casos analisados.

Ainda em relação à prevalência do RMG, no estudo do WHOMCS realizou-se sua correlação com o IDH dos países avaliados e notaram-se duas situações: independente do IDH, a gestação gemelar sempre apresenta piores resultados maternos quando comparada com a gestação simples; e o RMG e em especial a MM, foram mais frequentes em países com menor IDH. Esses resultados não são comparáveis a outros estudos publicados na literatura, mas sabendo-se que na classificação do IDH consideram-se três dimensões básicas para seu cálculo (renda, educação e saúde), países com menor IDH também geralmente têm piores condições de saúde e, conseqüentemente, maiores taxas de mortalidade e menor expectativa de vida. Toda essa discussão sugere que o IDH seja uma condição melhor avaliada em estudos populacionais, os resultados podem ser surpreendentes e são importantes para determinar ações de políticas em saúde e identificação de populações vulneráveis (85).

Nessas análises avaliaram-se os indicadores de saúde recomendados pela OMS e os resultados indicam pior desempenho da gestação gemelar. Observou-se através do *PLTC Ratio*, *MNM Ratio* e *SMOR Ratio*, que avaliam a prevalência dessas condições por 1000 nascidos vivos, uma maior prevalência de CPAV, NMM e RMG nas gestações gemelares em comparação com as simples; através do *Mortality index*, também uma pior qualidade de cuidados obstétricos para os casos graves na gestação gemelar; através do IH-MMR, maior prevalência de mortes em ambiente hospitalar nos primeiros 7 dias pós parto nas gestações gemelares; e através dos marcadores de performance de cuidados, MSS e MSI, maior número de marcadores de gravidade para os casos de RMG nas gestações gemelares e maior probabilidade de morte dentre os casos de RMG também nesse grupo (52,58). Esses resultados reforçam que a gestação gemelar é condição de alto risco materno, sendo considerada um preditor de morte materna que requer cuidados especiais.

Nesses dois bancos avaliaram-se também os critérios diagnósticos utilizados na identificação dos casos de CPAV e NMM. Dentre as CPAV, a hemorragia pós-parto e a hipertensão crônica grave apareceram como condições associadas ao RMG. A hemorragia pós-parto associa-se ao RMG aumentando o risco de transfusão sanguínea e retorno à sala cirúrgica, ocorrendo 2-4 vezes mais na gestação gemelar em comparação com a simples devido à atonia uterina por hiperdistensão das fibras uterinas (2,3,48,86). A hipertensão crônica é pouco considerada como fator de risco na gestação gemelar, maior destaque se dá à eclâmpsia e pré-eclâmpsia que, quando superajuntada à hipertensão crônica, aumenta o risco de admissão em hospital, parto pré-termo, cesárea e morte, porém ela aparece nas duas análises como

critério associado ao RMG e deve ser considerada condição de pior prognóstico materno (2,3,10).

Em relação aos critérios de NMM, no WHOMCS avaliaram-se ainda os critérios de disfunção orgânica, e a gestação gemelar associou-se 3 vezes mais a qualquer disfunção de órgãos, com destaque para disfunção renal (PR 4,96 IC95% 2,49-3,96), disfunção respiratória (PR 4,20 IC95% 2,89-6,11), distúrbio de coagulação (PR 3,87 IC95% 2,70-5,54), disfunção hepática (PR 3,46 IC95% 2,20-5,46), disfunção cardiovascular (PR 3,35 IC95% 2,36-4,76), disfunção neurológica (PR 2,57 IC95% 1,33-4,98) e histerectomia (PR 2,39 IC95% 1,32-4,31). São condições associadas à gestação gemelar já reconhecidas na literatura: infarto do miocárdio, falência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, edema pulmonar, pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto, histerectomia, transfusão sanguínea e admissão em UTI (3,32). Nota-se que muitas dessas condições referem-se a critérios de manejo de NMM, que foi o critério diagnóstico mais utilizado na identificação dos casos de NMM na análise da RNVMMG; esse resultado mostra que a gestação gemelar requer atenção pela maior necessidade de procedimentos como transfusão sanguínea, histerectomia, internação em UTI, necessidade de reabordagem cirúrgica; idealmente a gestação gemelar deveria ser encaminhada para centros de referência em alto risco com condições de oferecer um parto e pós-parto seguros (3,32,63).

Para finalizar essa abordagem sobre RMG, a análise multivariada do WHOMCS identificou as seguintes condições independentemente associadas ao NMM e MM: eclâmpsia, hemorragia pós-parto, anemia grave, rotura uterina, pré-eclâmpsia, sepse, doença cardíaca, placenta prévia, embolismo pulmonar, doença hepática, descolamento prematuro de placenta, cesárea prévia, placenta

acreta, idade materna avançada, outras hemorragias obstétricas e hipertensão crônica. A gestação gemelar não aparece como fator independentemente associado ao RMG, e esse resultado sugere que a gestação gemelar associa-se ao RMG na dependência das diversas complicações maternas a ela associadas. Nesse mesmo banco, a análise multivariada identificou ao RMG como fator independentemente associado a resultados perinatais adversos, aumentando em 2 vezes o risco de complicações agudas (Apgar de 5º minuto <7 ou morte perinatal ou admissão em UTI) e em 1,4 vezes o risco de outras complicações adversas.

### **Resultados perinatais associados à gestação gemelar**

A gestação gemelar é condição obstétrica que leva a piores resultados perinatais. Dentre estas complicações incluem-se: trabalho de parto pré-termo, rotura prematura de membranas, inserção velamentosa do cordão, RCF de ambos os fetos ou seletiva, óbito fetal, distócias de parto, mortalidade neonatal e perinatal, porém as condições com maior prevalência são a prematuridade e o baixo peso ao nascimento (BPN), complicações diretamente associadas à morte perinatal (2,5,31,48,87,88). Na análise do WHOMCS a gestação gemelar foi identificada como fator independentemente associado à ocorrência de resultados perinatais adversos (Apgar de 5º minuto <7, morte perinatal, admissão em UTI neonatal e pequeno para idade gestacional), aumentando o risco em 1,5 vezes para ocorrência de condições agudas e 2 vezes de qualquer condição.

A prematuridade ocorre em 18-63% das gestações gemelares, um risco 5-10 vezes maior quando comparada à gestação simples. Destaca-se ainda os



nascimentos abaixo de 34 semanas, cuja prevalência varia de 6-15% nessa população, e tem sua importância ao aumentar ainda mais o risco de morte neonatal e perinatal, principalmente por complicações respiratórias (1,2,3,32-34,39,88-90). As análises do WHOMCS e do SINASC permitem uma visão geral da prevalência da gestação gemelar, porque os outros bancos utilizam populações de estudo específicas; no WHOMCS, o nascimento prematuro foi 6,5 vezes mais frequente antes de 34 semanas e 5,5 vezes entre 34 e 36 semanas na gestação gemelar, enquanto no SINASC a prevalência da prematuridade nos gemelares foi de 53,57% (10,19% abaixo de 32 semanas); ambas as análises apresentam resultados correspondentes ao que foi referido na literatura, e apesar de a prevalência ser proporcionalmente maior na análise do SINASC, estima-se que no Brasil o risco de parto prematuro é 5 vezes maior na gestação gemelar (37). Já na RNVMMG a prevalência da prematuridade na gestação gemelar foi de 69,1% (27,9% abaixo de 34 semanas), o que representa um risco 1,5 vezes de parto antes de 34 semanas e 2 vezes de parto entre 34 e 36 semanas. Tal prevalência acima do esperado justifica-se pela população estudada de mulheres com algum tipo de complicação grave e conseqüentemente maior necessidade de parto prematuro terapêutico (31,32,91). Na análise do EMIP, por sua vez, utilizando um banco de dados específico para prematuros, onde os nascimentos abaixo de 36 semanas podem ser melhor avaliados, observou-se um risco 1,2 vezes maior de nascimento antes de 32 semanas e entre 32 e 34 semanas quando comparados aos partos entre 34 e 37 semanas.

As principais causas da prematuridade são trabalho de parto pré-termo, rotura prematura de membranas e nascimento pré-termo terapêutico por

complicação materna e fetal, e é justamente nessa ordem de frequência que elas aparecem na análise do EMIP, que avalia as causas de nascimento prematuro para cada tipo de corionicidade (40). Observa-se que 42,3% dos gemelares monocoriônicos e 48,8% dos dicoriônicos evoluem para trabalho de parto pré-termo, 28,5% dos monocoriônicos e 26,3% dos dicoriônicos apresentaram rotura prematura de membrana, e 29,3% dos monocoriônicos e 24,7% dos dicoriônicos evoluíram para parto terapêutico. O risco de parto terapêutico é 20 vezes maior na gestação gemelar, e isso se confirma quando as gestações monocoriônicas apresentam a maior prevalência de parto terapêutico por causa fetal. Esse resultado reforça a importância do conhecimento sobre a corionicidade para os resultados fetais, as gestações monocoriônicas associam-se a piores resultados perinatais, com um aumento de 3-10 vezes no risco de mortalidade e morbidade perinatal (6,10,13,31,32,87,90,92,93).

Outra condição analisada somente no banco de dados do EMIP foi o tratamento realizado para o trabalho de parto pré-termo e rotura prematura de membranas que antecederam o parto pré-termo. Observou-se uma maior utilização de drogas tocolíticas para a gestação gemelar comparativamente à gestação simples, com preferência ao uso de bloqueadores de canal de cálcio e beta-agonistas; essa escolha é baseada nas evidências de segurança e melhor resposta dos bloqueadores de canal de cálcio e dos bloqueadores competitivos dos receptores de ocitocina como o atosiban (94,95). Os antibióticos foram mais utilizados na gestação simples, mas esse fato se deve a uma maior prevalência de rotura prematura de membranas nessa população. O corticóide antenatal foi utilizado praticamente na mesma frequência nos casos de gestação gemelares e simples (32,4% e 37,3%, respectivamente). Apesar de ter sua utilização bem

definida em protocolos e corresponder a uma importante intervenção na redução da morbidade e mortalidade de recém-nascidos pré-termo, seu uso ainda está abaixo do recomendado. Estudos prévios descrevem que muitas vezes o corticoide é utilizado em idades gestacionais em que seu benefício é controverso com taxas de utilização que variam de 16-91% (96,97,98).

O BPN ocorre em 15-26% das gestações gemelares, um risco 3-9 vezes maior que na gestação simples, e relaciona-se diretamente à corionicidade porque dentre suas causas a competição por nutrientes é fator importante, assim como o sofrimento fetal (10,31,32,92,99,100). A avaliação do peso fetal foi realizada de maneira diferente nas análises; na RNVMMG, no EMIP e no SINASC o peso fetal foi avaliado através da variável peso ao nascimento (categorizada em <2500g e ≥2500g), enquanto no WHOMCS, também foi utilizada a adequação de peso para a idade gestacional, baseada na curva de crescimento de Fenton. A importância dessa avaliação se deve ao fato de que recém-nascidos pequenos para idade gestacional têm maiores chances de evoluir para morte perinatal, paralisia cerebral e efeitos adverso na vida adulta (41,101). Idealmente o peso ao nascimento deveria ser avaliado dessa forma, principalmente quando a população estudada apresenta altas taxas de prematuridade (41). Observou-se que o BPN esteve associado à gestação gemelar em todas as análises; o banco de dados do SINASC foi o que apresentou a maior prevalência de BPN, quase 18 vezes mais para o primeiro e 20 vezes mais para o segundo gemelar quando comparados aos recém-nascidos de gestações simples; no WHOMCS o BPN ocorreu 5 vezes mais para o primeiro e quase 6 vezes para o segundo gemelar, enquanto os pequenos para a idade gestacional foram 2 vezes mais frequente para os gemelares; na RNVMMG e no

EMIP o risco de BPN variou de 1,2 até 2 vezes mais nos gemelares. A alta prevalência do BPN na população gemelar brasileira sugere que intervenções devam ser aplicadas com o intuito de determinar causas e fatores de risco para essa condição, e que talvez nossa população poderia ser avaliada com curvas de crescimento específicas. Esse é um assunto que vem ganhando importância, principalmente após as primeiras publicações do estudo do *The International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21<sup>st</sup> Century*, um estudo multicêntrico aplicado em centros de pesquisa de diferentes países, cujo objetivo foi investigar fatores que influenciam o crescimento fetal (102). Outro estudo internacional similar, coordenado pela OMS, identificou, além de condições como sexo fetal, paridade, idade materna e altura materna, a etnia como condição que modifica o peso ao nascimento (103).

Dentre os demais resultados perinatais adversos que foram encontrados nos bancos de dados podem-se incluir: malformação congênita, Apgar de 5º minuto <7, óbito fetal, morte neonatal precoce e tardia, admissão em UTI neonatal, hemorragia cerebral e enterocolite necrotizante, condições sabidamente associadas à gestação gemelar (10,32,48,91,92,99). Todos os resultados apresentaram pior resultado para o segundo gemelar, inclusive o NMN que mostrou-se 1,3 vezes mais prevalente quando comparado aos recém-nascidos de gestações simples, o Apgar de 5º minuto chegou a ser 1,3 vezes mais frequente para o segundo gemelar e o óbito fetal foi quase 2 vezes mais prevalente em comparação ao primeiro gemelar; confirmando-se assim o que se tem descrito na literatura sobre o maior risco para o segundo gemelar, principalmente associado ao parto, e sugerindo que existe maior risco de morte

para o segundo gemelar quando ocorre algum tipo de complicação perinatal (48,75,92,104).

A morte é o evento de maior gravidade; a morte perinatal ocorre 4 vezes mais frequentemente nas gestações gemelares que na simples (31,32,105). Porém nas análises é a morte neonatal precoce que ganha destaque ao ser 4 vezes mais prevalente no primeiro gemelar e 6 vezes mais prevalente no segundo gemelar em comparação à gestação simples, enquanto a morte perinatal ocorreu 2,5 vezes mais no primeiro gemelar e 3,5 vezes para o segundo gemelar, também em comparação à gestação simples. A morte perinatal precoce reflete as condições socioeconômicas e de saúde da gestante e inadequada assistência pré-natal, do parto e do recém-nascido e, assim como a morte perinatal, associa-se à prematuridade, RCF, Apgar <7, BPN, intercorrências na gestação e problemas no parto, todas condições também associadas à gestação gemelar. Assim como discutido na sessão “Parto na gestação gemelar”, aqui novamente surge o questionamento sobre a qualidade de atendimento das gestantes de gemelares e a segurança do parto, dessa vez considerando-se as altas taxas de mortalidade neonatal precoce dentre os gemelares no banco de dados do WHOMCS (106,107).

### **Particularidades da análise estatística das gestações gemelares**

Antes de concluir essa tese, alguns comentários sobre a abordagem estatística da gestação gemelar não podem deixar de ser realizados. Pouco se tem discutido sobre esse assunto e as análises são realizadas de forma heterogênea. Estudos que usam população mista de gestações simples e gemelares muitas vezes esbarram em dificuldades na determinação da amostra. Esforços devem

ser dedicados para que uma padronização da abordagem analítica da gestação gemelar seja obtida.

A primeira consideração a ser feita é em relação aos instrumentos de coleta de dados. Eles abordam a gestação gemelar, mas muitos dados ficam deficientes ou incompletos, especialmente para o segundo gemelar que muitas vezes tem seus dados preenchidos em campo aberto. A corionicidade é facilmente avaliada clinicamente, mas assim como as técnicas de reprodução assistida que poderiam ser questionadas em estudos que realizam entrevista com a mulher, são variáveis pouco avaliadas e que seriam de grande importância, especialmente para os resultados perinatais. Entende-se, entretanto, que quanto mais complexo é o instrumento de coleta, mais erros e falta de informação podem acontecer no preenchimento e na digitação dos dados.

