

BC/27203

IB/81163

T/UNICAMP

P658_i

Este exemplar corresponde à redação final
da tese defendida pelo(a) candidato(a)
Carla Franchi Pinto
Bernardo Beiguelman
e aprovada pela Comissão Julgadora.
13/2/96 x

TESE DE DOUTORADO

UNICAMP - 1996



**INCIDÊNCIA, SAZONALIDADE, RAZÃO DE SEXO E OUTROS
ASPECTOS DA BIOLOGIA DA GEMELARIDADE.**

Autora : Carla Franchi Pinto

Orientador : Prof. Bernardo Beiguelman



UNIDADE J8
 Nº CHAMADA: 1/UNICAMP
 P658L
 V. E.
 TOMBO 80/27203
 PROC. 667/96
 C ☐ D ☒
 PREÇO R\$ 11,00
 DATA 30/03/96
 N.º CPD C.n. 00080565-4

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
 BIBLIOTECA CENTRAL DA UNICAMP

P658i Pinto, Carla Franchi
 Incidência, sazonalidade, razão de sexo e outros
 aspectos da biologia da gemelaridade / Carla Franchi
 Pinto. — Campinas, SP : [s.n.], 1996.

Orientador: Bernardo Beiguelman.
 Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.
 Instituto de Biologia.

1. Gêmeos - Estudo. 2. Razão de masculinidade.
 3. Peso ao nascer. 4. Tamanho ao nascer. 5. Índice de
 Apgar. I. Beiguelman, Bernardo. II. Universidade Estadual
 de Campinas. Instituto de Biologia. III. Título.

LOCAL E DATA : Campinas, 13 de Fevereiro de 1996.

BANCA EXAMINADORA :

TITULARES:

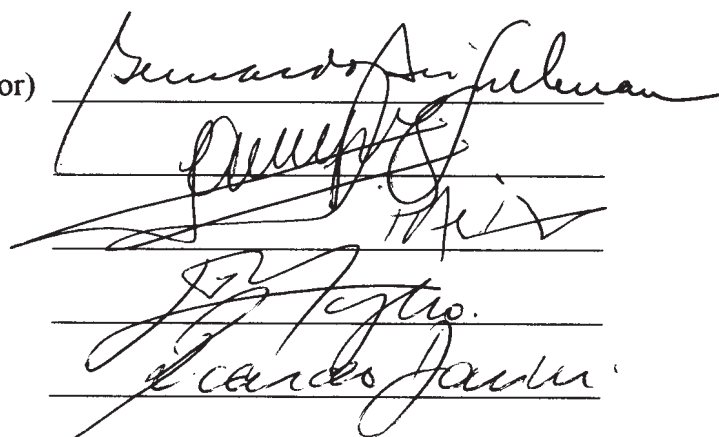
Prof. Dr. Bernardo Beiguelman (Orientador)

Prof. Dr. Luís Alberto Magna

Prof. Dr. Henrique Krieger

Prof. Dr. Louis Bernard Klaczko

Prof. Dr. Ricardo Barini

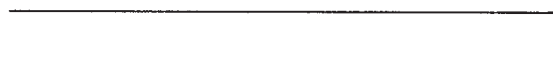


The block contains five handwritten signatures, each written over a horizontal line. From top to bottom, the signatures correspond to: Bernardo Beiguelman, Luís Alberto Magna, Henrique Krieger, Louis Bernard Klaczko, and Ricardo Barini. The signatures are in cursive and vary in style.

SUPLENTES:

Prof. Dr. Walter Pinto Júnior

Prof. Dr. Júlio Toporovsky



Two horizontal lines provided for the signatures of the suplentes, Prof. Dr. Walter Pinto Júnior and Prof. Dr. Júlio Toporovsky. No signatures are present on these lines.

APROVADA

**Ao Professor Bernardo Beiguelman, que
tem seu nome inscrito na história da Genética, cujo
caráter e retidão são raros de se encontrar nos dias de
hoje, que sempre esteve presente nos melhores e nos mais
difíceis momentos da minha vida e a quem devo a
orientação para a realização profissional,**

dedico este trabalho,

com gratidão, carinho, respeito e admiração.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Bernardo Beiguelman por todo carinho, paciência, estímulo e pelo privilégio de tê-lo como educador e como exemplo de conduta e ética.

Ao Prof. Dr. Walter Pinto Júnior pelas opiniões, críticas, pelos dias e noites em claro ensinando-me a aprender com os meus próprios erros e com os erros dos outros. Pelo estímulo, pela confiança e pelo seu amor, meu muito obrigada.

Ao meu pai, pelo apoio de sempre, por seu estímulo e por ser, além de pai, o meu melhor amigo, muito obrigada.

À minha avó, por seu infinito amor.

Ao Sr. Edejaime da Cruz Ribas, não apenas pelo auxílio na edição da tese, mas pelo apoio, carinho e por transformar os momentos difíceis em simples etapas, construtivas e transponíveis.

Ao Sr. Luís Augusto Titarelli Amin, pelos programas para coleta e análise dos dados e pela sua imensa amizade.

Ao Prof. Dr. Luís Alberto Magna e ao Prof. Dr. Henrique Krieger, pelas inúmeras discussões e análise estatística.

À Maternidade de Campinas, por ter aberto suas portas permitindo a coleta dos dados do presente trabalho.

À toda equipe do SAME da Maternidade de Campinas, pela receptividade e orientação na manipulação dos registros para a coleta dos dados. À toda a equipe, meu agradecimento pela delicadeza, amabilidade e presteza.

À Srta. Cristina, pelo auxílio na coleta dos dados.

À Srta. Juliana Aparecida Crivellaro, pelo trabalho datilográfico.

À Sra. Teresa, secretária da Genética, pela atenção, presteza e delicadeza sempre presentes.