A primeira dificuldade quando se considera a gestação gemelar refere-se à própria raridade da condição, dessa forma muitos estudos geram resultados sem significância estatística. Nas análises realizadas esse fato foi identificado; o banco do WHOMCS e do SINASC apresentaram dados consistentes e significativos pelo grande tamanho da amostra avaliada. Isso não significa que os achados dos bancos da RNVMM e EMIP não tenham importância, mas diversas condições mostraram associação à gestação gemelar, mas sem significância estatística. Nesse ponto a utilização de grandes bancos e estudos multicêntricos deve ser estimulada para a avaliação de condições raras como a gestação gemelar. Esses bancos existem e muitas vezes são de uso público, como o SINASC, os dados estão disponíveis, mas acabam sendo subutilizados.

Abordando mais especificamente a análise estatística, a identificação da população de estudo pode se tornar um empecilho na avaliação da gestação gemelar, considerando-se que em estudos em que a mulher/gestação é o foco, o número de nascidos vivos de gestações gemelares nem sempre é claro, assim como em estudos em que o foco é o recém-nascido, muitas vezes o número de mulheres/gestações não está explícito. Ambas as condições ocorreram nas análises dos bancos; no WHOMCS, o número de nascidos vivos gemelares não estava claro e também não corresponde simplesmente ao dobro do número de gestações, porque deve-se obviamente considerar os nascimentos triplos ou de ordem maior e os óbitos fetais. Nesse caso realizou-se uma estimativa do número de nascidos vivos. O número de nascidos vivos é importante para o cálculo dos indicadores de saúde, que poderiam ter fórmulas específicas para os casos de gemelares, situação ainda não discutida na literatura. No banco de dados do SINASC, o número de nascidos vivos era conhecido, porém o número de gestações teve que ser calculado porque existiam para uma mesma mulher mais de um recém-nascido, e esse cálculo não é automático, já que foram também identificadas gestações triplas e de ordem maior, dessa forma as gestações foram identificadas através da data de nascimento da mulher, das crianças e do número da DNV, utilizando procedimentos de *record linkage*.

O peso fetal também foi uma condição avaliada de forma especial na análise do WHOMCS, como já comentado anteriormente. A utilização de curvas específicas para os fetos e recém-nascidos gemelares seria o ideal, porém a utilização de outras curvas que representem as características da população analisada também é possível e por isso optou-se pela curva de Fenton em consideração à alta prevalência de prematuridade dentre os gemelares. Não

existia no banco de dados a variável adequação do peso à idade gestacional, e foi então realizada a identificação do número de recém-nascidos para cada idade gestacional e então cada indivíduo foi colocado nos gráficos de crescimento para identificar a condição pequeno para idade gestacional. Logicamente outras curvas podem ser utilizadas e devem ser consideradas, mas sempre tentando englobar as condições associadas à gestação gemelar.

Algumas variáveis foram criadas nas análises dos resultados perinatais, como o *near miss* neonatal, variáveis combinadas, ainda não descritas na literatura, que permitem identificar o sofrimento fetal quando condições isoladas não caracterizam pior resultado perinatal. Incluem por exemplo o Adverse Perinatal Outcome (APO: Apgar de 5º minuto <7 ou morte perinatal ou admissão em UTI /peso ao nascer <2500g) e *Acute Adverse Perinatal Outcome* (AcAPO: Apgar de 5º minuto <7 ou morte perinatal ou admissão em UTI). Na análise do WHOMCS a APO foi 2 vezes mais frequente para os gemelares em comparação à gestação simples e a AcAPO foi 3 vezes mais frequente para o primeiro gemelar e quase 4 vezes mais frequente para o segundo em comparação à gestação simples. Nessa análise as demais variáveis foram significativas; mas na análise da RNVMMG um dos únicos resultados perinatais significativos com prevalência 1,5 vezes maior para o primeiro e quase 2 vezes maior para o segundo gemelar em comparação às gestações simples. Esses resultados indicam a importância dessas variáveis combinadas na avaliação de condições pouco frequentes, especialmente em populações pequenas. Na análise do WHO ainda se identificaram como fatores independentemente associados aos AcAPO e aos APO, o RMG e a gestação gemelar.



Outra situação em que esbarramos na análise da gestação gemelar foi a análise múltipla do banco de dados do SINASC, que avaliou fatores independente associados ao Apgar de 5º minuto menor que 7 em recém-nascidos de gestações gemelares. Isso implicou três situações que poderiam ocorrer: ambos os gemelares com Apgar de 5º minuto <7, só o primeiro gemelar com Apgar de 5º minuto <7, e só o segundo gemelar com Apgar de 5º minuto <7; a caracterização desses grupos era essencial para identificar se realmente o segundo gemelar apresenta maior chance de sofrimento fetal como as demais análises mostraram. De forma inédita, optou-se pela criação de três grupos (Ambos <7, 1º <7 e 2º <7), análise univariada de cada grupo com a identificação da prevalência para cada variável de controle e posterior análise multivariada.

Todas essas abordagens analíticas contribuíram para a resolução de algumas situações que surgiram nas análises dessa condição especial que é a gestação gemelar que nunca deixará de ser um desafio para os pesquisadores.

## 6. CONCLUSÕES

**OBJETIVO 1:** Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre gestação gemelar e suas consequências para a mulher e para os recém-nascidos, considerando os marcadores de saúde de *near miss materno* e *near miss neonatal*.

A gestação gemelar é condição rara que apresenta diversas particularidades e dificuldades, não apenas com relação ao manejo clínico, como também em relação à abordagem científica, tornando-a um desafio tanto aos clínicos obstetras como aos pesquisadores. Em comparação à gestação simples, apresenta-se associada a uma série de complicações maternas, inclusive à morbidade materna grave e *near miss* materno, e também à mortalidade e morbidade perinatal, com ainda piores resultados para o segundo gemelar, possivelmente devido ao parto, suas condições de segurança e identificação de grupos de risco.

**OBJETIVO 2:** Avaliar a ocorrência e características das complicações maternas associadas às gestações gemelares no estudo internacional *WHO Multicountry Survey on Maternal e Neonatal Health* (WHOMCS).

A gestação gemelar deve ser considerada condição de alto risco materno por apresentar elevada prevalência de CPAV e de NMM, além disso apresenta maior chance de ocorrência de MM quando evolui com algum tipo de complicação grave, de acordo com os dados do *WHO Multicountry Survey on Maternal and Neonatal Health*. Os indicadores de saúde recomendados pela OMS indicam pior desempenho, pior qualidade de cuidados obstétricos, maior ocorrência de morte em ambiente hospitalar nos primeiros 7 dias pós-parto para os casos de

gestação gemelar com complicações maternas graves. A hemorragia pós-parto é condição associada às CPAV. Apesar de existirem diversos protocolos de manejo, é condição de difícil diagnóstico porque a determinação da perda sanguínea no parto é subjetiva. A hipertensão crônica deve ser considerada como sinal de alerta pois, apesar de pouco valorizada como condição de gravidade, mostrou-se mais importante do que a pré-eclâmpsia e eclâmpsia para a gestação gemelar. A gestação gemelar esteve ainda associada a diversas disfunções orgânicas, o que justifica, apesar de não se mostrar como condição independentemente associada ao RMG, os resultados maternos mais graves do que nas gestações simples.

**OBJETIVO 3:** Avaliar a ocorrência de resultados perinatais adversos associados à morbidade materna e gestações gemelares no estudo internacional WHOMCS; comparar os resultados perinatais do primeiro gemelar com os recém-nascidos de gestação simples, do segundo gemelar com os recém-nascidos de gestação simples e do segundo com o primeiro gemelar.

Na mesma população analisada do WHOMCS, a gestação gemelar apresentou piores resultados perinatais, principalmente para o segundo gemelar. A prematuridade, especialmente a prematuridade precoce e o baixo peso ao nascimento tiveram destaque, porém o Apgar de 5º minuto <7, a admissão em UTI neonatal, pequenos para idade gestacional, o óbito fetal, a morte neonatal e perinatal foram também complicações mais prevalentes entre os gemelares, especialmente para os segundos gemelares. Esses piores resultados para o segundo gemelar têm relação direta com o que está expresso em duas variáveis compostas (APO e AcAPO), desenvolvidas para esta análise, que identificaram piores resultados perinatais globais, incluindo as condições agudas, para a gestação gemelar. Tais resultados reforçam o questionamento sobre a

segurança dos partos nas gestações gemelares. Nessa análise, além da gestação gemelar, também as CPAV, NMM e MM aparecem como fatores independentemente associados a piores resultados neonatais.

**OBJETIVO 4:** Avaliar a associação de complicações maternas graves (CPAV, NMM e MM) e suas características com a gestação gemelar, e seus respectivos resultados perinatais, em comparação com a gestação única no estudo brasileiro da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave.

No estudo da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave, com uma amostra menor e considerando apenas mulheres que apresentaram alguma condição grave, a gestação gemelar mostrou uma associação com o RMG. Nessa análise os critérios de manejo foram mais utilizados na identificação dos casos de NMM entre as gestações gemelares, o que representa que esse grupo necessita de mais cuidados em saúde e melhores condições dos locais de atendimento (UTI, anestesista, equipe treinada), não somente para a mulher como também para o recém-nascido, considerando que a prematuridade e o baixo peso ao nascimento aparecem como resultados perinatais associados à gestação gemelar, com piores resultados para o segundo gemelar. Esse foi o único grupo analisado que se associou ao *near miss* neonatal, indicando que o segundo gemelar não apenas tem piores resultados, mas também apresenta maior risco de óbito. Apesar de isoladamente o Apgar de 5º minuto <7 e a morte neonatal não se associarem à gestação gemelar, quando combinados com o BPN em uma variável composta, estiveram associados ao parto gemelar entre mulheres com complicações maternas graves.

**OBJETIVO 5:** Determinar as principais causas de parto pré-termo entre as gestações gemelares e comparar os resultados perinatais das gestações gemelares e simples, entre os nascimentos pré-termo do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil (EMIP).

Quando consideramos apenas os gemelares prematuros incluídos no Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil, o trabalho de parto pré-termo espontâneo foi a principal causa de nascimento pré-termo tanto para as gestações gemelares dicoriônicas como para as monócoriônicas. Entretanto, maiores foram os riscos fetais associados às gestações monócoriônicas que apresentaram o nascimento pré-termo terapêutico por causa fetal mais frequente quando comparado aos demais grupos. O baixo peso ao nascimento e os resultados adversos perinatais (Apgar de 5º minuto < 7 e/ou peso ao nascimento <2500g e/ou morte neonatal) também aparecem nessa análise associados à gestação gemelar, assim como admissão em UTI neonatal, enterocolite necrotizante e hemorragia cerebral; confirmando a forte associação da prematuridade com o baixo peso.

**OBJETIVO 6:** Determinar a prevalência da gestação gemelar no Brasil por regiões, estados e índice de desenvolvimento humano (IDH) no registro de nascimentos do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC); comparar resultados perinatais por tipo de gestação e apresentação do primeiro gemelar.

A prevalência da gestação gemelar no Brasil foi de 1,12% no período de 2011 a 2014. A utilização de um banco de dados populacional a partir de um sistema de registro oficial de nascimentos permitiu a identificação de condições associadas à gestação gemelar de uma forma mais clara e direta, o que outros bancos de dados menores não permitiram. As regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, com maiores IDH, apresentaram maior prevalência de gestações gemelares, possivelmente em associação ao acesso das mulheres a técnicas de reprodução

assistida. A prematuridade e o baixo peso ao nascimento apareceram mais uma vez como as complicações perinatais mais prevalentes na gemelaridade, com destaque nessa análise ao baixo peso ao nascimento que apresentou uma prevalência bastante elevada. Isso remete à sugestão de que curvas de crescimento específicas para gemelares talvez fossem mais indicadas para avaliações populacionais. O Apgar de 5º minuto <7 também foi resultado perinatal adverso identificado, sendo mais frequente nas gestações gemelares que tiveram parto vaginal, cesárea intraparto e cesárea para o segundo gemelar. Consistentemente, o segundo gemelar apresentou piores resultados perinatais, o que pode nortear futuras pesquisas sobre a segurança dos diferentes tipos de parto e quais fatores associados podem resultar em risco para o recém-nascido de gestação gemelar.

## 7. REFERÊNCIAS

71. Collins J. Global epidemiology of multiple birth. *Reprod Biomed Online*. 2007; 15 Suppl 3:45-52.
72. Young BC, Wylie BJ. Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol*. 2012; 36(3):162-8.
73. Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG*. 2004; 111:1294-96.
74. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Multiple pregnancy: The management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. NICE clinical guideline 129. 2011. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg129>
75. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of Twinning in Developed Countries. *Semin Perinatol*. 2012; 36(3):156-61.
76. Hall JG. Twinning. *The Lancet*. 2003; 362(9385):735-43.
77. Smits J, Monden C. Twinning across the Developing World. *PLoS ONE*. 2011; 6(9). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3182188/>.
78. Bortollus R, Parazzini F, Chatenoud L, Benzi G, Bianchi MM, Marini A. The epidemiology of multiple births. *Human Reproduction Update*. 1999; 5(2):179-187.
79. Buhling KJ, Henrich W, Starr E, Lubke M, Bertram S, Siebert G, Dudenhausen JW. Risk of gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 269:33-36.
80. Obiechina NJ, Okolie VE, Eleje GU, Okechukwu ZC, Anemeje AO. Twin versus singleton pregnancies: the incidence, pregnancy complications, and obstetric outcomes in Nigerian tertiary hospital. *Int J Womens Health*. 2011; 3:227-30.
81. Blickstein I. Maternal mortality in twin gestations. *J Reprod Med*. 1997; 42(11):680-4.