Muito Obrigada

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	1
1. CICLO MENSTRUAL.....	6
1.1 OVOGÊNESE, OVULAÇÃO E FECUNDAÇÃO.....	6
1.2 REGULAÇÃO HORMONAL DO CICLO MENSTRUAL.....	13
2. TRANSPORTE OVULAR.....	20
3. NIDAÇÃO E DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO.....	25
4. FORMAÇÃO DOS GÊMEOS.....	32
5. SUPERFECUNDAÇÃO HETEROPATERNA.....	39
6. PARES MONOZIGÓTICOS DISCORDANTES QUANTO AO SEXO.....	40
7. GÊMEOS TERATÓPAGOS.....	41
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	50
RESULTADOS.....	55
INVESTIGAÇÃO DA VARIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DA GÊMEOS.....	55
INVESTIGAÇÃO DA SAZONALIDADE DOS NASCIMENTOS GEMELARES.....	73
INVESTIGAÇÃO DA RAZÃO DE SEXO.....	88
INVESTIGAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DA IDADE DOS GENITORES.....	93
INVESTIGAÇÃO DA COMPOSIÇÃO ÉTNICA E DA CIDADE DE RESIDÊNCIA DAS MÃES.....	96
INVESTIGAÇÃO DA CATEGORIA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR E DO ESTADO CIVIL DAS PARTURIENTES.....	101
INVESTIGAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE TRABALHO DE PARTO E DO TIPO DE PARTO.....	104
INVESTIGAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL.....	104
INVESTIGAÇÃO DA PARIDADE.....	107
INVESTIGAÇÃO DOS ABORTOS ESPONTÂNEOS.....	112
INVESTIGAÇÃO DA NATIMORTALIDADE.....	112

INVESTIGAÇÃO DA MORTALIDADE NEONATAL.....	118
INVESTIGAÇÃO DO PESO DOS GÊMEOS AO NASCER.....	123
INVESTIGAÇÃO DA ESTATURA DOS GÊMEOS AO NASCER.....	132
INVESTIGAÇÃO DO ÍNDICE DE APGAR.....	138
DISCUSSÃO.....	149
INCIDÊNCIA DE NASCIMENTOS GEMELARES.....	150
SAZONALIDADE.....	157
RAZÃO DE SEXO.....	159
IDADE DOS GENITORES.....	162
COMPOSIÇÃO ÉTNICA DAS MÃES.....	166
CIDADE DE RESIDÊNCIA DAS MÃES.....	168
CATEGORIA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR.....	169
ESTADO CIVIL DAS PARTURIENTES.....	171
OCORRÊNCIA DE TRABALHO DE PARTO.....	174
TIPO DE PARTO.....	175
IDADE GESTACIONAL.....	177
PARIDADE.....	179
ABORTO ESPONTÂNEO.....	181
NATIMORTALIDADE.....	182
MORTALIDADE NEONATAL PRECOCE.....	187
PESO DOS GÊMEOS AO NASCER.....	194
ESTATURA DOS GÊMEOS AO NASCER.....	201
ÍNDICE DE APGAR.....	204
CONCLUSÕES.....	211
SUMÁRIO.....	217
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	225

ÍNDICE DAS FIGURAS

Figura 1 - Primeiros estágios do desenvolvimento do zigoto.....	12
Figura 2 - Áreas de nidação do blastocitos.....	23
Figura 3 - Diversos estágios evolutivos das vilosidades placentárias.....	30
Figura 4 - Formação de gêmeos monozigóticos por produção de dois blastocistos, em consequência de separação precoce dos blastômeros (1), por divisão da massa celular interna (2) e por divisão do disco embrionário (3).....	35
Figura 5 - Representação esquemática dos vários tipos possíveis de trigêmeos e tetragêmeos quanto a sua zigosidade.....	37
Figura 6 - Teratópagos catadítimos: a) diprósopos; b) dicefálos; c) isquiópagos; d) pigópagos.....	43
Figura 7 - Teratópagos anadítimos: a) craniópagos; b) sincéfalos; c) dípigos.....	44
Figura 8 - Teratópagos anacatadítimos: a) toracópagos; b) onfalópagos; c) raquípagos.....	45
Figura 9 - Curva de regressão que melhor se ajusta à distribuição da incidência anual de gêmeos durante o período de 1984 a 1993. Regressão sinusóide $y=a+b.\text{sen}(x+c)$ onde $a=8,6842$, $b=0,5748$, $c=-0,7446$	62
Figura 10 - Curva de regressão que melhor se ajusta à distribuição da incidência anual de gêmeos dizigóticos durante o período de 1984 a 1993. Regressão quadrática $y=a+bx+cx^2$ onde $a=4,6572$, $b=0,2443$, $c=-0,0335$	63
Figura 11 - Curva de regressão que melhor se ajusta à distribuição da incidência anual de gêmeos monozigóticos durante o período de 1984 a 1993. Regressão sinusóide $y=a+b.\text{sen}(x+c)$ onde $a=3,8669$, $b=1,1658$, $c=-0,4782$	64
Figura 12 - Representação gráfica da distribuição da incidência quinquenal de gêmeos (total, de pares dizigóticos e de pares monozigóticos) por mil partos durante o período de 1925 a 1993.....	67
Figura 13 - Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência anual de gêmeos durante o período de 1925 a 1993. Regressão quadrática $y=a+bx+cx^2$ onde $a=33,1168$, $b=-0,5520$, $c=-0,0031$	69
Figura 14 - Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência anual de pares dizigóticos durante o período de 1925 a 1993. Regressão quadrática $y=a+bx+cx^2$ onde $a=23,9340$, $b=-0,3279$, $c=0,0012$	70

Figura 15 - Curva de regressão linear ajustada à distribuição da incidência anual de pares dizigóticos durante o período de 1925 a 1993. Regressão linear $y=a+bx$ onde $a=20,2341$ e $b=-0,1872$	71
Figura 16 - Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência anual de pares monozigóticos durante o período de 1925 a 1993. Regressão quadrática $y=a+bx+cx^2$ onde $a=9,1778$; $b=-0,2241$; $c=0,0019$	72
Figura 17 - Incidência mensal de gêmeos baseada no período de 1984 a 1993. As colunas em hachurado referem-se à incidência de pares monozigóticos	75
Figura 18 - Proporção mensal de gêmeos dizigóticos baseada no período de 1984 a 1993.....	76
Figura 19 - Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência anual de gêmeos segundo as estações dos anos no período entre 1984 a 1993. Regressão sinusóide $y=a+b.\text{sen}(x+c)$ onde $a=1,9685$, $b=0,4820$, $c=-0,0476$	80
Figura 20 - Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência de gêmeos segundo os trimestres dos anos do período entre 1984 a 1993. Regressão sinusóide $y=a+b.\text{sen}(x+c)$ onde $a=8,7286$, $b=-0,9346$, $c=0,5743$	85
Figura 21 - Distribuição de 757 mães de gêmeos (linha interrompida) e de 1552 controles (linha continua) segundo a idade.....	97
Figura 22 - Distribuição de 124 pais de gêmeos (linha interrompida) e de 250 controles (linha continua) segundo a idade.....	98
Figura 23 - Distribuição de gêmeos (linha contínua) e dos controles (linha interrompida) segundo a idade gestacional dos fetos em semanas...	109
Figura 24 - Histogramas representativos das distribuições expressas na Tabela 37.	128
Figura 25 - Histogramas representativos das distribuições expressas na Tabela 40.	135