82. Cunnigham FG, Haulth JC, Leveno KJ, Glistrap L, Bloom SL, Wenstrom KD. Multifetal Gestation. In: Williams Obstetrics. 22<sup>a</sup>ed. New York: McGraw-Hill Companies. 2005. p. 911-48.
83. Trevett T, Johnson A. Monochorionic Twin Pregnancies. Clin Perinatol. 2005; 32(2):475-94.
84. Ferreira I, Laureano C, Branco M, Nordeste A, Fonseca M, Pinheiro A, Silva MI, Almeida MC. Corionicidade e Complicações perinatias. Acta Med Port. 2005; 18:183-88.
85. Cordero L, Franco A, Joy SD. Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcomes. J Perinatol. 2006; 26:170-75.
86. Oldenburg A, Rode L, Bodker B, Ersbak V, Holmskov A, Jorgensen FS, Larsen H, Lauren L, Mogensen H, Petersen OB, Rasmussen S, Skibsted L, Sperling L, Stornes I, Zingenberg H, Tabor A. Influence of chorionicity on perinatal outcome in a large cohort of Danish twin pregnancies. Ultrassound Obstet Gynecol. 2012; 39:69-74.
87. Beiguelman B, Pinto CF. Perinatal mortality among twins and singletons in a city in southeastern Brazil, 1984-1996. Genet Mol Biol. 2000; 23(1):15-23.
88. Colletto GM, Segre CA, Beiguelman B. Twinning rates in a sample from a Brazilian hospital with a high standard of reproductive care. São Paulo Med J. 2001; 119(6):216-9.
89. Silva CH, Goldani MZ, Silva AA, Bettiol H, Barbieri MA, Rona R. The rise of multiples births in Brazil. Acta Pediatr. 2008; 97:1019-23.
90. Otta E, Fernandes ES, Acquaviva TG, Lucci TK, Kiehl LC, Varella MA, Segal NL, Valentova JV. Twinning and multiple birth rates according to maternal age in the city of São Paulo, Brazil: 2003-2014. Twin Res Hum Genet. 2016; 19(6):679-86.
91. Ribeiro AT, Oliveira MO, Sassi AK, Rodrigues MR, Oliveira MZ, Steinman G, Matte U, Fagundes NJ, Faccini LS. Twin town in South Brazil: a Nazi's experiment or a genetic founder effect? PLoS One. 2011; 6(6):e20328.
92. Ribeiro AT, Paskulin DD, Oliveira M, Oliveira MZ, Longo D, Ramalho V, Prolla PA, Pereira ML, Fagundes NJ, Faccini LS, Matte U. High twinning



- rate in Candido Godói: a new role for p53 in human fertility. *Hum Reprod.* 2012; 27(9):2866-71.
93. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil. 2009. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/indic\\_sociosaude/2009/indicsaude.pdf](http://www.ibge.gov.br/english/estatistica/populacao/indic_sociosaude/2009/indicsaude.pdf).
  94. ACOG Committee Opinion N° 639: The importance of vital records and statistics for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(3):e28-30.
  95. Brolan CE, Gouda HN, AbouZahr C, Lopez AD. Beyond health: five global policy metaphors for civil registration and vital statistics. *Lancet.* 2017; 389(10074):1084-85.
  96. AbouZhar C, Savigny D, Mikkelsen L, Setel PW, Lozano R, Nichols E, Notzon F, Lopez AD. Civil registration and vital statistics: progress in the data revolution for counting and accountability. *Lancet.* 2015; 386(10001):1373-85.
  97. Frias PG, Szarcwald CL, Morais Neto OL, Leal MC, Escalante JJ, Souza Jr PR, Almeida WS, Silva Jr JB. Utilização das informações vitais para a estimação de indicadores de mortalidade no Brasil: da busca ativa de eventos ao desenvolvimento de métodos. *Cad Saude Publica.* 2017; 33(3):e00206015.
  98. Froen. JF, Myhre SL, Frost MJ, Chou D, Mehl G, Say L, Cheng S, Fjeldheim I, Friberg IK, French S, Jani JV, Kaye J, Lewis J, Lunde A, Morkrid K, Nankabiwa L, Stone H, Venkateswaran M, Wojcieszek AM, Temmerman M, Flenady VJ. eRegistries: Electronic registries for maternal and child health. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1):293.
  99. Myhre SL, Kaye J, Bygrave LA, Aanestad M, Ghanem B, Michael P, Froen JF. eRegistries: governance for electronic maternal and child health registries. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1):279.
  100. SINASC - Sistema de Informações de Nascidos Vivos [Internet]. Acessado em fevereiro 2017. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sinasc-sistema-de-informacoes-de-nascidos-vivos>.

101. Rizwan N, Abbasi RM, Mughal R. Maternal morbidity and perinatal outcome with twin pregnancy. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010; 22(2): 105-7.
102. Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, Merialdi M. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One* 2013; 8(8): e70549.
103. World Health Organization. Born to soon: The Global Action Report on Preterm Birth. WHO. Geneva. 2012. Disponível em [http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204\\_borntoosoon-report.pdf](http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf).
104. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371(9606):75-84.
105. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG*. 2005; 112(1):1-3.
106. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010; 88(1):31-8.
107. Tedesco RP, Passini R Jr, Cecatti JG, Camargo RS, Pacagnella RC, Sousa MH. Estimation of preterm birth rate, associated factors and maternal morbidity from demographic and health survey in Brazil. *Matern Child Health J*. 2013; 17(9):1638-47.
108. Gyamfi C, Stone J, Eddleman KA. Maternal complications of multifetal pregnancy. *Clin Perinatol*. 2005; 32:431-42.
109. Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, Haddad SM, Rehder PM, Pacagnella RC, Costa ML, Sousa MH, Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One*. 2014; 9(10):e109069.
110. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorgiou AT, Waller SA, Kramer M, Culhane J, Barros F, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Knight HE, Villar J. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(2):113-8.

111. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*. 2013; 13:59.
112. Odibo AO, Cahill AG, Goetzinger KR, Harper LM, Tuuli MG, Macones GA. Customized growth charts for twins gestations to optimize identification of small-for-gestational age fetuses at risk if intrauterine fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(6):637-42.
113. Santos JP, Pileggi-Castro C, Camelo Jr J, Silva AA, Duran P, Serruya SJ, Cecatti JG. Neonatal near miss: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015; 15:320.
114. Santos JP, Cecatti JG, Serruya SJ, Almeida PV, Duran P, Mucio B, Pileggi-Castro C, PAHO Neonatal Near Miss Working Group. Neonatal Near Miss: the need for standard definition and appropriate criteria and the rationale for a prospective surveillance system. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70(12):820-26.
115. Avenant T. Neonatal near miss: a measure of the quality of obstetric care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009; 23(3):369-74.
116. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Easterling TR, Daling JR. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet Gynecol*. 1995; 85(5):645-50.
117. 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. National Institute of child health and human development network of maternal-fetal medicine units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182(4):938-42.
118. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Clin Obst Gynecol*. 2004; 18(4):557-76.
119. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(1):220-7.
120. Barrett JF. Twin delivery: method, timing and conduct. *Best Pract Clin Obst Gynecol*. 2014; 28:337-38.

121. Liu AL, Yung WK, Yeung HN, Lai SF, Lam MT, Lo TK, Lau WL, Leung WC. Factors influencing the mode of delivery and associated pregnancy outcomes for twins: a retrospective cohort study in a public hospital. *Hong Kong Med J*. 2012; 18(2):99-107.
122. Say L, Souza JP, Pattinson RC, WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss – towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009; 23(3):287-96.
123. Ronsmans C, Filippi V. Reviewing severe maternal morbidity: learning from survivors of the life threatening complications. In: World Health Organization. *Beyond the numbers. Reviewing maternal deaths and complications to make pregnancy safer*. Geneva: WHO. 2004. p.103-16.
124. Mantel GD, Buchmann E, Rees H, Pattinson RC. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for near miss. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105(9):985-90.
125. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case control study. *BMJ*. 2001; 3225:1089-93.
126. Souza JP, Cecatti JG, Faundes A, Morais SS, Villar J, Carroli G, Gulmezoglu M, Wojdyla D, Zavaleta N, Donner A, Velazco A, Bataglia V, Valladares E, Kublickas M, Acosta A, for the World Health Organization 2005 Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group. Maternal near miss and maternal death in the World Health Organization's 2005 global survey on maternal and perinatal health. *Bull World Health Organ*. 2010; 88:113-9.
127. World Health Organization (WHO). Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health. Geneva: World Health Organization, 2011. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502221\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502221_eng.pdf). Acessado em 29/08/2016.
128. Souza JP, Cecatti JG, Haddad SM, Parpinelli MA, Costa ML, Katz L, Say L; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity. The WHO Maternal Near-Miss Approach and the Maternal Severity Index Model

- (MSI): Tools for Assessing the Management of Severe Maternal Morbidity. *PLoS One* 2012; 8(8): e44129.
129. Tunçalp O, Hindin MJ, Souza JP, Chou D, Say L. The prevalence of maternal near miss: a systematic review. *BJOG*. 2012; 119(6):653-61.
  130. Say L, Pattinson RC, Gülmezoglu AM. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss). *Reprod Health*. 2004; 1(1):3.
  131. Souza JP, Cecatti JG, Parpinelli MA, Sousa MH, Lago TG, Pacagnella RC, Camargo RS. Maternal morbidity and near miss in the community: findings from the 2006 Brazilian demographic health survey. *BJOG*. 2010; 117(13):1586-92.
  132. Cecatti JG, Costa ML, Haddad SM, Parpinelli MA, Souza JP, Sousa MH, Surita FG, Pinto e Silva JL, Pacagnella RC, Passini RJ, Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity study group. Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity: a powerful national collaboration generating data on maternal health outcomes and care. *BJOG*. 2016; 123(6):946-53.
  133. Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, Costa MJ, Fawole B, Mugerwa Y, Nafiou I, Neves I, Wolomby-Molondo JJ, Bang HT, Cheang K, Chuyun K, Jayaratne K, Jayathilaka CA, Mazhar SB, Mori R, Mustafa ML, Pathak LR, Perera D, Rathavy T, Recidoro Z, Roy M, Ruyan P, Shrestha N, Taneepanichsku S, Tien NV, Ganchimeg T, Wehbe M, Yadamsuren B, Yan W, Yunis K, Bataglia V, Cecatti JG, Hernandez-Prado B, Nardin JM, Narváez A, Ortiz-Panozo E, Pérez-Cuevas R, Valladares E, Zavaleta N, Armson A, Crowther C, Hogue C, Lindmark G, Mittal S, Pattinson R, Stanton ME, Campodonico L, Cuesta C, Giordano D, Intarut N, Laopaiboon M, Bahl R, Martines J, Mathai M, Merialdi M, Say L. Moving Beyond essential interventions for reducing of maternal mortality the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet*. 2013; 381(9879):1747-55.
  134. De Mucio B, Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Serruya S, Giordano D, Martinez G, Sosa CG, Souza JP, the Latin American Near Miss Group

- (LANe-MG). Maternal near miss and predictive ability of potentially life-threatening conditions at selected maternity hospitals in Latin America. *Reprod Health*. 2016; 13(1):134.
135. Souza JP, Gülmezoglu AM, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z; WHOMCS Research Group. The World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health: study protocol. *BMC Health Serv Res*. 2011; 11:286.
  136. Haddad SM, Cecatti JG, Parpinelli MA, Souza JP, Costa ML, Sousa MH, Surita FG, Pinto E Silva JL, Pacagnella RC, Camargo RS, Bahamondes MV, Zotareli V, Gurgel LT, Say L, Pattinson RC; for the Brazilian Network for the Surveillance of Severe Maternal Morbidity Group. From planning to practice: building the national network for the surveillance of severe maternal morbidity. *BMC Public Health*. 2011; 11(283):1-9.
  137. Passini R Jr, Tedesco RP, Marba ST, Cecatti JG, Guinsburg R, Martinez FE, Nomura ML; Brazilian Network of Studies on Reproductive and Perinatal Health. Brazilian multicenter study on prevalence of preterm birth and associated factors. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010; 10:22.
  138. Shah A, Faundes A, Machoki M, Bataglia V, Amokrane F, Donner A, Mugerwa K, Carroli G, Fawole B, Langer A, Wolomy JJ, Navaraez A, Nafiou I, Kublickas M, Valladares E, Velasco A, Zavaleta N, Neves I, Villar J. Methodological considerations in implementing the WHO Global Survey for monitoring maternal and perinatal health. *Bull World Health Organ*. 2008; 86(2):126-31.
  139. Datasus (Departamento de Informática do SUS) [Internet]. 2015. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/datasus>.
  140. Sistema de Informações de Nascidos Vivos/SINASC. Manual de preenchimento da Declaração de Nascido Vivo. São Paulo. Secretaria Municipal de saúde. 2011. Disponível em: [http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Manual\\_DN\\_02fev2011.pdf](http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Manual_DN_02fev2011.pdf)
  141. Consolidação do Sistema de Informações de Nascidos Vivos-2011. Brasília. Coordenação Geral de Informações e análises Epidemiológicas.

2013. Disponível em:  
[http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/Consolida\\_Sinasc\\_2011.pdf](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/Consolida_Sinasc_2011.pdf)
142. Cramer H. The two-dimensional case. In: *Mathematical Methods of Statistics*. 1<sup>th</sup> ed. Princeton: University Press Princeton. 1946. p. 281-290.
143. Howell DC. Population, Samples, Parameters and Statistics. In *Fundamental Statistics for the Behavioral Sciences*, 8th ed. Belmont: Cengage Learning. 2016.
144. Radar IDHM [Internet]. 2013. Disponível em:  
<http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/radar-idhm/>
145. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida [Internet]. 2015. Disponível em:  
[http://redlara.com/aa\\_portugues/quem\\_somos.asp?categoria=Centros](http://redlara.com/aa_portugues/quem_somos.asp?categoria=Centros)
146. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Birth order, gestational age and risk of delivery related perinatal death in twins: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007; 334(7593):576.
147. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, Gafni A, Joseph KS, Mason D, Ohlsson A, Ross S, Sanchez JJ, Asztalos EV; Twin Birth Study Collaborative Group. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med*. 2013; 369(14):1295-305.
148. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, Souza JP, Taneepanichskul S, Ruyan P, Attygalle DE, Shrestha N, Mori R, Nguyen DH, Hoang TB, Rathavy T, Chuyun K, Cheang K, Festin M, Udomprasertgul V, Germar MJ, Yanqiu G, Roy M, Carroli G, Ba-Thike K, Filatova E, Villar J; World Health Organization Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. *Lancet*. 2010; 375(9713):490-9.
149. Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Cecatti JG, Barrett J, Jayaratne K, Mittal S, Ortiz-Panozo E, Souza JP, Crowther C, Ota E, Mori R; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Mode and timing of twin delivery and perinatal outcomes in low- and

- middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014; 121(1): 89-100.
150. Venditelli F, Riviére O, Crenn HC, Riethmuller D, Schaal JP, Dreyfus M, Perinatal Sentinel Network, AUDIPOG. Is planned cesarean necessary in twin pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90(10):1147-56.
  151. Taylor M, Rebarber A, Saltzman DH, Klauser CK, Roman AS, Fox NS. Induction of labor in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(2):297-301.
  152. World Health Organization, HRP. WHO Statemente on caesarean section rates. Geneva: WHO 2015. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161442/1/WHO\\_RHR\\_15.02\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/161442/1/WHO_RHR_15.02_eng.pdf?ua=1).
  153. Betran AP, Torloni MR, Zhang J, Ye J, Mikolajczyk R, Deneux-Tharaux C, Oladapo OT, Spuza JP, Tunçalp O, Vogel JP, Gülmezoglu AM. What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. *Reprod Health*. 2015; 12(1):57.
  154. Alexander JM, Leveno KJ, Rouse D, Landon MB, Gilbert SA, Spong CY, Varner MW, Caritis SN, Harper M, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Gabbe SG; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). Cesarean delivery for the second twin. *Obstet Gynecol*. 2008; 112(4):748-52.
  155. Relatórios de desenvolvimento humano globais [internet]. 2017. Disponível em: <http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/relatorios-de-desenvolvimento-humano/rdhs-globais.html>.
  156. Rocha Filho EA, Costa ML, Cecatti JG, Parpinelli MA, Haddad SM, Pacagnella RC, Sousa MH, Melo EF Jr, Surita FG, Souza JP; Brazilian Network for Surveillance of Severe Maternal Morbidity Study Group. Severe maternal morbidity and near miss due to postpartum hemorrhage in a national multicenter surveillance study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 128(2);131-6.




157. Qazi G. Obstetric and perinatal outcome of multiple pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011; 21(3):142-5
158. Bangal VB, Patel SM, Khairnar DN. Study of maternal and fetal outcomes in twin gestation at tertiary care teaching hospital. *IJBAR*. 2012; 3(10):758-62.
159. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J. PERISTAT Study Group. Preterm birth an multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG*. 2006; 113(5):528-35.
160. Leal MD, Pereira AP, Pereira MN, Torres JA, Theme M, Domingues RM, Dias MA, Moreira ME, Gama SG. Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reprod Health*. 2016; 13(3):163-74.
161. Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Rouse DJ, Caritis SN, Spong CY, Varner MW, Malone FD, Iams JD, Mercer BM, Thorp JM, Sorokin Y, Carpenter MW, Lo J, Harper M, Eunice Kennedy National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Neonatal outcomes in twin pregnancies delivered moderately preterm, late preterm and term. *Am J Perinatol*. 2010; 27(7):537-42.
162. Assunção RA, Liao AW, Brizot ML, Krebs VL, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(4): 447-51.
163. Burgess J, Unal ER, Nietert PJ, NewmanRB. Risk of late-preterm stillbirth and neonatal morbidity for monochorionic and dichorionic twins. *Am J Obstetr Gynecol*. 2014; 210(6):578.
164. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345:e6226
165. Royal College of Obstetricians & Gynaecologist (RCOG). Tocolysis for Women in Preterm Labour. Green top Guideline N<sup>o</sup> 1b 2011. Disponível em:  
[https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_1b.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_1b.pdf).
166. Goldenberg RL, McClure EM. Appropriate use of antenatal corticosteroids prophylaxis. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(2):285-87.


167. Vogel JP, Souza JP, Gulmezoglu AM, Mori R, Lumbiganon P, Qreshi Z, Carroli G, Laopaiboon M, Fawole B, Ganchimeg T, Zhang J, Torloni MR, Bohren M, Temmerman M, for the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research. Use of antenatal corticosteroids and tocolytics drugs in preterm births in 29 countries: an analysis of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *Lancet*. 2014; 384(9957): 1869-77
168. Souza RT, Cecatti JG, Passini Jr R, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, Rehder PM, Dias TZ, Haddad SM, Pacagnella RC, Costa ML, Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth study group. The Burden of Provider-Initiated Preterm Birth and associated factors: evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148244.
169. Jacquemyn Y, Martens G, Ruysinck G, Michiels I, Van Overmeire B. A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Res*. 2003; 6(1): 7-11.
170. Fonseca CR, Strufaldi MW, Carvalho LR, Puccini RF. Risk factors for low birth weight in Botucatu city, SP state, Brazil: a study conducted in the public health system from 2004 to 2008. *BMC Res Notes*. 2012; 5:60.
171. Wen SW, Tan H, Yang Q, Walker M. Prediction of small for gestational age by logistic regression in twins. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005; 45(5):399-404.
172. The International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21<sup>st</sup> Century - Study Protocol. University Oxford. 2009. Disponível em : <https://www.medscinet.net/intergrowth/patientinfodocs/new%20protocol.pdf>
173. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, Giordano D, Cecatti JG, Abdel Aleem H, Talegawkar SA, Benachi A, Diemert A, Tshetu Kitoto A, Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Tabor A, Kriplani A, Gonzalez Perez R, Hecher K, Hanson MA, Gülmezoglu AM, Platt LD. The World Health Organization Fetal Growth Charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med*. 2017;14(1):e1002220.

174. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monozygotic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 39:500-4.
175. Werder E, Mendola P, Männistö T, O'Loughlin J, Laughon K. Effect of maternal chronic disease on obstetric complications in twin pregnancies in United States cohort. *Fertil Steril.* 2013; 100(1):142-9.
176. Mortalidade [internet]. Disponível em : <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/livroidb/2ed/CapituloC.pdf>
177. Schoeps D, Almeida MF, Alencar GP, França Jr I, Novaes HMD, Siqueira AA, Campbell O, Rodrigues LC. Risk factors for early neonatal mortality. 2007; 41(6);1013-22.


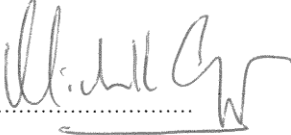

## 8. ANEXOS

## Anexo 1. Formulário de coleta de dados do WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health

 <b>WHO MULTICOUNTRY SURVEY ON MATERNAL AND NEWBORN HEALTH</b>		INDIVIDUAL FORM
World Health Organization	HRP A65661	22/07/2010 Page 1/2
<b>Instructions</b> This form is composed of sections. The target population of each section is specified in the section title. Sections may be skipped considering the individual participant. If information unknown, not available or not applicable, fill with 9s. <b>Question 35 and 36 are crucial for this study. In case of doubt, CONSULT the attending physician.</b> If multiple births, use supplementary forms to the 2nd and high order neonates (answering questions 1 and 19 to 31).		<b>Study population - eligibility criteria</b> All women giving birth Maternal deaths up to the seventh postpartum day Women with organ dysfunction related to pregnancy (including abortion and ectopic pregnancy)
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>A All Women</b> </div>		
<p>1. Identification:</p> <p>a) Country code <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>b) Facility code <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>c) Participant number <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>2. Date of hospital arrival <input style="width: 40px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>3. Date of hospital discharge or death <input style="width: 40px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>4. Age in years <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>5. Marital status <input type="checkbox"/></p> <p>1= Single/Separated/Divorced/Widowed/Other 2= Married/cohabitating</p>	<p>6. Total number of years attended school <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>7. Number of pregnancies (including current pregnancy) <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>8. Number of previous births (excluding current delivery) <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>9. Number of previous caesarean sections <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>10. Was any complication related with pregnancy, childbirth, postpartum or abortion observed? (1=No 2=Yes) <input type="checkbox"/></p> <p>11. Maternal vital status at discharge from hospital 1 = Alive 2 = Dead <input type="checkbox"/></p> <p>12. Did the woman have a delivery or abortion? (1=No 2=Yes) <input type="checkbox"/></p>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>B<sub>1</sub> Women having delivery or abortion (Q12=2)</b> </div> <p>13. Date of delivery or abortion <input style="width: 40px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>14. Delivery or abortion occurred before arrival in any health facility: (1=No 2=Yes) <input type="checkbox"/></p> <p>15. Final mode of delivery / abortion. Please specify: <input type="checkbox"/></p> <p>1= Vaginal Delivery 7= Curettage 2= Caesarean section 8= Other 3= Laparotomy for ectopic pregnancy 9= Unknown 4= Abortion not requiring medical or surgical procedures (5-7) 5= Medical methods for uterine evacuation 6= Vacuum aspiration</p> <p>16. Best estimate of gestational age at delivery or abortion <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>17. About the use of interventions related to delivery/abortion, please specify whether the woman received any of the following: (1=No 2=Yes)</p> <p>a) Oxytocin for prevention of postpartum haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>b) Misoprostol for prevention of postpartum haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>c) Ergotamine for prevention of postpartum haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>d) Other uterotonics for prevention of postpartum haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>e) Prophylactic antibiotics <input type="checkbox"/></p> <p>f) General anaesthesia <input type="checkbox"/></p> <p>g) Epidural anaesthesia/analgesia <input type="checkbox"/></p> <p>h) Spinal anaesthesia/analgesia <input type="checkbox"/></p> </div> <div style="width: 48%;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>B<sub>2</sub> Women having vaginal delivery or caesarean section (Q15=1 or 2 or 8)</b> </div> <p>18. Total number of neonates delivered <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>19. Birth order (1,2,3 etc) <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>20. Onset of labour <input type="checkbox"/></p> <p>1= Spontaneous 2=Induced 3= No labour</p> <p>21. Fetal presentation at delivery (1=Cephalic 2=Breech 3=Other) <input type="checkbox"/></p> <p>22. Infant sex (1=Female 2=Male) <input type="checkbox"/></p> <p>23. Birth weight (g) <input style="width: 40px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>24. Neonatal conditions at birth:</p> <p>a) Vital status (1= Alive 2=Fresh stillbirth 3=Macerated stillbirth) <input type="checkbox"/></p> <p>b) Apgar Score at 5 min <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> <p>25. Was any neonatal complication identified? (1=No 2=Yes) <input type="checkbox"/></p> <p>26. Admission of the newborn to ICU / Special care unit (1=No 2=Yes) <input type="checkbox"/></p> <p>27. Newborn status at hospital discharge or on the 7th day of life 1 = Alive 2 = Dead <input type="checkbox"/></p> <p>28. Date of newborn hospital discharge, transfer or death <input style="width: 40px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> </div> </div>		
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <b>C Neonates with complications (Q25=2 or Q26=2 or Q27=2)</b> </div>		
<p>29. During the hospital stay and up to the seventh day of life, specify whether the newborn receive any of the following interventions: (1=No 2=Yes)</p> <p>a) Any intubation (at birth or anytime within the first week) <input type="checkbox"/></p> <p>b) Nasal CPAP <input type="checkbox"/></p> <p>c) Surfactant administration <input type="checkbox"/></p> <p>d) Cardio-pulmonary resuscitation (cardiac massage) <input type="checkbox"/></p> <p>e) Use of any vasoactive drug <input type="checkbox"/></p> <p>f) Use of anticonvulsants <input type="checkbox"/></p> <p>g) Use of phototherapy in the first 24 hours <input type="checkbox"/></p> <p>h) Use of any blood products <input type="checkbox"/></p> <p>i) Use of steroids to treat refractory hypoglycaemia <input type="checkbox"/></p> <p>j) Use of therapeutic intravenous antibiotics <input type="checkbox"/></p> <p>k) Any surgery <input type="checkbox"/></p>	<p>30. Any congenital malformation diagnosed before hospital discharge? (1=No 2=Yes) <input type="checkbox"/></p> <p>31. If Q30=2, specify whether the malformation is related to: (1=No 2=Yes)</p> <p>a) Neural tube / Central Nervous System <input type="checkbox"/></p> <p>b) Lip / Cleft / Palate <input type="checkbox"/></p> <p>c) Cardiac <input type="checkbox"/></p> <p>d) Renal <input type="checkbox"/></p> <p>e) Limb <input type="checkbox"/></p> <p>f) Chromosomal syndrome (e.g. Down Syndrome) <input type="checkbox"/></p> <p>g) Minor abnormalities <input type="checkbox"/></p> <p>h) Other <input type="checkbox"/></p>	

 <b>WHO MULTICOUNTRY SURVEY ON MATERNAL AND NEWBORN HEALTH</b>		<b>INDIVIDUAL FORM</b>																
World Health Organization	HRP A65661	22/07/2010																
<b>D Women with preterm delivery (Q16&lt;37 weeks)</b>		Page 2/2																
<p>32. During the current hospital stay, specify whether any of the following conditions was observed: (1=No 2=Yes)</p> <p>a) Delivery at arrival or within the first 3 hours of stay in the facility <input type="checkbox"/></p> <p>b) Corticosteroids for fetal lung maturation <input type="checkbox"/></p> <p>c) No labour (i.e. delivery by caesarean section) <input type="checkbox"/></p>	<p>d) As treatment for preterm labour:</p> <p>1) Betamimetics (e.g. terbutaline, ritodrine) <input type="checkbox"/></p> <p>2) NSAIDs / Cox-inhibitors (e.g. indometacine) <input type="checkbox"/></p> <p>3) Calcium-channel blockers (e.g. nifedipine) <input type="checkbox"/></p> <p>4) Oxytocin-antagonist (e.g. atosiban) <input type="checkbox"/></p> <p>5) Magnesium sulphate <input type="checkbox"/></p> <p>6) Bed rest <input type="checkbox"/></p> <p>7) Hydration <input type="checkbox"/></p> <p>8) No treatment for preterm labour <input type="checkbox"/></p>																	
<b>E Women with complications (Q10=2) or maternal deaths (Q11=2)</b>																		
<p>33. Was any of the following conditions identified? (1=No 2=Yes)</p> <p><b>Haemorrhage</b></p> <p>a) Abortion related haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>b) Ectopic pregnancy <input type="checkbox"/></p> <p>c) Placenta praevia <input type="checkbox"/></p> <p>d) Accreta/increta/percreta placenta <input type="checkbox"/></p> <p>e) Abruptio placenta <input type="checkbox"/></p> <p>f) Ruptured uterus <input type="checkbox"/></p> <p>g) Postpartum haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>h) Other obstetric haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p><b>Infection</b></p> <p>i) Abortion related infection <input type="checkbox"/></p> <p>j) Puerperal endometritis <input type="checkbox"/></p> <p>k) Pyelonephritis <input type="checkbox"/></p> <p>l) Influenza-like illness <input type="checkbox"/></p> <p>m) Other systemic infections / sepsis <input type="checkbox"/></p> <p><b>Hypertension</b></p> <p>n) Chronic hypertension <input type="checkbox"/></p> <p>o) Pre-eclampsia (excludes eclampsia) <input type="checkbox"/></p> <p>p) Eclampsia <input type="checkbox"/></p> <p><b>Other conditions</b></p> <p>q) HIV + / AIDS / HIV wasting syndrome <input type="checkbox"/></p> <p>r) Anaemia <input type="checkbox"/></p> <p>s) Malaria / dengue <input type="checkbox"/></p> <p>t) Embolic disease (thrombo/amiotic/air embolism) <input type="checkbox"/></p> <p>u) Cancer <input type="checkbox"/></p> <p>v) Heart disease <input type="checkbox"/></p> <p>w) Lung disease <input type="checkbox"/></p> <p>x) Renal disease <input type="checkbox"/></p> <p>y) Hepatic disease <input type="checkbox"/></p> <p>z) Coincidental conditions <input type="checkbox"/> (includes violence, accident, poisoning, self-harm)</p> <p>34. About the use of interventions or health services, please specify whether the woman used any of the following: (1=No 2=Yes)</p> <p><b>Haemorrhage</b></p> <p>a) Oxytocin for treatment of postpartum haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>b) Misoprostol for treatment of postpartum haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>c) Ergotamine for treatment of postpartum haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>d) Other uterotonic for treatment of postpartum haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>e) Artery ligation or embolization <input type="checkbox"/></p> <p>f) Balloon or condom tamponade <input type="checkbox"/></p> <p><b>Infection</b></p> <p>g) Therapeutic, intravenous antibiotics (excludes prophylaxis) <input type="checkbox"/></p> <p><b>Hypertension</b></p> <p>h) Magnesium sulphate as anticonvulsant for eclampsia <input type="checkbox"/></p> <p>i) Other anticonvulsant for eclampsia <input type="checkbox"/></p> <p><b>Other interventions</b></p> <p>j) Removal of retained products <input type="checkbox"/></p> <p>k) Manual removal of placenta <input type="checkbox"/></p> <p>l) Blood products <input type="checkbox"/></p> <p>m) Laparotomy <input type="checkbox"/></p> <p>n) Admission to Intensive Care Unit <input type="checkbox"/></p>	<p>35. In case of maternal death and women surviving complications, specify whether any of the following conditions was identified:</p> <p><b>Cardiovascular dysfunction</b> (1=No 2=Yes)</p> <p>a) Shock <input type="checkbox"/></p> <p>b) Cardiac Arrest <input type="checkbox"/></p> <p>c) Severe hypoperfusion (lactate &gt;5 mmol/L or &gt;45mg/dL) <input type="checkbox"/></p> <p>d) Severe acidosis (pH&lt;7.1) <input type="checkbox"/></p> <p>e) Use of continuous vasoactive drugs <input type="checkbox"/></p> <p>f) Cardio-pulmonary resuscitation <input type="checkbox"/></p> <p><b>Respiratory dysfunction</b></p> <p>g) Acute cyanosis <input type="checkbox"/></p> <p>h) Gasping <input type="checkbox"/></p> <p>i) Severe tachypnea (respiratory rate&gt;40 breaths per minute) <input type="checkbox"/></p> <p>j) Severe bradypnea (respiratory rate&lt;6 breaths per minute) <input type="checkbox"/></p> <p>k) Severe hypoxemia (O2 saturation &lt;90% for ≥60min or PAO2/FiO2&lt;200) <input type="checkbox"/></p> <p>l) Intubation and ventilation not related to anaesthesia <input type="checkbox"/></p> <p><b>Renal dysfunction</b></p> <p>m) Oliguria non responsive to fluids or diuretics <input type="checkbox"/></p> <p>n) Severe acute azotemia (creatinine &gt;300umol/ml or &gt;3.5mg/dL) <input type="checkbox"/></p> <p>o) Dialysis for acute renal failure <input type="checkbox"/></p> <p><b>Coagulation dysfunction</b></p> <p>p) Failure to form clots <input type="checkbox"/></p> <p>q) Severe acute thrombocytopenia (&lt;50,000 platelets/ml) <input type="checkbox"/></p> <p>r) Massive transfusion of blood or red cells (≥ 5 units) <input type="checkbox"/></p> <p><b>Hepatic dysfunction</b></p> <p>s) Jaundice in the presence of pre-eclampsia <input type="checkbox"/></p> <p>t) Severe acute hyperbilirubinemia (bilirubin&gt;100umol/L or &gt;6.0mg/dL) <input type="checkbox"/></p> <p><b>Neurologic dysfunction</b></p> <p>u) Prolonged unconsciousness or coma (lasting &gt;12 hours) <input type="checkbox"/></p> <p>v) Stroke <input type="checkbox"/></p> <p>w) Uncontrollable fit / status epilepticus <input type="checkbox"/></p> <p>x) Global paralysis <input type="checkbox"/></p> <p><b>Uterine dysfunction</b></p> <p>y) Hysterectomy due to uterine infection or haemorrhage <input type="checkbox"/></p> <p>36. About the status at hospital arrival, please specify: (1=No 2=Yes)</p> <p>a) Any of the conditions listed in Q35 present at hospital arrival or during the first 24 hours of hospital stay <input type="checkbox"/></p> <p>b) Maternal death at hospital arrival or during the first 24 hours of hospital stay <input type="checkbox"/></p> <p>37. About the referral status, please specify: (1=No 2=Yes)</p> <p>a) Women referred from other health facility <input type="checkbox"/></p> <p>b) Women referred to any higher complexity hospital <input type="checkbox"/></p> <p>38. If the woman died before delivery/abortion (i.e. while pregnant) or was discharged to continue the pregnancy, specify the gestational age at discharge or death ( in completed weeks) <input type="checkbox"/></p>																	
<b>DATA COLLECTOR INFORMATION</b>																		
Date of data collection <table border="1" style="width: 100px; height: 20px;"> <tr> <td>d</td><td>d</td><td>m</td><td>m</td><td>y</td><td>y</td><td>y</td><td>y</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>	d	d	m	m	y	y	y	y									Data Collector Name <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>	Signature <input style="width: 150px; height: 20px;" type="text"/>
d	d	m	m	y	y	y	y											