ÍNDICE DAS TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos recém-nascidos de parto único (1), dos gêmeos (2) e dos trigêmeos (3) segundo o mês de nascimento durante o período de 1984 a 1993.....	56
Tabela 2 - Distribuição dos recém-nascidos de parto único durante o período de 1984 a 1993, classificados segundo o sexo e o mês de nascimento (NR = sexo não registrado).....	57
Tabela 3 - Distribuição dos gêmeos nascidos no período de 1984 a 1993, classificados segundo o sexo e o mês de nascimento.....	58
Tabela 4 - Distribuição dos trigêmeos nascidos durante o período de 1984 a 1993 classificados segundo o sexo e mês de nascimento.....	59
Tabela 5 - Número de nascimentos e incidência de gêmeos (total, dizigóticos e monozigóticos) e de trigêmeos por mil partos segundo os anos do período entre 1984 e 1993.....	61
Tabela 6 - Incidência quinquenal de gêmeos (total, de pares dizigóticos e de pares monozigóticos) por mil pares durante o período de 1925 a 1993.....	66
Tabela 7 - Incidência mensal de gêmeos (total, dizigóticos e monozigóticos) por mil partos durante o período de 1984 a 1993 e porcentagem de pares dizigóticos e monozigóticos.....	74
Tabela 8 - Número de partos, incidência de gêmeos por mil nascimentos e porcentagem de pares dizigóticos segundo as estações do ano durante o período entre 1984 e 1993.....	78
Tabela 9 - Transformação dos dados da tabela 8, a respeito da incidência de gêmeos e porcentagem de dizigóticos, em valores de z.....	79
Tabela 10 - Temperaturas máximas e mínimas médias em Campinas, SP, nos meses do período entre 1984 e 1993.....	82
Tabela 11 - Precipitação pluvial mensal, em milímetros de chuva, no período de 1984 a 1993 em Campinas, SP.....	83
Tabela 12 - Número de partos, incidência de gêmeos por mil nascimentos, temperatura média máxima, temperatura média mínima e precipitação pluviométrica em milímetros, segundo os trimestres do período entre 1984 e 1993.....	84
Tabela 13 - Coeficientes de correlação entre incidência estacional de pares dizigóticos e temperatura máxima média, temperatura mínima média e precipitação pluvial nas estações dos anos de 1984 a 1993 em Campinas, SP.....	86

Tabela 14 - Razão de sexo (R.S.) dos recém-nascidos de parto único e de parto gemelar nos anos do período de 1984 a 1993.....	89
Tabela 15 - Distribuição de 757 gêmeos segundo o sexo e o grupo etário das mães, e proporção dos pares monozigóticos (MZ) e razão de sexo nos diferentes grupos etários.....	91
Tabela 16 - Razão de sexo (R.S.) dos recém-nascidos de parto único e de parto gemelar segundo os meses do período de 1984 a 1993.....	92
Tabela 17 - Distribuição de 757 mães de gêmeos e de 1552 controles segundo a idade.....	94
Tabela 18 - Distribuição de 124 pais de gêmeos e de 250 controles segundo a idade.....	95
Tabela 19 - Distribuição de 731 mães de gêmeos e de 1515 controles segundo os grandes grupos raciais.....	99
Tabela 20 - Distribuição de 234 mães de gêmeos e de 464 controles segundo a cidade de residência. A categoria "outras" inclui as cidades de Americana, Amparo, Arthur Nogueira, Cordeirópolis, Cosmópolis, Engenheiro Coelho, Guaraí, Hortolândia, Indaiatuba, Jaguariúna, Limeira, Mogi-Mirim, Montemor, Nova Odessa, Paulínia, Piracicaba, Rio Claro, Santa Bárbara D'Oeste, Santo Antônio da Posse, Serra Negra e Valinhos.....	100
Tabela 21 - Distribuição de 759 mães de gêmeos e de 1560 controles segundo a categoria de internação.....	102
Tabela 22 - Distribuição de 723 mães de gêmeos e de 1513 controles segundo o estado civil. Para fins de comparação de proporções, as desquitadas e as viúvas foram reunidas em uma única classe.....	103
Tabela 23 - Distribuição de 649 mães de gêmeos e de 1346 controles segundo a ocorrência de trabalho de parto.....	105
Tabela 24 - Distribuição de 750 mães de gêmeos e de 1560 controles segundo o tipo de parto.....	106
Tabela 25 - Distribuição de 639 mães de gêmeos e de 1121 controles segundo a duração da gestação (idade gestacional) em semanas.....	108
Tabela 26 - Distribuição de 639 partos gemelares e de 1121 controles segundo a idade gestacional classificada em três grupos (pré-termo, termo e pós-termo).....	110
Tabela 27 - Distribuição de 763 mães de gêmeos e de 1565 controles segundo o número de partos anteriores. Para fins de comparação de proporções, as mulheres com 5 ou mais partos anteriores foram reunidas em uma única classe.....	111