## Anexo 2. Aprovação do Comitê de Ética do WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health

 <p><b>World Health Organization</b></p>	<p><b>Research Ethics Review Committee (WHO ERC)</b></p>
20, AVENUE APPIA – CH-1211 GENEVA 27 – SWITZERLAND – HTTP://INTRANET.WHO.INT/HOMES/RPC/ERC – HTTP://WWW.WHO.INT/RPC/RESEARCH_ETHICS	
<p><b>WHO ERC</b> <b>Review Summary - Continuing Review</b></p>	
<p><b>Protocol ID:</b> A65661  <b>Protocol Title:</b> The WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health  <b>Responsible Officer:</b> Gulmezoglu, AM.  <b>Responsible Unit:</b> FCH/RHR</p> <p>The complete documentation for the continuing review of this project was submitted to the Secretariat on 2010-10-01. This was last approved by ERC on 2009-10-27. The annual report of this project have been reviewed by the secretariat and the Chairperson. The outcome of the review is as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The protocol was amended in relation to the following:           <ol style="list-style-type: none"> <li>a. The Unit modified the timeline of the project due to financial constrains. The implementation of the study in Africa will start in 2011.</li> <li>b. The list of participating countries was modified: Cuban health facilities will not take part into the study. Mongolian health facilities were included.</li> </ol> </li> <li>2. The Unit is satisfied with the progress of the project.</li> <li>3. No ethical issues for concern have arisen during the past approval period.</li> </ol> <p>Based on these considerations, the project is approved for one more year. The WHO TO is requested to submit the proposal for a re-review after one year.</p>	
Chairperson.....	 Date..... <u>8/10/10</u>
<p><b>NOTE</b>          Any changes to the proposal or to the attachments (informed consent/ questionnaires etc.) should be approved by ERC before being implemented.          The approval for this proposal is valid for a period of one year only. Please resubmit this proposal for a Continuing Review at least 2 months before the next re-approval period.</p>	
	<p>Page 1 of 1 <span style="float: right;">Date:08/10/10</span></p>

### Anexo 3. Ficha de coleta de dados da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave

IDENTIFICAÇÃO	
1. Centro do Estudo*:	<input type="text"/>
2. Subject ID*:	<input type="text"/>
3. Person ID*:	<input type="text"/>
Data de nascimento*:	<input type="text"/>
DADOS PESSOAIS	
4. Idade em anos completos*:	<input type="text"/>
5. Cor: <input type="checkbox"/> 1 negra <input type="checkbox"/> 2 branca <input type="checkbox"/> 3 indígena <input type="checkbox"/> 4 amarela <input type="checkbox"/> 5 outro <input type="checkbox"/> 8 não consta	
6. Escolaridade: <input type="checkbox"/> 1 analfabeta <input type="checkbox"/> 2 Fundamental incompleto <input type="checkbox"/> 3 Fundamental <input type="checkbox"/> 4 Médio incompleto <input type="checkbox"/> 5 Médio <input type="checkbox"/> 6 Superior incompleto <input type="checkbox"/> 7 Superior <input type="checkbox"/> 8 não consta	
7. Estado civil: <input type="checkbox"/> 1 casada/amasiada <input type="checkbox"/> 2 solteira <input type="checkbox"/> 3 separada/divorciada <input type="checkbox"/> 4 viúva <input type="checkbox"/> 8 não consta	
8. Peso em kg: _____	
9. Altura em m: _____	
10. Data da internação no centro*:	<input type="text"/>
11. A paciente fazia pré-natal no serviço?*	<input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não <input type="checkbox"/> 3 sem pré-natal <input type="checkbox"/> 8 não consta
12. Como foi o acesso da mulher ao centro?*	<input type="checkbox"/> 1 procura espontânea <input type="checkbox"/> 6 encaminhamento da própria instituição <input type="checkbox"/> 2 transferência por serviço de resgate/emergência <input type="checkbox"/> 8 não consta <input type="checkbox"/> 3 transferência inter hospitalar programada <input type="checkbox"/> 4 transferência inter hospitalar não programada <input type="checkbox"/> 5 encaminhamento de outro serviço
13. Qual cobertura financeira majoritária do pré-natal?	<input type="checkbox"/> 1 público <input type="checkbox"/> 2 privado <input type="checkbox"/> 3 seguro saúde/convênio <input type="checkbox"/> 4 sem pré-natal <input type="checkbox"/> 8 não consta
14. Qual cobertura financeira majoritária da internação?*	<input type="checkbox"/> 1 público <input type="checkbox"/> 2 privado <input type="checkbox"/> 3 seguro saúde/convênio <input type="checkbox"/> 8 não consta
DADOS OBSTÉTRICOS	
15. Número de gestações*:	<input type="text"/>
16. Número de partos*:	<input type="text"/>
17. Número de abortos*:	<input type="text"/>
18. Número de cesáreas prévias*:	<input type="text"/>
19. Número de nascidos vivos*:	<input type="text"/>
20. Anos desde o último parto:	<input type="text"/>
21. A mulher possui cirurgia uterina prévia? (excluindo cesárea seg. transv)	<input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não <input type="checkbox"/> 8 não consta
22. Número de consultas de pré-natal*:	<input type="text"/>
23. A mulher estava grávida quando foi admitida?*	<input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não <input type="checkbox"/> 8 não consta
24. Idade gestacional na internação*:	<input type="text"/>
25. Forma de início do trabalho de parto*:	<input type="checkbox"/> 1 espontâneo <input type="checkbox"/> 2 induzido <input type="checkbox"/> 3 sem trabalho de parto <input type="checkbox"/> 4 aborto <input type="checkbox"/> 5 continua grávida <input type="checkbox"/> 8 não consta
26. Data da resolução da gestação:	<input type="text"/>
27. Idade gestacional na resolução*:	<input type="text"/>
28. Como foi ultimada a gestação?	<input type="checkbox"/> 1 parto vaginal <input type="checkbox"/> 5 aborto <input type="checkbox"/> 2 parto vaginal operatório <input type="checkbox"/> 6 prenhez ectópica <input type="checkbox"/> 3 parto cesárea antes do início do trabalho de parto <input type="checkbox"/> 7 continua grávida <input type="checkbox"/> 4 parto cesárea após o início do trabalho de parto <input type="checkbox"/> 8 não consta

ABORTO	
29. Como se iniciou o aborto?	<input type="checkbox"/> 1 espontâneo <input type="checkbox"/> 2 induzido <input type="checkbox"/> 8 não consta
30. O aborto foi mais provavelmente seguro ou inseguro?	<input type="checkbox"/> 1 seguro <input type="checkbox"/> 2 inseguro <input type="checkbox"/> 8 não consta
31. Quais procedimentos foram realizados?	<input type="checkbox"/> 1 dilatação e/ou curetagem <input type="checkbox"/> 2 ocitocina <input type="checkbox"/> 3 vácuo aspiração <input type="checkbox"/> 4 prostaglandinas <input type="checkbox"/> 5 outros <input type="checkbox"/> 6 nenhum <input type="checkbox"/> 8 não consta
32. Se outro procedimento, especifique: _____	
DADOS DO RN	
33. Número total de nascidos:	<input type="text"/>
34. Qual era a apresentação fetal ao nascimento?	<input type="checkbox"/> 1 cefálico <input type="checkbox"/> 2 pélvico <input type="checkbox"/> 3 outro <input type="checkbox"/> 8 não consta
35. Sexo: <input type="checkbox"/> 1 feminino <input type="checkbox"/> 2 masculino <input type="checkbox"/> 3 indeterminado <input type="checkbox"/> 8 não consta	
36. Condição do nascimento: <input type="checkbox"/> 1 vivo <input type="checkbox"/> 3 natimorto anteparto <input type="checkbox"/> 2 natimorto intra-parto <input type="checkbox"/> 8 não consta	
37. Qual foi o Apgar de 1º. Minuto?	<input type="text"/>
38. Qual foi o Apgar de 5º. Minuto?	<input type="text"/>
39. Peso em gramas:	<input type="text"/>
40. Desfecho neonatal:	<input type="checkbox"/> 1 alta <input type="checkbox"/> 2 internado <input type="checkbox"/> 3 óbito neonatal precoce (<7 dias) <input type="checkbox"/> 4 óbito neonatal tardio (8-28 dias) <input type="checkbox"/> 5 transferido <input type="checkbox"/> 8 não consta
41. Se gemelar, informe os dados dos outros RN: _____	
CONDIÇÕES MATERNAS PRÉ-EXISTENTES	
42. A mulher apresentava alguma condição patológica/ de risco prévios à gestação?*	<input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não <input type="checkbox"/> 8 não consta
43. Quais condições estavam presentes?	<input type="checkbox"/> 1 hipertensão arterial crônica <input type="checkbox"/> 9 anemia falciforme-talassemia <input type="checkbox"/> 2 obesidade <input type="checkbox"/> 10 HIV/AIDS <input type="checkbox"/> 3 baixo peso <input type="checkbox"/> 11 tireoidopatias <input type="checkbox"/> 4 diabetes mellitus <input type="checkbox"/> 12 doenças neurológicas / epilepsia <input type="checkbox"/> 5 tabagismo <input type="checkbox"/> 13 collagenoses <input type="checkbox"/> 6 doenças cardíacas <input type="checkbox"/> 14 neoplasias <input type="checkbox"/> 7 doenças respiratórias <input type="checkbox"/> 15 outro <input type="checkbox"/> 8 doenças renais <input type="checkbox"/> 16 drogadição
44. Se outra condição patológica, especifique: _____	
CONDIÇÕES POTENCIALMENTE AMEAÇADORAS DA VIDA	
45. Houve alguma complicação hemorrágica?*	<input type="checkbox"/> 1 sim <input type="checkbox"/> 2 não <input type="checkbox"/> 8 não consta
46. Qual complicação hemorrágica ocorreu no período?*	<input type="checkbox"/> 1 descolamento prematuro de placenta <input type="checkbox"/> 5 hemorragia grave por aborto <input type="checkbox"/> 2 placenta prévia/acreta/increta/percreta <input type="checkbox"/> 6 hemorragia pós parto <input type="checkbox"/> 3 prenhez ectópica complicada <input type="checkbox"/> 7 outra hemorragia grave <input type="checkbox"/> 4 rotura uterina <input type="checkbox"/> 8 não houve/não consta
47. Se HEMORRAGIA PÓS- PARTO, especifique:	<input type="checkbox"/> 1 atonia <input type="checkbox"/> 2 retenção placentária <input type="checkbox"/> 3 lacerações de trajeto <input type="checkbox"/> 4 coagulopatia <input type="checkbox"/> 5 inversão uterina <input type="checkbox"/> 6 outra causa obstétrica

48. Houve alguma complicação hipertensiva?  1 sim  2 não  8 não consta

49. Qual complicação hipertensiva ocorreu no período?\*

1 pré-eclâmpsia grave  2 eclâmpsia  3 hipertensão grave  
 4 HELLP síndrome  5 fígado gorduroso  8 não houve / não consta

50. Houve alguma outra complicação?  1 sim  2 não  8 não consta

51. Quais complicações?\*

1 edema pulmonar  2 convulsões  3 trombocitopenia < 100 mil  
 4 crise tireotóxica  5 choque  6 insuf. respiratória aguda  
 7 acidose  8 cardiopatia  9 AVC  
 10 dist. de coagulação  11 CIVD  12 tromboembolismo  
 13 cetoacidose diabética  14 icterícia/disf. hepática  15 meningite  
 16 sepse grave  17 IRA  88 não houve / não consta  
 18 complicação associada à suspeita ou confirmação de Influenza A (H1N1)

52. Se SEPSE GRAVE, especifique o foco:

1 endometrite pós-parto  2 endometrite pós aborto  3 foco pulmonar  
 4 foco urinário  5 outro  8 não consta  9 ignorado

53. Se outro foco, especifique: \_\_\_\_\_

54. A mulher apresentou alguma das condições de manejo de gravidade?\*

1 sim  2 não  8 não consta

55. Quais condições estavam presentes?\*

1 transfusão de hemoderivados  6 retorno à sala cirúrgica  
 2 acesso venoso central  7 histerectomia/laparotomia  
 3 admissão em UTI  8 uso de sulfato de magnésio  
 4 hospitalização prolongada (>7 dias)  9 outro proc. cirúrgico maior  
 5 intubação não relacionada à anestesia  88 não houve/não consta