Tabela 28 - Distribuição de 763 mães de gêmeos e de 1565 controles segundo o número de abortos espontâneos.....	113
Tabela 29 - Distribuição dos natimortos de partos gemelares durante o período de 1984 a 1993, classificados segundo o sexo e mês de nascimento.....	115
Tabela 30 - Distribuição dos natimortos de parto único durante o período de 1984 a 1993, classificados segundo o sexo e o mês de nascimento (NR=sexo não registrado).....	116
Tabela 31 - Taxa de natimortalidade entre os recém-nascidos de parto único segundo o sexo e os anos do período de 1984 a 1993. Essa tabela foi elaborada a partir dos dados das tabelas 2 e 30.....	117
Tabela 32 - Distribuição dos óbitos neonatais entre os gêmeos no período de 1984 a 1993 segundo o sexo e o mês de nascimento.....	120
Tabela 33 - Distribuição dos óbitos neonatais entre os recém-nascidos de parto único no período de 1989 a 1993 segundo o sexo e o mês de nascimento.....	121
Tabela 34 - Taxa de óbitos neonatais precoces entre os recém-nascidos de parto único segundo o sexo e os anos do período de 1989 a 1993. Essa tabela foi elaborada a partir dos dados das tabelas 2 e 33.....	122
Tabela 35 - Natimortalidade e neomortalidade entre os gêmeos durante o período entre 1984 e 1993.....	124
Tabela 36 - Distribuição dos óbitos neonatais de trigêmeos nascidos durante o período de 1984 a 1993, classificados segundo o sexo e o mês de nascimento.....	125
Tabela 37 - Distribuição dos gêmeos e dos controles segundo o peso ao nascer em gramas. MM e FF = média do peso dos pares masculinos e femininos; M/MF e F/MF = peso dos recém-nascidos do sexo masculino e do sexo feminino dos pares discordantes quanto ao sexo; M e F= recém-nascidos de parto único do sexo masculino e feminino (controles).....	127
Tabela 38 - Comparação das médias e das variâncias do peso ao nascer dos gêmeos e dos controles. As médias e as variâncias foram obtidas após transformação dos valores observados em logaritmos naturais.....	129
Tabela 39 - Coeficientes de correlação intraclasse do peso ao nascer dos gêmeos e elementos para o seu cálculo, usando-se os logaritmos naturais dos valores em gramas.....	131

Tabela 40 - Distribuição dos gêmeos e dos controles segundo a estatura ao nascer em centímetros. MM e FF=média da estatura dos pares masculinos e femininos; M/MF e F/MF = estatura dos recém-nascidos do sexo masculino e do sexo feminino dos pares discordantes quanto ao sexo; M e F= estatura dos recém-nascidos de parto único masculinos e femininos (controles).....	134
Tabela 41 - Comparação das médias e das variâncias da estatura ao nascer dos gêmeos e dos controles.....	136
Tabela 42 - Coeficientes de correlação intraclass da estatura ao nascer dos gêmeos e elementos necessários para o seu cálculo.....	137
Tabela 43 - Testes de independência para averiguar se o primeiro índice de Apgar atribuído aos gêmeos nascidos em segundo lugar está associado àquele atribuído ao gêmeo nascido antes.....	140
Tabela 44 - Testes de independência para averiguar se o segundo índice de Apgar atribuído aos gêmeos nascidos em segundo lugar está associado àquele atribuído ao gêmeo nascido antes.....	141
Tabela 45 - Distribuição dos diferentes tipos de gêmeos segundo a ordem de nascimento e o primeiro e segundo índice de Apgar.....	143
Tabela 46 - Índice de Apgar dos recém-nascidos de parto único segundo o tipo de parto e o sexo.....	144
Tabela 47 - Índice de Apgar dos recém-nascidos de parto único segundo o sexo e o tipo de parto.....	146
Tabela 48 - Primeiro índice de Apgar dos recém-nascidos de parto gemelar segundo o tipo de parto e o sexo (N.R.=tipo de parto não registrado).....	147
Tabela 49 - Média da idade ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) de amostras de mães atendidas na Maternidade de Campinas em diversos períodos.....	155
Tabela 50 - Número médio de filhos ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) de amostras de mães atendidas na Maternidade de Campinas em diversos períodos.....	156

INTRODUÇÃO

A Gemelologia, que é a especialidade dedicada ao estudo dos gêmeos, tem dois grandes objetivos. Um deles é a investigação dos nascimentos múltiplos *per se*. O outro é a avaliação da influência relativa do genótipo sobre a variação fenotípica dos caracteres normais e patológicos da espécie humana.

Gedda, Brenci e Tripodi (1982) já haviam percebido que esse segundo objetivo constitui o alvo da maior parte dos trabalhos sobre gêmeos, apesar de a investigação dos nascimentos múltiplos *per se* trazer contribuições importantes para a biologia da reprodução humana. O panorama observado por esses autores em 1982 não sofreu alteração, conforme se depreende da literatura pertinente publicada a partir desse ano nas revistas de circulação internacional.

Ao investigar temas como incidência de gêmeos, sazonalidade dos nascimentos gemelares, razão de sexo, idade dos genitores, grupo étnico, cidade de origem, nível econômico e estado civil das mães dos gêmeos, trabalho e tipo de parto, idade gestacional, paridade, abortos espontâneos, natimortalidade, mortalidade neonatal, peso e estatura ao nascer e índice de Apgar, fica claro que o presente trabalho deve ser incluído entre aqueles que tem por finalidade o estudo dos nascimentos múltiplos *per se*.

O presente trabalho dá seqüência a uma linha de pesquisa do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, iniciada no final da década de 80 com o trabalho de Moraes, Beiguelman e Krieger (1989). Nessa ocasião, ao estudar a taxa de nascimentos gemelares a cada cinco anos, durante o período de 1965 e 1985, em duas maternidade de Campinas, SP (Maternidade

de Campinas e Casa de Saúde) e duas de São Paulo, SP (Maternidade de São Paulo e Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo), tais autores puderam constatar uma queda acentuada da incidência de gêmeos.

Essa investigação serviu para demonstrar que, no período estudado, houve forte declínio da incidência de nascimentos gemelares (24%), a qual decresceu de 10,68 para 8,11 por mil nascimentos. Essa diminuição deveu-se a uma queda drástica da taxa de pares dizigóticos, o que está de acordo com as constatações feitas após 1960 por outros autores em diversos países (Jeanneret & MacMahon, 1962; Czeizel & Acsádi, 1971; James, 1972, 1975_a, 1980_a, 1982, 1986; Elwood, 1973; Eriksson & Fellman, 1973; Czeizel, 1974; Rola-Janicki, 1974; Krueger & Propping, 1976; Brackenridge, 1977; Nielsen *et al.*, 1978; Imaizumi & Inouye, 1979; Parisi & Caperna, 1981, 1982; Hémon *et al.*, 1981; Mosteller *et al.*, 1981; Doherty & Lancaster, 1986).

Nesse trabalho pioneiro no País constatou-se, ainda, que, no período estudado, as mulheres apresentaram grande diminuição da paridade. Visto que o período analisado coincidiu com a vulgarização do uso de anticoncepcionais orais pelas mulheres paulistas, Moraes, Beiguelman e Krieger (1989) consideraram atraente supor que o emprego desse método de controle da reprodução por grande parcela das mulheres férteis seria a causa principal, se não a única, da diminuição da taxa de nascimentos gemelares observadas entre nós.