**CRITÉRIOS DE NEAR MISS MATERNO**

56. A mulher apresentou algum dos critérios clínicos de near miss?\*

1 sim  2 não  8 não consta

57. Se SIM, indique quais?:

1 cianose  9 acidente vascular cerebral  
 2 gasping  10 convulsão não controlada – paralisia total  
 3 FR > 40 ou < 6  11 icterícia na presença de pré-eclâmpsia  
 4 choque  88 não houve / não consta  
 5 oligúria não responsiva a fluidos ou diuréticos  
 6 distúrbios de coagulação  
 7 perda da consciência durante 12 h ou mais  
 8 ausência de consciência E ausência de pulso-batimento cardíaco

58. A mulher apresentou algum dos critérios laboratoriais de near miss?\*

1 sim  2 não  8 não consta

59. Se SIM, indique quais?:

1 saturação de O<sub>2</sub> < 90% por > 60 min.  
 2 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200  
 3 creatinina ≥ 300mmol/l ou ≥ 3,5 mg/dl  
 4 bilirrubina ≥ 100 mmol/l ou ≥ 6 mg/dl  
 5 pH < 7,1  
 6 lactato > 5  
 7 plaquetas < 50 mil  
 8 ausência de consciência e presença de glicose e cetoácidos na urina  
 88 não houve / não consta

60. A mulher apresentou algum dos critérios de manejo?\*

1 sim  2 não  8 não consta

61. Se SIM, indique quais?:

1 uso de droga vasoativa contínua  6 R. Cardiopulm. (RCP)  
 2 histerectomia por infecção ou hemorragia  88 não houve / não consta  
 3 transfusão de ≥ 5 U de hemácias  
 4 intubação e ventilação por ≥ 60 minutos não relacionada com anestesia  
 5 diálise para insuficiência renal aguda

62. Alguma dessas condições já estava presente na admissão do sujeito?

1 sim  2 não  3 não se aplica  8 não consta

**DESFECHE MATERNO**

63. Data da alta, transferência ou óbito\*:

64. Qual foi a condição de alta da mulher?\*

1 alta médica  2 alta a pedido  3 transferência  4 óbito  5 evasão

65. Comentários ou observações referentes a dados incluídos e dados relativos à transferência do sujeito: \_\_\_\_\_

**PESQUISA DE DEMORAS NO ATENDIMENTO**

66. Durante o atendimento do caso, houve alguma demora relacionada ao serviço e/ou sistema de saúde?  1 sim  2 não  9 ignorado

Se houve demora, especifique: (se NÃO houve, deixe em branco)

1 nível primário      2 nível secundário      3 nível terciário

67. Falta de medicação (sulfato, ATB, DVA, uterotônicos):

68. Dificuldade ou problemas com transporte municipal / hospitalar):

69. Dificuldade na comunicação (hospitalar/central reguladora):

70. Ausência de hemoderivados:

71. Dificuldade para monitorização (unidade de cuidados intensivos):

72. Falta de pessoal treinado:

73. Dificuldade de acesso ao pré-natal:

74. Houve alguma demora relacionada ao paciente e/ou seus familiares?\*

1 sim  2 não  9 ignorado

75. Se resposta SIM, especifique quais:

1 demora na procura ao Serv. Saúde  
 2 dificuldade geográfica ao acesso ao Serv. Saúde  
 3 recusa ao tratamento  
 4 Pré-natal ausente ou inadequado  
 5 Aborto inseguro

76. Houve alguma demora na assistência relacionada aos profissionais de saúde?\*

1 sim  2 não  9 ignorado

Se houve demora, especifique: (se NÃO houve, deixe em branco)

1 nível primário      2 nível secundário      3 nível terciário

77. Demora no diagnóstico:

78. Demora no início do tratamento:

79. Manejo inadequado do caso:

80. Demora na referência ou transferência do caso:



## Anexo 4: Aprovação do Comitê de Ética da Rede Nacional de Vigilância de Morbidade Materna Grave



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 05/03/09.  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 097/2009 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 0071.1.146.000-09

### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO:** “REDE NACIONAL DE VIGILÂNCIA DA MORBIDADE MATERNA GRAVE: A GRAVIDEZ NA ADOLESCÊNCIA E O ABORTO COMO FATORES DE AGRAVO À SAÚDE”.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** José Guilherme Cecatti.

**INSTITUIÇÃO:** CAISM/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 06/02/2009

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 05/03/10 (O formulário encontra-se no *site* acima)

### II - OBJETIVOS

Desenvolver uma rede nacional de cooperação científica para vigilância da morbidade materna grave, com ênfase na adolescência e aborto.

### III - SUMÁRIO

Estudo de corte transversal multicêntrico, a ser implementado com 25 unidades obstétricas de referência nas diversas regiões geográficas do Brasil. Durante um período de doze meses, os pesquisadores principais e os pesquisadores locais deverão realizar vigilância prospectiva de todas as mulheres internadas nessas unidades, para a identificação dos casos de near miss materno e morbidade materna grave não-near miss. Foi realizado cálculo do tamanho amostral, estimando-se que será necessária a vigilância de um total aproximado de 75.000 partos. Os dados serão coletados em ficha específica e enviados ao banco de dados central através de formulário eletrônico disponível no website do projeto. Análise de dados: A análise dos dados será feita por sub-grupos de acordo com a época da ocorrência do near miss ou morbidade materna grave (na adolescência e em outros momentos de sua vida reprodutiva) e causa determinante (aborto e outras causas), estimando-se as respectivas taxas, razões e riscos relativos para os respectivos preditores.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### V - PARECER DO CEP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br



O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

## **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

## **VI I- DATA DA REUNIÃO**

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 17 de fevereiro de 2009.

  
**Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo**  
 PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
 FCM/UNICAMP

## **Anexo 5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil**

Rede Brasileira de Estudos em Saúde Reprodutiva e Perinatal

Projeto de Pesquisa: Investigação em Prematuridade - CASOS

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_anos, portadora do documento de identidade RG \_\_\_\_\_, declaro estar ciente dos objetivos do estudo “Estudo de prevalência de prematuridade e avaliação de fatores de risco e formas de conduta em gestações com parto pré-termo”, que está sendo realizado no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM/UNICAMP). Fui informada que o estudo procurará avaliar condições que estão associadas com o parto antes do tempo (parto pré-termo), o tratamento que foi feito na gravidez para tentar evitar o parto que tive, como ocorreu o parto e o que acontecerá com meu (minha) filho (a) até o momento da alta do hospital ou até os primeiros 28 dias de vida. Para isso, fui informada que serei submetida a um questionário com várias perguntas feitas por um pesquisador que se apresentou para mim e me explicou o que será feito para saber as informações necessárias e que assina este documento. Este questionário vai ser preenchido assim que der minha permissão, durante minha internação depois do parto, sendo, também, necessário pegar as informações que estão no meu prontuário e no de meu (minha) filho (a). O tempo para responder às perguntas do questionário deverá ser de aproximadamente 20 minutos. Estou ciente de que este tipo de estudo não poderá trazer benefícios imediatos para mim ou para o (a) meu (minha) filho (a), mas que as informações obtidas poderão ajudar futuramente outras mães no sentido de tentar conhecer melhor as causas do parto antes do tempo e das formas de seu tratamento. Fui informada que meu nome e de meu filho não serão divulgados, mantendo-se o sigilo das informações, não havendo qualquer associação de meu nome e de meu filho com os resultados obtidos. Também fui informada que minhas informações serão analisadas em conjunto com as de muitas outras mulheres do país, para saber os motivos do parto antes do tempo. Estou ciente de que poderei me recusar a participar do estudo a qualquer tempo, sem que isso signifique qualquer problema para meu atendimento no Hospital e de meu filho. Qualquer dúvida que surgir, posso esclarecer com o pesquisador ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital (CEP).

Desta maneira, considero-me esclarecida do que será estudado e declaro consentir com a coleta das informações.

Nome da paciente:

Nome do responsável legal (menor de idade):

Nome do pesquisador responsável: Renato Passini Júnior – Tel. (19) 3521 9304

Telefone do CEP do Hospital: (19) 3521 8936

## Anexo 6. Formulário Eletrônico de Dados do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil

### PARTE 1 (Casos e Controles)

#### 1. IDENTIFICAÇÃO:

CASO CONTROLE 

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ TELEF:

( ) \_\_\_\_\_

MUNICÍPIO: \_\_\_\_\_ ESTADO: \_\_\_\_\_ ZONA: \_\_\_\_\_

1.1. HOSPITAL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1.2. REGISTRO: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1.3. IDADE (anos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.4. COR DA PELE <input type="checkbox"/>	1.4. ESTADO CIVIL <input type="checkbox"/>	1.5. ESCOLARIDADE (anos) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
1.6. ESTÁ ESTUDANDO <input type="checkbox"/>		

#### 2. CONDIÇÕES SOCIODEMOGRÁFICAS:

2.1. RENDA FAMILIAR (R\$) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2.2. TRABALHO REMUNERADO <input type="checkbox"/>	2.2.1. QUAL: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.2.2. TRABALHOU DURANTE A GRAVIDEZ <input type="checkbox"/>	2.2.3. ATÉ QUE MÊS <input type="checkbox"/>	2.2.4. ATIVIDADE FÍSICA INTENSA <input type="checkbox"/>
2.2.5. TRABALHA EM PÉ <input type="checkbox"/>	2.2.6. TRABALHO > 8H/DIA <input type="checkbox"/>	2.2.7. TRABALHO NOTURNO <input type="checkbox"/>
2.3. MAIS ALGUÉM TRABALHA <input type="checkbox"/>	2.4. TRABALHO DOMÉSTICO <input type="checkbox"/>	2.4.1. TEM AUXÍLIO <input type="checkbox"/>
2.5. DOMICÍLIO PRÓPRIO <input type="checkbox"/>	2.5.1. TIPO CONSTRUÇÃO <input type="checkbox"/>	2.5.2. RUA PAVIMENTADA <input type="checkbox"/>
2.5.3. ÁGUA ENCANADA <input type="checkbox"/>	2.5.4. REDE DE ESGOTO <input type="checkbox"/>	2.5.5. NÚMERO DE PESSOAS QUE HABITAM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.5.6. DISTÂNCIA DE UBS (km) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2.5.7. DISTÂNCIA DO HOSPITAL ONDE ESTÁ INTERNADA (km) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2.6. NÚMERO DE FILHOS COM MENOS DE 5 ANOS <input type="checkbox"/>
2.6.1. IDADE DO FILHO MAIS NOVO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		

#### 3. DADOS PÔNDERO-ESTATURAIS

3.1. PESO HABITUAL(kg) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3.2. ESTATURA(cm) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3.3. PESO NO FINAL DA GESTAÇÃO (kg) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.4. GANHO DE PESO (kg) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3.5. IMC INICIAL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3.6. IMC NO FINAL DA GESTAÇÃO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

#### 4. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

4.1. NÚMERO DE GESTAÇÕES <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	4.2. NÚMERO DE PARTOS VAGINAIS <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	4.3. NÚMERO DE CESÁREAS <input type="checkbox"/>
4.4. NÚMERO DE ABORTOS <input type="checkbox"/>	4.5. TEMPO DESDE A ÚLTIMA GESTAÇÃO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	4.6. MALFORMAÇÃO UTERINA <input type="checkbox"/>
4.7. TRABALHO DE PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO <input type="checkbox"/>	4.8. RUPTURA PREMATURA PRÉ-TERMO DE MEMBRANAS <input type="checkbox"/>	4.9. PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO <input type="checkbox"/>
4.10. PARTO PREMATURO POR INDICAÇÃO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	4.11. CIRCLAGEM	4.12. FILHOS PESANDO < 2.500G AO NASCER <input type="checkbox"/>

**5. ANTECEDENTES DE DOENÇAS MATERNAS CRÔNICAS**

5.1. ANEMIA <input type="checkbox"/>	5.2. INFECÇÕES <input type="checkbox"/>	5.3. HIPERTENSÃO <input type="checkbox"/>
5.4. DIABETES <input type="checkbox"/>	5.5. OUTRAS ENDÓCRINAS <input type="checkbox"/>	5.6. CARDÍACAS <input type="checkbox"/>
5.7. PULMONARES <input type="checkbox"/>	5.8. RENAS <input type="checkbox"/>	5.9. DIGESTIVAS <input type="checkbox"/>
5.10. HEMATOLÓGICAS <input type="checkbox"/>	5.11. NEUROLÓGICAS <input type="checkbox"/>	5.12. PSIQUIÁTRICAS <input type="checkbox"/>
5.13. OUTRAS <input type="checkbox"/>	5.14. NENHUMA <input type="checkbox"/>	

**6. GESTAÇÃO ATUAL**

6.1. PRÉ-NATAL <input type="checkbox"/>	6.1.1. MÊS DE INÍCIO <input type="checkbox"/>	6.1.2. NÚMERO DE CONSULTAS <input type="checkbox"/>
6.2. ULTRA-SONOGRAFIA <input type="checkbox"/>	6.3. ATIVIDADE FÍSICA INTENSA <input type="checkbox"/>	6.4. DEPRESSÃO <input type="checkbox"/>
6.5. ANSIEDADE <input type="checkbox"/>	6.6. FUMO <input type="checkbox"/>	6.6.1. QUANTOS CIGARROS/DIA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.6.2. ATÉ QUE MÊS <input type="checkbox"/>	6.7. USO DE DROGAS LÍCITAS <input type="checkbox"/>	6.8. USO DE ALCÓOL <input type="checkbox"/>
6.8.1. USO DE ALCÓOL PELO PARCEIRO <input type="checkbox"/>	6.9. DROGAS ILÍCITAS <input type="checkbox"/>	6.9.1. QUAL(IS)?
6.9.2. DROGAS ILÍCITAS PARCEIRO? <input type="checkbox"/>	6.10. CORRIMENTO VAGINAL <input type="checkbox"/>	6.10.1. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.10.2. TRATAMENTO <input type="checkbox"/>	6.11. AFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO <input type="checkbox"/>	6.11.1. QUAL: <input type="checkbox"/>
6.11.2. TRATAMENTO <input type="checkbox"/>	6.12. OUTRA INFECÇÃO <input type="checkbox"/>	6.12.1. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.13. ANEMIA <input type="checkbox"/>	6.13.1. MENOR VALOR ENCONTRADO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6.13.2. TRATAMENTO <input type="checkbox"/>
6.14. COLO UTERINO CURTO (< 25MM) <input type="checkbox"/>	6.15. INSUFICIÊNCIA ISTMO-CERVICAL <input type="checkbox"/>	6.16. SANGRAMENTO DE 1º TRIMESTRE <input type="checkbox"/>
6.16.1. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6.17. SANGRAMENTO DE 2º TRIMESTRE <input type="checkbox"/>	6.17.1. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.18. SANGRAMENTO DE 3º TRIMESTRE <input type="checkbox"/>	6.18.1. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6.19. ALTERAÇÃO DE LÍQUIDO AMNIÓTICO <input type="checkbox"/>
6.19.1. POLIHIDRÂMIO <input type="checkbox"/>	6.19.2. OLIGOÂMIO <input type="checkbox"/>	6.20. MORBIDADE MATERNA CRÔNICA OU INTERCORRENTE <input type="checkbox"/>
6.20.1. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6.21. MORBIDADE FETAL <input type="checkbox"/>	6.21.1. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.22. INTERNAÇÃO NESTA GRAVIDEZ, ANTERIOR À INTERNAÇÃO ATUAL <input type="checkbox"/>	6.22.1. QUANTAS VEZES <input type="checkbox"/>	6.22.2. MOTIVO(S) ): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