A lógica dessa hipótese estava baseada no fato de que a incidência de gêmeos está correlacionada positivamente à paridade, independentemente da idade materna (Bulmer, 1959; Jeanneret & MacMahon, 1962; Renkonen, 1966; Eriksson & Fellman, 1967; Allen & Schachter, 1971). Por outro lado, as mulheres que geram

gêmeos dizigóticos são mais facilmente fecundáveis, apresentando um tempo médio de concepção 2,2 meses menor do que as de parto único (Allen & Schachter, 1971). Os aumentos da incidência de gêmeos notados em períodos pós-guerra, nos quais há altas taxas de coito, seria consequência da maior facilidade de fecundação daquelas mulheres (Jeanneret & MacMahon, 1962; Elwood, 1973; Brackenridge, 1977; Parisi & Caperna, 1982).

A vantagem seletiva das mulheres propensas a gerar gêmeos dizigóticos poderia, pois, estar sendo anulada pelos anticoncepcionais orais, cuja eficiência é muito maior do que a dos métodos anticoncepcionais usados pelas brasileiras férteis antes da década de 60, os quais, de acordo com Beiguelman *et al.* (1965), eram *coitus interruptus* (42,7%), preservativos (28,1%), supositórios vaginais ácidos (15,5%), ducha vaginal após o coito (10,7%) e abstinência sexual nos dias férteis (3,0%). Em outras palavras, ao limitar o tamanho da família a um pequeno número desejado, a fecundidade dos casais propensos a gerar pares dizigóticos estaria sendo reduzida àquela dos casais menos fecundos de mesmo nível sócio-econômico e cultural.

Evidentemente, para aceitar a hipótese de que a vulgarização do uso de anticoncepcionais orais a partir da década de 60 era a causa da diminuição da incidência dos partos gemelares, era imperioso provar que, antes dessa década, não houve declínio da taxa de nascimento de gêmeos. Tal demonstração não só não pôde ser feita, como, ao contrário, provou-se que, muito antes do uso dos anticoncepcionais orais, o fenômeno da queda da incidência de gêmeos já vinha ocorrendo em Campinas de modo bastante acentuado.

De fato, ao investigar a frequência de partos múltiplos na Maternidade de Campinas, Beiguelman & Villarroel-Herrera (1993) constataram que, no período entre 1925 e 1965, o decréscimo dessa incidência foi maior (42%) do que entre 1965 e 1985, também em decorrência da queda da incidência de pares dizigóticos. De acordo com Beiguelman & Villarroel-Herrera (1993), a diminuição da incidência de gêmeos no período entre 1925 e 1965 poderia ser atribuída, principalmente, ao decréscimo acentuado (60%) da proporção de parturientes negróides observado nesses anos, já que a incidência de gêmeos mostrou-se altamente correlacionada à proporção de mães negróides, entre as quais a incidência de gêmeos foi significativamente maior. Essa última observação está de acordo com os dados da literatura pertinentes os quais mostram que as populações negróides são aquelas que apresentam a maior incidência de gêmeos, em consequência da alta proporção de pares dizigóticos, atribuindo-se às mulheres negróides produção maior de gonadotrofinas hipofisárias (Milham, 1964; Nylander, 1973, 1981; Azubuike, 1982; Akanlawon & Ejiwunmi, 1986).

Em relação à queda da incidência de gêmeos, duas questões ainda permaneciam abertas e mereciam investigação no presente trabalho. Uma delas consistia em saber se a incidência de gêmeos (como um todo e levando em conta, separadamente, os pares monozigóticos e dizigóticos) continuava a cair ou teria se estabilizado nos últimos anos. A outra dizia respeito à pesquisa das curvas de regressão que, entre nós, melhor representam a variação temporal da incidência de pares dizigóticos, de pares monozigóticos e dos gêmeos sem discriminação da zigosidade.

O presente trabalho também dá sequência à investigação da hipótese, levantada por Beiguelman e Villarroel-Herrera (1992_a), de que ocorreria sazonalidade dos nascimentos gemelares em Campinas.

Dentre os pesquisadores que investigaram a eventual ocorrência de sazonalidade dos nascimentos gemelares (Edwards, 1938; Timonen & Carper, 1968; Erhardt *et al.*, 1971; Selvin & Janerich, 1972; Zahalkova, 1974; Czeizel, 1974; Kamimura, 1976; James, 1976_a, 1980_b; Elwood, 1978; Nylander, 1981; Bonnelykke *et al.*, 1987; Nonaka & Miura, 1987; Nonaka *et al.*, 1989; Gedda *et al.*, 1989; Picard *et al.*, 1990; Imaizumi, 1992; Beiguelman & Villarroel-Herrera, 1992_a; Gedda, 1994) foram poucos os que deixaram claro terem investigado a existência de um fenômeno cíclico coincidente com alguma estação do ano. Na maioria dos trabalhos pode-se supor que a análise dos dados se restringiu à distribuição da incidência de gêmeos segundo os meses do ano, após reunir as sub-amostras anuais em uma amostra única.

Para que se aceite a hipótese de existência de sazonalidade o que é fundamental é a demonstração de que a incidência de gêmeos nos vários anos do período estudado não só se ajusta a uma curva de regressão sinusóide (ou senóide, se os dados forem transformados em valores de z) mas, ainda, que a periodicidade dessa distribuição harmônica corresponde a determinadas estações. O teste da hipótese de sazonalidade dos nascimentos gemelares em Campinas constitui, por isso, outro objetivo do presente trabalho.

Apesar de a questão da razão de sexo dos gêmeos já haver sido abordada por vários autores (Stocks, 1952; Pedreira *et al.*, 1959; Barr & Stevenson, 1961; Susanne & Corbisier, 1969; Mellender-Araújo, 1973; Rola-Janicki, 1974; Czeizel, 1974; James, 1975_b; Bertranpetit & Marin, 1988; Beiguelman & Villarroel-Herrera, 1992_b), pareceu importante retomá-la no presente trabalho, com a finalidade de analisar a variação da razão de sexo durante uma sucessão de anos de um determinado período e

compará-la com a variação observada nos recém-nascidos de parto simples no mesmo período.