**7. GESTAÇÃO MÚLTIPLA**

7.1. NÚMERO DE FETOS <input type="checkbox"/>	7.2. ESPONTÂNEA <input type="checkbox"/>	7.3. MONOCORIÔNICA <input type="checkbox"/>
7.4. DICORIÔNICA <input type="checkbox"/>	7.5. MONOAMNIÓTICA <input type="checkbox"/>	7.6. DIAMNIÓTICA <input type="checkbox"/>

**8. CONDIÇÕES CAUSAIS DE PARTO PREMATURO**

8.1. TRABALHO DE PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO <input type="checkbox"/>	8.2. RUPTURA DE MEMBRANAS OVULARES <input type="checkbox"/>	8.3. PARTO PREMATURO TERAPÊUTICO OU INDICADO <input type="checkbox"/>
--	---	---

**9. DADOS DE PARTO**

IDADE GESTACIONAL <input type="checkbox"/>	9.1. FORMA DE INÍCIO DO TRABALHO DE PARTO <input type="checkbox"/>	9.2. PREVENÇÃO DE SEPSE NEONATAL POR EGB <input type="checkbox"/>
9.3. USO DE CARDIOTOCOGRAFIA INTRAPARTO <input type="checkbox"/>	9.4. ANALGESIA DE PARTO <input type="checkbox"/>	9.5. VIA DE PARTO <input type="checkbox"/>
9.5.1. EPISIOTOMIA <input type="checkbox"/>	9.5.2. USO DE FÓRCIPE <input type="checkbox"/>	9.5.3. INDICAÇÃO DE CESÁREA <input type="checkbox"/>
9.5.4. TIPO DE INCISÃO UTERINA NA CESÁREA <input type="checkbox"/>	9.5.5. DIFICULDADE DE EXTRAÇÃO FETAL <input type="checkbox"/>	9.6. DEQUITAÇÃO NORMAL <input type="checkbox"/>

**10. DADOS DO RECÉM-NASCIDO**

10.1. IDADE GESTACIONAL DE NASCIMENTO <input type="checkbox"/>	10.2. MÉTODO UTILIZADO PARA DETERMINAÇÃO DE IDADE DO RN <input type="checkbox"/>	10.3. PESO(g) <input type="checkbox"/>
10.3. 1(GEMELAR 2) PESO(g) <input type="checkbox"/>	10.3. 2(GEMELAR 3) PESO(g) <input type="checkbox"/>	10.4. ESTATURA(cm) <input type="checkbox"/>
10.4.1. (GEMELAR 2) ESTATURA(cm) <input type="checkbox"/>	10.4.2. (GEMELAR 3) ESTATURA(cm) <input type="checkbox"/>	10.5. APGAR 1º MIN <input type="checkbox"/>
10.5.1. (GEMELAR 2) APGAR 1º MIN <input type="checkbox"/>	10.5.2. (GEMELAR 3) APGAR 1º MIN <input type="checkbox"/>	10.6. APGAR 5º MIN <input type="checkbox"/>
10.6.1. (GEMELAR 2) APGAR 5º MIN <input type="checkbox"/>	10.6.2. (GEMELAR 3) APGAR 5º MIN <input type="checkbox"/>	10.7. ANÓXIA NEONATAL <input type="checkbox"/>
10.8. NECESSIDADE DE INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL <input type="checkbox"/>	10.9. NECESSIDADE DE SURFACTANTE <input type="checkbox"/>	

**11. MORBIDADE E MORTALIDADE NEONATAIS**

11.1. MALFORMAÇÃO FETAL <input type="checkbox"/>	11.2. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	11.3. INTERNAÇÃO EM UTI NEONATAL <input type="checkbox"/>
11.3.1. NÚMERO DE DIAS DE INTERNAÇÃO <input type="checkbox"/>	11.5. VENTILAÇÃO MECÂNICA <input type="checkbox"/>	11.6. MORBIDADE NEONATAL PRECOCE <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11.7. MORBIDADE NEONATAL TARDIA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	11.8. CONDIÇÃO RN NA ALTA (gestação única ou RN 1) <input type="checkbox"/>	11.8.1. CONDIÇÃO RN NA ALTA (RN 2)
11.8.2. CONDIÇÃO RN NA ALTA (RN 2)	11.9. SEQUELA DEFINITIVA <input type="checkbox"/>	11.10 ÓBITO NEONATAL PRECOCE <input type="checkbox"/>
11.11 ÓBITO NEONATAL TARDIO <input type="checkbox"/>		

**PARTE 2 (Somente Casos)****SEÇÃO A: TRABALHO DE PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO****12. RECORRÊNCIA DE TPP NESTA GESTAÇÃO**

12.1. TPP NESTA GESTAÇÃO ANTES DO EPISÓDIO ATUAL <input type="checkbox"/>	12.2. TRATAMENTO DAQUELE EPISÓDIO <input type="checkbox"/>	12.2.1. TOCOLÍTICO TERAPÊUTICO <input type="checkbox"/>
---	--	---

12.2.2. TOCOLÍTICO MANUTENÇÃO <input type="checkbox"/>	12.2.3. CORTICOSTERÓIDE <input type="checkbox"/>	12.2.4. ANTIBIÓTICO <input type="checkbox"/>
12.4. ALGUM EPISÓDIO, FOI ATENDIDO NESTE HOSPITAL <input type="checkbox"/>	12.5. ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL NA REDE BÁSICA DEPOIS DAQUELE EPISÓDIO <input type="checkbox"/>	

**13. ESTRATÉGIA UTILIZADA DE PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA**

13.1. REPOUSO <input type="checkbox"/>	13.2. ABSTINÊNCIA SEXUAL <input type="checkbox"/>	13.3. AFASTAMENTO DO TRABALHO <input type="checkbox"/>
13.4. TRATAMENTO DE VULVOVAGINITES <input type="checkbox"/>	13.5. CIRCLAGEM <input type="checkbox"/>	13.6. PROGESTERONA <input type="checkbox"/>
13.7. USO DE ANTIESPASMÓDICO <input type="checkbox"/>	13.8. USO DE AGENTES TOCOLÍTICOS <input type="checkbox"/>	13.9. CORTICOSTERÓIDE MANUTENÇÃO <input type="checkbox"/>
13.10. OUTRA <input type="checkbox"/>		

**14. CONDIÇÃO OBSTÉTRICA DA GESTANTE NO MOMENTO DA INTERNAÇÃO**

14.1. NÚMERO DE CONTRAÇÕES <input type="checkbox"/>	14.2. DURAÇÃO(segundos) <input type="checkbox"/>	14.3. DILATAÇÃO(cm) <input type="checkbox"/>
14.4. ESVAECIMENTO(%) <input type="checkbox"/>	14.5. ÍNDICE DE BISHOP <input type="checkbox"/>	14.6. INTEGRIDADE DE MEMBRANAS NA ADMISSÃO <input type="checkbox"/>
14.7. SANGRAMENTO VAGINAL <input type="checkbox"/>	14.8. CONFIRMAÇÃO DE IDADE GESTACIONAL POR ULTRA-SOM <input type="checkbox"/>	

**15. USO DE CORTICOSTERÓIDES PARA INDUÇÃO DE MATURIDADE PULMONAR FETAL**

15.1. UTILIZAÇÃO DURANTE A INTERNAÇÃO ATUAL <input type="checkbox"/>	15.2. MEDICAÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>	15.2.1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/>
15.2.2. DOSE ADMINSTRADA POR APLICAÇÃO(mg) <input type="checkbox"/>	15.2.3. NÚMERO DE DOSES ADMINISTRADAS <input type="checkbox"/>	15.2.4. INTERVALO ENTRE AS DOSES(horas) <input type="checkbox"/>
15.3. USO ANTERIOR NESTA GRAVIDEZ <input type="checkbox"/>	15.3.1. IDADE GESTACIONAL DE UTILIZAÇÃO(semans) <input type="checkbox"/>	15.3.2. USO DE DOSES DE MANUTENÇÃO <input type="checkbox"/>
15.3.3. QUANTAS? <input type="checkbox"/>	15.4. USO DE DOSES DE RESGATE <input type="checkbox"/>	15.4.1. QUANTAS? <input type="checkbox"/>

**16. USO DE AGENTES TOCOLÍTICOS**

16.1. UTILIZAÇÃO DURANTE A INTERNAÇÃO ATUAL <input type="checkbox"/>	16.2. MEDICAÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>	16.2.1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/>
16.2.2. DOSE ADMINSTRADA POR APLICAÇÃO(mg) <input type="checkbox"/>	16.2.3. TEMPO DE UTILIZAÇÃO(horas) <input type="checkbox"/>	16.2.4. INTERVALO ENTRE AS DOSES(horas) <input type="checkbox"/>
16.3. ASSOCIAÇÃO DE TOCOLÍTICOS COMO PRIMEIRA OPÇÃO <input type="checkbox"/>	16.3.1. QUAIS <input type="checkbox"/>	16.4. NECESSIDADE DE UTILIZAÇÃO DE OUTRO TOCOLÍTO POR FALHA TERAPÊUTICA <input type="checkbox"/>
16.4.1. QUAL(IS) <input type="checkbox"/>		

**17. USO DE ANTIBIÓTICOS**

17.1. UTILIZAÇÃO DURANTE A INTERNAÇÃO ATUAL <input type="checkbox"/>	17.2. MEDICAÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>	17.2.1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/>
---	---	--

17.2.2. DOSE ADMINSTRADA POR APLICAÇÃO(mg) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	17.2.2. TEMPO DE UTILIZAÇÃO(dias) <input type="checkbox"/>	17.2.3. INTERVALO ENTRE AS DOSES <input type="checkbox"/>
17.3. ASSOCIAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS COMO PRIMEIRA OPÇÃO <input type="checkbox"/>	17.3.1. QUAIS <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	17.4. NECESSIDADE DE UTILIZAÇÃO DE OUTRO ANTIBIÓTICO <input type="checkbox"/>
16.4.1. QUAL(IS) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		

**18. PESQUISA PARA ESTREPTOCOCO DO GRUPO B**

18.1. NÃO REALIZADA <input type="checkbox"/>	18.2. REALIZADA COM CULTURA SIMPLES <input type="checkbox"/>	18.3. REALIZADA COM CULTURA SELETIVA <input type="checkbox"/>
--	--	---

**19. OUTRAS MEDICAÇÕES UTILIZADAS NESTA INTERNAÇÃO**

19.1. NÃO <input type="checkbox"/>	19.2. SIM <input type="checkbox"/>	19.2.1. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
------------------------------------	------------------------------------	--

**20. COMPLICAÇÕES MATERNAS E FETAIS DURANTE O TRATAMENTO DO TPP**

20.1. NENHUMA DETECTADA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	20.2. DIAGNÓSTICO DE CORIOAMNIONITE <input type="checkbox"/>	20.2.1. QUAL(IS) CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE CORIOAMNIONITE: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
20.3. SEPSE MATERNA <input type="checkbox"/>	20.4. HEMORRAGIA <input type="checkbox"/>	20.5. EFEITO COLATERAL GRAVE MATERNO/FETAL COM A MEDICAÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>
20.5.1. DESCOMPENSAÇÃO CARDÍACA <input type="checkbox"/>	20.5.2. OLIGOÂMNIÓ <input type="checkbox"/>	20.5.3. OUTRA <input type="checkbox"/>
20.5.4. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	20.6. NECESSIDADE DE INTERROMPER O TOCOLÍTICO DEVIDO A EFEITO COLATERAL <input type="checkbox"/>	

**SEÇÃO B: RUPTURA PREMATURA PRÉ-TERMO DE MEMBRANAS****21. ÉPOCA DA OCORRÊNCIA**

21.1. IDADE GESTACIONAL DA RUPTURA(semans) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	21.2. CONFIRMAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL POR ULTRA-SOM <input type="checkbox"/>	21.3. INTENSIDADE DO OLIGOÂMNIÓ PELO ULTRA-SOM <input type="checkbox"/>
--	---	---

**22. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO**

22.1. SOMENTE HISTÓRIA CLÍNICA <input type="checkbox"/>	22.2. VISUALIZAÇÃO DE SAÍDA DE LA <input type="checkbox"/>	22.3. CRISTALIZAÇÃO EM LÂMINA <input type="checkbox"/>
22.4. pH VAGINAL <input type="checkbox"/>	22.5. PROVA DO FORRO <input type="checkbox"/>	22.6. ULTRA-SOM <input type="checkbox"/>
22.7. OUTRO <input type="checkbox"/>	22.8. TEMPO TRANSCORRIDO ENTRE A RUPTURA INFORMADA E O DIAGNÓSTICO <input type="checkbox"/>	22.9. DIAGNÓSTICO FOI FEITO NESTE HOSPITAL <input type="checkbox"/>

**23. CONDUTA**



23.1. INTERRUPTÃO IMEDIATA DA GESTAÇÃO NO MOMENTO DO DIAGNÓSTICO <input type="checkbox"/>	23.2. CONSERVADORA <input type="checkbox"/>	23.2.1. FICOU INTERNADA ANTERIORMENTE POR ESTE DIAGNÓSTICO <input type="checkbox"/>
23.2.2. RECEBEU ALTA HOSPITALAR ANTES DO PARTO ATUAL <input type="checkbox"/>	23.2.3. FEZ ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL NA REDE BÁSICA DEPOIS DA ALTA <input type="checkbox"/>	

**24. ESTRATÉGIA UTILIZADA NO TRATAMENTO CONSERVADOR**

24.1. REPOUSO <input type="checkbox"/>	24.2. ABSTINÊNCIA SEXUAL <input type="checkbox"/>	24.3. AFASTAMENTO DO TRABALHO <input type="checkbox"/>
24.4. TRATAMENTO DE VULVOVAGINITES <input type="checkbox"/>	24.5. USO DE ANTIESPASMÓDICO <input type="checkbox"/>	24.6. PROGESTERONA <input type="checkbox"/>
24.7. HIPERHIDRATAÇÃO <input type="checkbox"/>	24.8. CORTICOSTERÓIDE <input type="checkbox"/>	24.9. ANTIBIÓTICO <input type="checkbox"/>
24.10. TOCOLÍTICO <input type="checkbox"/>	24.11. OUTRO <input type="checkbox"/>	

**25. HIPERHIDRATAÇÃO MATERNA**

25.1. SOLUÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>	25.2. VOLUME POR DIA(litros) <input type="checkbox"/>	25.3. VIA DE ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/>
25.4. TEMPO DE ADMINISTRAÇÃO(dias) <input type="checkbox"/>		

**26. USO DE CORTICOSTERÓIDES PARA INDUÇÃO DE MATURIDADE PULMONAR FETAL**

26.1. UTILIZAÇÃO DURANTE A INTERNAÇÃO ATUAL <input type="checkbox"/>	26.2. MEDICAÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>	26.2.1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/>
26.2.2. DOSE ADMINSTRADA POR APLICAÇÃO(mg/U) <input type="checkbox"/>	26.2.3. NÚMERO DE DOSES ADMINISTRADAS <input type="checkbox"/>	26.2.4. INTERVALO ENTRE AS DOSES(horas) <input type="checkbox"/>
26.3. USO ANTERIOR NESTA GRAVIDEZ <input type="checkbox"/>	26.3.1. IDADE GESTACIONAL DE UTILIZAÇÃO(semans) <input type="checkbox"/>	26.3.2. USO DE DOSES DE MANUTENÇÃO <input type="checkbox"/>
26.3.3. QUANTAS? <input type="checkbox"/>	26.4. USO DE DOSES DE RESGATE <input type="checkbox"/>	26.4.1. QUANTAS? <input type="checkbox"/>