Finalmente, um outro grande objetivo do presente trabalho foi o de caracterizar, em comparação com uma amostra de recém-nascidos de parto único, a distribuição da idade dos genitores dos gêmeos, a composição étnica dessas mães, as cidades de residência, a categoria de internação hospitalar (o que dá uma idéia do nível sócio-econômico), o estado civil das parturientes, a ocorrência de trabalho de parto, o tipo de parto, a idade gestacional, a paridade, os abortos espontâneos, a natimortalidade, a mortalidade neonatal, o peso, estatura e o índice de Apgar dos recém-nascidos gêmeos.

Definidos os objetivos do presente trabalho, deveríamos passar diretamente ao capítulo de Casuística e Métodos. Parece-nos conveniente, entretanto, fazer, antes disso, uma abordagem, ainda que sumária, dos processos que conduzem à ovulação, nidação e desenvolvimento embrionário, bem como da biologia da gemelaridade.

1. CICLO MENSTRUAL

1.1 Ovogênese, Ovulação e Fecundação

Nas mulheres, assim como em outros mamíferos, a meiose I dos ovócitos inicia-se durante a vida intra-uterina, permanecendo no estágio de dictióteno da prófase I até o nascimento. O processo de finalização da meiose é denominado maturação do ovócito. Acredita-se que haja um sinal positivo e um sinal negativo que controlam esse processo de maturação. O sinal positivo predomina sobre o negativo e é, provavelmente,

liberado quando o hormônio folículo-estimulante (FSH) atinge determinado nível dentro do folículo. Esse sinal coincide com o aparecimento de receptores de hormônio luteinizante (LH) nas células da camada granulosa. O aparecimento desses receptores é estimulado pelo FSH.

Para que o ovócito inicie o processo de maturação não é suficiente o aparecimento do sinal positivo, é preciso que o sinal negativo deixe de agir. O pico de LH na metade do ciclo menstrual elimina o estímulo inibitório da meiose, permitindo que o sinal positivo atue e a meiose continue. Se o ovócito, juntamente com o *cumulus oophorus*, for retirado do folículo já submetido ao estímulo positivo, a maturação do ovócito ocorrerá mesmo na ausência de LH, pois, aparentemente, o sinal negativo cessa quando o ovócito se encontra fora do ambiente folicular. É provável que o FSH seja o fator que determina a produção ou a liberação da substância promotora da maturação do ovócito (Gómez *et al.*, 1993).

Durante o crescimento folicular, finas projeções emanam do *cumulus oophorus*, atravessam a zona pelúcida e entram em contato com o ovócito. Acredita-se que nessas projeções existam canais de comunicação entre o ovócito e o *cumulus*. Essa comunicação se faz por intermédio de íons e de pequenas moléculas (Gilula *et al.*, 1978). Imediatamente antes da ovulação, a integridade do complexo *cumulus*-ovócito se rompe, terminando a comunicação, o que deve liberar o ovócito da inibição meiótica. O fator inibidor da meiose consiste num peptídeo encontrado no folículo primordial no estágio de diplóteno. Esse fator é inibido pelo pico pré-ovulatório de LH (Shoham *et al.*, 1993).

O AMP cíclico é, reconhecidamente, um inibidor da maturação do ovócito e, como ele pode transitar entre o *cumulus* e o ovócito, é possível que sirva

como um fator inibidor fisiológico da maturação do ovócito. O fato de a diminuição de AMP cíclico dentro do ovócito determinar a retomada da meiose corrobora essa idéia. Portanto, o pico de LH determinaria a quebra do complexo ovócito-*cumulus*, diminuindo a concentração de AMP cíclico no ovócito, liberando-o para a finalização da meiose (Shoham *et al.*, 1993).

Dessa forma, o ovócito de primeira ordem, originário do único folículo terciário que atinge a máxima maturidade, irá sair do estágio de dictióteno, atingindo rapidamente o diplóteno e a diacinese, finalizando a prófase I. Completa-se, então, a metáfase I, anáfase I e a telófase I. As duas células resultantes da primeira divisão meiótica terão tamanhos diferentes, em oposição ao que ocorre na gametogênese masculina. Isso porque em uma das células ocorrerá o acúmulo de substância nutritiva, rechaçando o núcleo para a periferia. Essa célula é denominada ovócito de segunda ordem. A célula menor aderida ao ovócito de segunda ordem é denominada primeiro corpúsculo polar ou primeiro polócito (Beiguelman, 1982).

O ovócito de segunda ordem inicia a meiose II e, no momento da ovulação, encontra-se em metáfase II. Se o ovócito II não for fertilizado, ele perderá sua capacidade de fecundação e degenerará. Contudo, se fertilizado, ele terminará a anáfase II e a telófase II, originando duas células, também de tamanhos diferentes, o óvulo, de cerca de 0,14 mm e o segundo polócito ou segundo corpúsculo polar. Visto que o primeiro polócito também pode entrar em divisão, dando origem a dois polócitos, o óvulo poderá então, estar associado a três polócitos (Beiguelman, 1982).

Até há pouco tempo acreditava-se que o ovócito permanecia fecundável por um período de apenas dez a doze horas. Contudo, a partir dos procedimentos de

fertilização *in vitro*, observou-se que os ovócitos podem ser mantidos por até trinta e seis horas sem perder sua capacidade de fecundação (Dandekar *et al.*, 1991).

A fecundação, ou seja, a penetração do ovócito de segunda ordem pelo espermatozóide ocorre na trompa em que o ovócito foi expelido e, apesar de milhares de espermatozoides atingirem a trompa e centenas deles o local da fecundação, apenas um penetrará o ovócito (Enders, 1970).

Para que ocorra a penetração do espermatozóide é necessário que ele sofra duas alterações fundamentais, *capacitação* e *reação acrossômica*. A capacitação consiste na remoção de proteínas inibidoras da capacidade fertilizante, que revestem os espermatozoides e são oriundas do epidídimo e do fluido seminal. Embora, classicamente, a capacitação seja definida como modificações no espermatozóide determinadas pelo aparelho reprodutivo feminino, a capacitação pode ser feita artificialmente, *in vitro*, pela incubação do espermatozóide com líquido folicular ou com meio albuminoso. A principal consequência da capacitação é o aumento da motilidade do espermatozóide. Além disso, a superfície do espermatozóide fica alterada pela remoção de antígenos seminais e modificação da carga da superfície do espermatozóide.