**27. USO DE AGENTES TOCOLÍTICOS**

27.1. UTILIZAÇÃO DURANTE A INTERNAÇÃO ATUAL <input type="checkbox"/>	27.2. MEDICAÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>	27.2.1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/>
27.2.2. DOSE ADMINSTRADA POR APLICAÇÃO(mg) <input type="checkbox"/>	27.2.3. TEMPO DE UTILIZAÇÃO(horas) <input type="checkbox"/>	27.2.4. INTERVALO ENTRE AS DOSES(horas) <input type="checkbox"/>
27.3. ASSOCIAÇÃO DE TOCOLÍTICOS COMO PRIMEIRA OPÇÃO <input type="checkbox"/>	27.3.1. QUAIS <input type="checkbox"/>	27.4. NECESSIDADE DE UTILIZAÇÃO DE OUTRO TOCOLÍTO POR FALHA TERAPÊUTICA <input type="checkbox"/>
27.4.1. QUAL(IS) <input type="checkbox"/>	27.5. TOCOLÍTICO DE MANUTENÇÃO <input type="checkbox"/>	27.5.1. QUAL <input type="checkbox"/>

**28. USO DE ANTIBIÓTICOS**

28.1. UTILIZAÇÃO DURANTE A INTERNAÇÃO ATUAL <input type="checkbox"/>	28.2. MEDICAÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>	28.2.1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/>
28.2.2. DOSE ADMINSTRADA POR APLICAÇÃO(mg/U) <input type="checkbox"/>	28.2.2. TEMPO DE UTILIZAÇÃO(dias) <input type="checkbox"/>	28.2.3. INTERVALO ENTRE AS DOSES <input type="checkbox"/>

28.3. ASSOCIAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS COMO PRIMEIRA OPÇÃO <input type="checkbox"/>	28.3.1. QUAIS <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	28.4. NECESSIDADE DE UTILIZAÇÃO DE OUTRO ANTIBIÓTICO <input type="checkbox"/>
28.4.1. QUAL(IS) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		

**29. EXAMES LABORATORIAIS ROTINEIROS**

29.1. PESQUISA PARA ESTREPTOCOCCO DO GRUPO B <input type="checkbox"/>	29.1.1. REALIZADA COM CULTURA SIMPLES <input type="checkbox"/>	29.1.2. REALIZADA COM CULTURA SELETIVA <input type="checkbox"/>
HEMOGRAMA <input type="checkbox"/>	SEDIMENTO URINÁRIO <input type="checkbox"/>	CULTURA DE URINA <input type="checkbox"/>
HEMOCULTURA <input type="checkbox"/>	PROTEÍNA C REATIVA <input type="checkbox"/>	VHS <input type="checkbox"/>
CULTURA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO POR AMNIOCENTESE <input type="checkbox"/>	GLICOSE NO LÍQUIDO AMNIÓTICO <input type="checkbox"/>	OUTRO(S) <input type="checkbox"/>

**30. OUTRAS MEDICAÇÕES UTILIZADAS NESTA INTERNAÇÃO**

30.1. NÃO <input type="checkbox"/>	30.2. SIM <input type="checkbox"/>	30.2.1. QUAL (IS): <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
------------------------------------	------------------------------------	--

**31. COMPLICAÇÕES MATERNAS E FETAIS DURANTE O TRATAMENTO DO TPP**

31.1. NENHUMA DETECTADA <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	31.2. CORIOAMNIONITE <input type="checkbox"/>	31.2.1. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE CORIOAMNIONITE: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
31.3. SEPSE MATERNA <input type="checkbox"/>	31.4. HEMORRAGIA MATERNA <input type="checkbox"/>	31.5. EFEITO COLATERAL GRAVE MATERNO/FETAL COM A MEDICAÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>
31.5.1. HIPOPLASIA PULMONAR FETAL <input type="checkbox"/>	31.5.2. DEFORMIDADES ANATÔMICAS FETAIS <input type="checkbox"/>	31.5.3. OUTRA <input type="checkbox"/>

**32. PERÍODO DE LATÊNCIA**32.1. TEMPO TRANSCORRIDO ENTRE RUPTURA DE MEMBRANAS E O NASCIMENTO(dias) **SEÇÃO C: PARTO PREMATURO TERAPÊUTICO OU ELETIVO**

33.1. CONDIÇÃO MATERNA QUE MOTIVOU A INTERRUPÇÃO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	33.1.1. TENTATIVA DE TRATAMENTO NA INTERNAÇÃO ANTES DA INTERRUPÇÃO <input type="checkbox"/>	33.1.2. DURAÇÃO DO TRATAMENTO NA INTERNAÇÃO <input type="checkbox"/>
33.2. CONDIÇÃO FETAL QUE MOTIVOU A INTERRUPÇÃO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	33.2.1. TENTATIVA DE TRATAMENTO NA INTERNAÇÃO ANTES DA INTERRUPÇÃO <input type="checkbox"/>	33.2.2. DURAÇÃO DO TRATAMENTO NA INTERNAÇÃO <input type="checkbox"/>
33.3. CONDIÇÃO PLACENTÁRIA QUE MOTIVOU A INTERRUPÇÃO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	33.3.1. TENTATIVA DE TRATAMENTO NA INTERNAÇÃO ANTES DA INTERRUPÇÃO <input type="checkbox"/>	33.3.2. DURAÇÃO DO TRATAMENTO NA INTERNAÇÃO <input type="checkbox"/>
33.4. INTERRUPÇÃO ELETIVA (SEMINDICAÇÃO MÉDICA) <input type="checkbox"/>	33.5. ERRO DE ESTIMATIVA DE IDADE GESTACIONAL <input type="checkbox"/>	

**34. USO DE CORTICOSTERÓIDES PARA INDUÇÃO DE MATURIDADE PULMONAR FETAL**

34.1. UTILIZAÇÃO DURANTE A INTERNAÇÃO ATUAL <input type="checkbox"/>	34.2. MEDICAÇÃO UTILIZADA <input type="checkbox"/>	34.2.1. VIA DE ADMINISTRAÇÃO <input type="checkbox"/>
34.2.2. DOSE ADMINSTRADA POR APLICAÇÃO(mg/U) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	34.2.3. NÚMERO DE DOSES ADMINISTRADAS <input type="checkbox"/>	34.2.4. INTERVALO ENTRE AS DOSES(horas) <input type="checkbox"/>
34.3. USO ANTERIOR NESTA GRAVIDEZ <input type="checkbox"/>	34.3.1. IDADE GESTACIONAL DE UTILIZAÇÃO(semnas) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	34.3.2. USO DE DOSES DE MANUTENÇÃO <input type="checkbox"/>
34.3.3. QUANTAS? <input type="checkbox"/>	34.4. USO DE DOSES DE RESGATE <input type="checkbox"/>	34.4.1. QUANTAS? <input type="checkbox"/>

## Anexo 7. Aprovação do Comitê de Ética do Estudo Multicêntrico de Investigação em Prematuridade no Brasil



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 08/09/09.  
(Grupo III)

**PARECER CEP:** Nº 704/2009 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 0564.1.146.000-09

### I - IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO:** “ESTUDO MULTICÊNTRICO SOBRE A PREMATURIDADE NO BRASIL”.  
**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Renato Passini Júnior.  
**INSTITUIÇÃO:** CAISM/UNICAMP  
**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 07/08/2009  
**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 08/09/10 (O formulário encontra-se no *site* acima)

### II - OBJETIVOS

Avaliar a prevalência de partos pré-termo numa Rede de Instituições Hospitalares do Brasil, aferindo suas principais condições causais, fatores de risco associados, normas de atendimento e morbimortalidade perinatal.

### III - SUMÁRIO

Pesquisa composta por um estudo de prevalência, de corte transversal multicêntrico e um estudo de caso-controle aninhado, a serem implementados em 27 unidades obstétricas de referência nas diversas regiões geográficas do Brasil (Região Norte – 1; Nordeste – 10; Centro-Oeste – 1; Sudeste – 13; Sul – 2). Para o estudo de prevalência os pesquisadores principais e os pesquisadores locais deverão realizar vigilância prospectiva, durante um período de seis meses, de todas as mulheres internadas nessas unidades para parto, para a identificação dos casos de parto pré-termo e suas principais causas. Nos primeiros três meses do estudo, além da avaliação da prevalência do parto prematuro e de suas causas, será feita uma análise de eventuais fatores associados ao parto prematuro, comparando mulheres que tiveram o parto pré-termo com aquelas que tiveram recém-nascidos de termo. Para o estudo de prevalência serão avaliados 37.000 partos (termo e pré-termo), correspondendo a aproximadamente metade dos partos ocorridos no total das instituições participantes em doze meses. Para o estudo de caso-controle foi estimado um tamanho amostral de 1.055 mulheres em cada grupo (casos e controles). O total de partos pré-termo avaliados, incluindo o estudo de prevalência e o caso-controle, corresponderá a 3.600. Os dados serão coletados através de questionário aplicado após o parto, codificados em formulário eletrônico e enviados a um banco de dados central. Análise de dados: A análise dos dados será feita por sub-grupos de acordo com a época da ocorrência do parto pré-termo, suas causas prováveis, as opções de terapêuticas adotadas e resultados neonatais obtidos, estimando-se as respectivas taxas, razões e riscos relativos para os possíveis preditores. Com os resultados encontrados, pretende-se conhecer melhor o nascimento pré-termo no Brasil, seus principais fatores de risco sociais e biológicos, bem como fundamentar ações de política de saúde e dar início a ensaios clínicos abordando as estratégias de prevenção e tratamento das condições causais de partos pré-termo, que tantos agravos físicos e emocionais traz para essas crianças e suas famílias.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936  
FAX (019) 3521-7187  
cep@fcm.unicamp.br



Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

#### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

#### VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)


Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

#### VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na VIII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de agosto de 2009.

**Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM/UNICAMP

## Anexo 8. Declaração de Nascido Vivo-SINASC

 <b>República Federativa do Brasil</b> <b>Ministério da Saúde</b> 1ª VIA - SECRETARIA DE SAÚDE		<b>Declaração de Nascido Vivo</b>		
I	1 Nome do Recém-nascido			
	Data e hora do nascimento		3 Sexo	
	2 Data		<input type="checkbox"/> M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado	
II	4 Peso ao nascer		5 Índice de Apgar	
	em gramas		1º minuto    5º minuto	
	7 Local da ocorrência		8 Estabelecimento	
III	1 <input type="checkbox"/> Hospital    3 <input type="checkbox"/> Domicílio    9 Ignorado 2 <input type="checkbox"/> Outros estab. saúde    4 <input type="checkbox"/> Outros		Código CNES	
	9 Endereço da ocorrência, se fora do estab. ou da resid. da Mãe (rua, praça, avenida, etc)			10 CEP
	11 Bairro/Distrito		12 Município de ocorrência	
IV	14 Nome da Mãe		15 Cartão SUS	
	16 Escolaridade (última série concluída)		17 Ocupação habitual	
	Nível 0 <input type="checkbox"/> Sem escolaridade    3 <input type="checkbox"/> Médio (antigo 2º grau)    Ignorado 1 <input type="checkbox"/> Fundamental I (1ª a 4ª série)    4 <input type="checkbox"/> Superior incompleto 2 <input type="checkbox"/> Fundamental II (5ª a 8ª série)    5 <input type="checkbox"/> Superior completo		Código CBO 2002	
V	18 Data nascimento da Mãe		19 Idade (anos)	
	20 Naturalidade da Mãe		21 Situação conjugal	
	Município / UF (se estrangeiro informar País)		1 <input type="checkbox"/> Solteira    4 <input type="checkbox"/> Separada judicialmente/divorciada 2 <input type="checkbox"/> Casada    5 <input type="checkbox"/> União estável 3 <input type="checkbox"/> Viúva    9 <input type="checkbox"/> Ignorada	
VI	22 Raça / Cor da Mãe		23 Logradouro	
	1 <input type="checkbox"/> Branca    4 <input type="checkbox"/> Parda 2 <input type="checkbox"/> Preta    5 <input type="checkbox"/> Indígena 3 <input type="checkbox"/> Amarela		Número    Complemento    24 CEP	
	29 Bairro/Distrito		28 Município	
VII	28 Nome do Pai			29 Idade do Pai
	30 Histórico gestacional			
	■ Nº gestações anteriores    ■ Nº de partos vaginais    ■ Nº de cesáreas    ■ Nº de nascidos vivos    ■ Nº de perdas fetais / abortos			
VIII	31 Data da Última Menstruação (DUM)		32 Nº de semanas de gestação, se DUM Ignorada	
	Método utilizado para estimar		33 Número de consultas de pré-natal	
	1 <input type="checkbox"/> Exame Físico    2 <input type="checkbox"/> Outro método    9 <input type="checkbox"/> Ignorado		99 <input type="checkbox"/> Ignorado	
IX	34 Mês de gestação em que iniciou o pré-natal		35 Tipo de gravidez	
	99 <input type="checkbox"/> Ignorado		1 <input type="checkbox"/> Única 2 <input type="checkbox"/> Dupla 3 <input type="checkbox"/> Tripla ou mais 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
	36 Apresentação		37 O Trabalho de parto foi induzido?	
X	38 Tipo de parto		39 Cesárea ocorreu antes do trabalho de parto iniciar?	
	1 <input type="checkbox"/> Cefálica 2 <input type="checkbox"/> Pélvica ou Podálica 3 <input type="checkbox"/> Transversa 9 <input type="checkbox"/> Ignorado		1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
	1 <input type="checkbox"/> Vaginal 2 <input type="checkbox"/> Cesáreo 9 <input type="checkbox"/> Ignorado		1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 3 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	
XI	40 Nascimento assistido por		41 Descrever todas as anomalias congênicas observadas	
	1 <input type="checkbox"/> Médico 2 <input type="checkbox"/> Enfermeira/Obstetiz 3 <input type="checkbox"/> Parteira 4 <input type="checkbox"/> outros 9 <input type="checkbox"/> Ignorado			
	42 Data do preenchimento			
XII	44 Função		45 Tipo documento	
	1 <input type="checkbox"/> Médico    2 <input type="checkbox"/> Enfermeiro    3 <input type="checkbox"/> Parteira    4 <input type="checkbox"/> Func. Cartório 5 <input type="checkbox"/> Outros (descrever)		1 <input type="checkbox"/> CNES    2 <input type="checkbox"/> CRM    3 <input type="checkbox"/> COREN    4 <input type="checkbox"/> RG    5 <input type="checkbox"/> CPF	
	46 Nº do documento		47 Órgão emissor	
XIII	48 Cartório		49 Registro	
	Código		50 Data	
	51 Município		52 UF	
<b>ATENÇÃO: ESTE DOCUMENTO NÃO SUBSTITUI A CERTIDÃO DE NASCIMENTO</b> O Registro de Nascimento é obrigatório por lei. Para registrar esta criança, o pai ou responsável deverá levar este documento ao cartório de registro civil.				
Versão 01/10 - 2ª Impressão 11/2010				