Essas modificações determinam uma desestabilização da membrana plasmática e da membrana acrossômica (logo abaixo da plasmática). Consequentemente, ocorre uma quebra dessas membranas, o que recebe a denominação de reação acrossômica. Essa reação é caracterizada pelo influxo de cálcio, que depende de uma proteína de ligação, a calmodulina. A reação acrossômica pode ser induzida por uma glicoproteína de zona pelúcida, designada ZP3, a qual também atua como um receptor de espermatozóide. A reação acrossômica permite a liberação de enzimas acrossômicas,

como hialuronidase, fator semelhante à neuraminidase, enzima dispersadora da *corona* e a protease acrosina. Todas essas enzimas participam do processo de penetração do espermatozóide no óvulo (Shoham *et al.*, 1993).

Segundo Hoshi *et al.* (1993), além da zona pelúcida, o *cumulus oophorus* também parece ter a capacidade de induzir a reação acrossômica, bem como a capacitação. O muco cervical também é capaz de induzir a capacitação, mas não se observa reação acrossômica após a passagem do espermatozóide pelo muco cervical. De qualquer modo, essa reação é muito mais intensa em espermatozóides que chegam à zona pelúcida após terem entrado em contato com o muco cervical, comparativamente àqueles privados desse contato. Dessa forma, acredita-se que o muco cervical não induz diretamente a reação acrossômica, mas tem a propriedade de promover a capacitação. Portanto, a capacitação prepara o espermatozóide para a reação acrossômica que possibilita a entrada do espermatozóide na zona pelúcida.

A acrosina é uma protease semelhante à tripsina, que permite a perfuração da zona pelúcida pelo espermatozóide, o qual penetrará, inclusive com a cauda, no citoplasma da célula germinativa feminina (Whittingham, 1979).

A zona pelúcida, acelular, possui três glicoproteínas denominadas glicoproteínas de zona pelúcida 1, 2 e 3, ou ZP1, ZP2 e ZP3, respectivamente. Essas proteínas atuam como receptores para o espermatozóide (Hartman & Gwatkin, 1971). Na realidade, devem haver vários sistemas de ligação entre o espermatozóide e a zona-pelúcida, uma vez que a união do espermatozóide à zona pelúcida é espécie-específico e não poderia, portanto, ser baseada num único receptor. Tesarik *et al.* descreveram em

1993 um receptor que se liga à fucose e parece estar presente no espermatozóide, participando do processo de ligação espermatozóide-zona pelúcida.

Assim que um espermatozóide penetra no óvulo, a zona pelúcida torna-se impervia às custas de um material produzido por organelas presentes logo abaixo da superfície ovular. Esse material cobre a superfície ovular e difunde-se para a zona pelúcida, tornando-a impermeável, visando impedir a poliploidia (Dandekar & Talbot, 1992).

Após penetrar no citoplasma do ovócito de segunda ordem, o espermatozóide perde a cauda e seu núcleo começa a crescer, enquanto seus cromossomos unifilamentosos duplicam-se, formando cada qual duas cromátides. Desenvolve-se, assim, o pronúcleo masculino. Após completar a meiose II, os cromossomos no interior do óvulo também sofrem duplicação, formando o pronúcleo feminino. Os pronúcleos masculino e feminino perdem suas membranas e caminham um em direção ao outro para constituir o conjunto cromossômico do zigoto. A seguir, os cromossomos se organizam para dar início à primeira divisão celular, que ocorre cerca de trinta horas após a fecundação (Beiguelman, 1982).

A primeira divisão celular originará duas células de volume equivalente ao da célula mãe. Novas divisões ocorrerão a cada doze horas, sem aumento do volume inicial do zigoto, sendo que essas células recebem o nome de blastômeros. Ao final dessas divisões, os blastômeros agrupados conferem ao zigoto o aspecto macroscópico de uma amora, razão pela qual passa a denominar-se mórula.

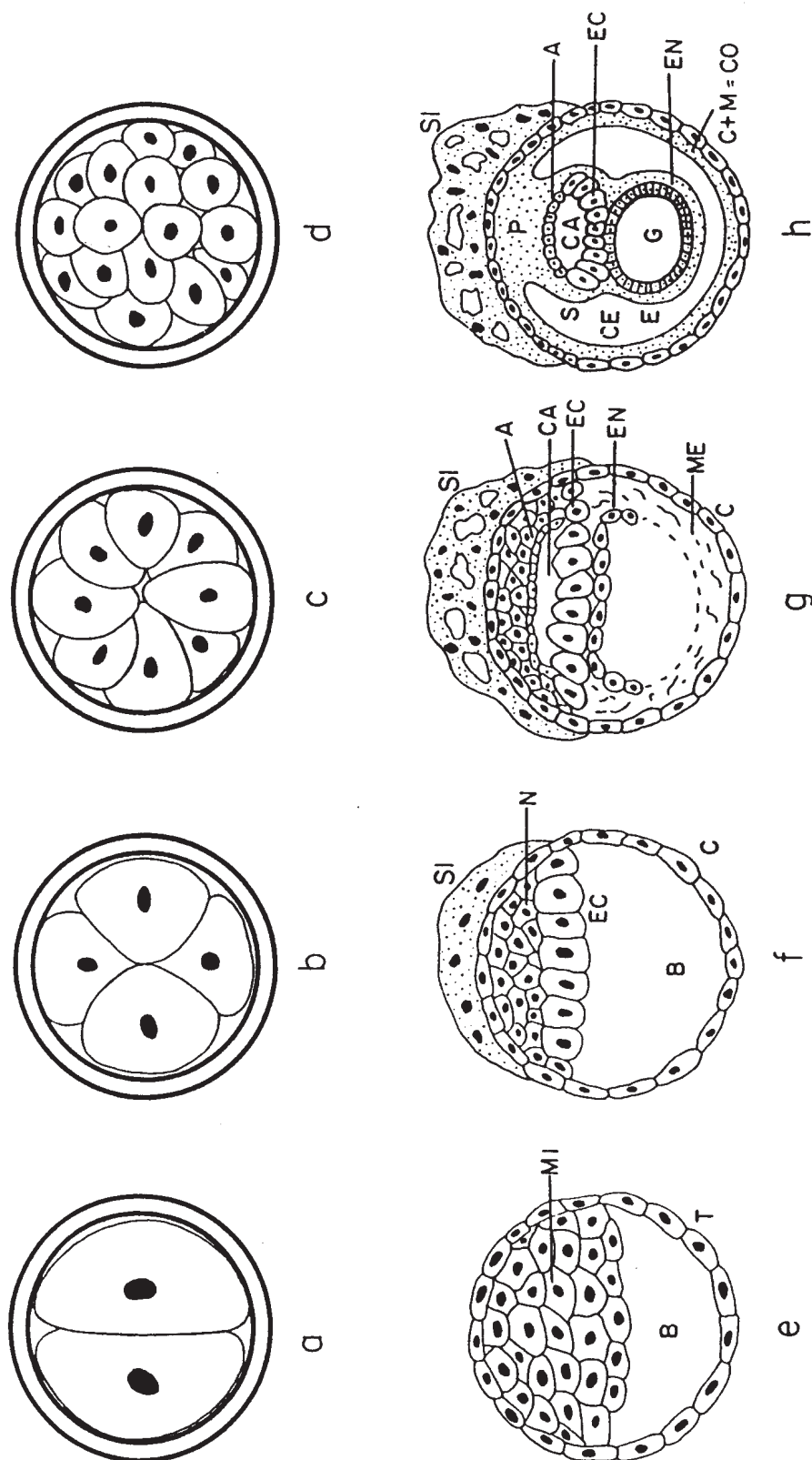


Figura 1 - Primeiros estágios do desenvolvimento do zigoto . a-d - segmentação para a produção da mórula (d) durante os quatro primeiros dias; e - blastocisto livre, no quinto dia; f - blastocisto no início de sua implantação, no sexto dia; g,h - principais alterações que ocorrem no blastocisto durante a segunda semana.

A - âmnio; B - blastocele; C - citotrofoblasto; CA - cavidade amniótica; CE - celoma externo; CO - córion; E - esplanchnopleura; EC - ectoderme; EN - endoderme; G - gastrocele; M - mesoderme; ME - mesênquima; MI - massa celular interna; N - nódulo embrionário; P - pedículo embrionário; S - somatopleura; SI - sinciotrofoblasto; T - trofoblasto.

(Extraída, com autorização, de Beiguelman, 1995).

1.2 Regulação Hormonal do Ciclo Menstrual

O ciclo menstrual, caracterizado pela perda sangüínea a intervalos regulares intercalada pela ovulação se deve a uma complexa atividade neuro-hormonal e possui uma duração média de 28 dias (21 a 31 dias). Ele é regido por hormônios hipotalâmicos, hipofisários e ovarianos que promovem alterações cíclicas e permitem a divisão do ciclo menstrual em três fases, a fase folicular, a ovulação e a fase lútea.

A fase folicular inicia-se ao término de uma menstruação e é caracterizada pelo aumento do FSH e as reações determinadas por esse hormônio nos tecidos alvo. O FSH é uma gonadotrofina secretada e liberada pelo lobo anterior da hipófise a partir do estímulo hipotalâmico feito pelo fator liberador de FSH. O FSH promoverá a síntese de esteróides gonadais, a proliferação de células da granulosa, o crescimento dos folículos de Graaf, a regeneração e proliferação do endométrio, além do alongamento glandular e da multiplicação das células do tecido conjuntivo endometrial. É graças ao estímulo do FSH que o folículo adquire sua cavidade antral e que ocorre a indução da proliferação de receptores do LH nas células da granulosa, além da ativação do sistema aromatase, um sistema enzimático que promove a conversão dos esteróides androgênicos em estrógenos.

Apesar da fase folicular ser determinada basicamente pelo FSH, acredita-se que certa quantidade de LH também seja necessária, uma vez que as células da teca, por exemplo, necessitam de baixas doses de LH para produzir andrógenos que serão aromatados em estradiol pelas células da granulosa. Além disso, parece impossível suprimir a hipófise apenas de FSH ou promover a secreção desse hormônio somente, sem qualquer produção de LH (Shoham *et al.*, 1993).

Couzinet *et al.* (1988) estudando a concentração de androstenediona em ciclos tratados unicamente com FSH e com FSH e LH, encontraram concentrações bem superiores de androstenediona quando os dois hormônios foram utilizados, mostrando uma atividade sinérgica de ambos os hormônios para que ocorra uma esteroidogênese adequada.

Na mulher, a secreção tônica de FSH e LH é suficiente para o crescimento inicial dos folículos ovarianos e para a secreção de estrógenos, mas os ciclos menstruais dependem da secreção rítmica dos fatores liberadores hipotalâmicos que se inicia na puberdade. A liberação desses fatores (fatores liberadores de FSH e LH) é controlada por centros do lobo anterior do hipotálamo, sendo o fator liberador de FSH controlado pelo núcleo anterior do hipotálamo e o fator liberador de LH, pelo núcleo supraquiasmático.

Os esteróides gonadais, por sua vez, também influenciam a função hipotálamo-hipofisária. Essa influência poderá ser positiva (retroalimentação positiva) quando promove o aumento de liberação hormonal, ou negativa (retroalimentação negativa) quando ocorre o inverso. O efeito dos esteróides sobre o hipotálamo e a hipófise dependerá da concentração plasmática desses hormônios e da fase do ciclo menstrual. Assim, à medida que aumenta a concentração sérica de estradiol, a secreção de fator liberador de FSH a nível hipotalâmico é inibida, bem como a secreção hipofisária de FSH (Fox & Laird, 1970).

Em relação à outra gonadotrofina hipofisária, isto é, o hormônio luteinizante (LH), ocorre o oposto, isto é, os estrógenos estimulam a sua secreção hipofisária, bem como a secreção de seu fator de liberação a nível hipotalâmico. Em

consequência disso, à medida que aumenta o nível de estrógenos, aumenta a produção de LH e, ao final da fase folicular, cerca de dois dias antes da ovulação, o nível de LH aumenta consideravelmente (Beiguelman, 1982). Pouco antes da ovulação, estrógeno e progesterona atuam sinergicamente, no sentido de aumentar LH e FSH, mas na fase pós-ovulatória, a progesterona possui um efeito de retroalimentação negativa sobre a liberação de LH tanto a nível hipofisário quanto hipotalâmico.

Ao final da fase folicular, apenas o folículo destinado a ovular continua a crescer, enquanto numerosos outros entram em atresia. Aparentemente, folículos menores por terem menos concentração de estrógenos, seriam menos sensíveis ao FSH que o folículo maior, tendo, por isso, seu crescimento inibido (Beiguelman, 1982).

A nível do ovócito, no início da fase folicular, juntamente com as células foliculares, ele formará o *cumulus oophorus*. As células foliculares vão se tornando arredondadas e dispostas em camadas, formando as células da granulosa. O ovócito é, então, cercado por uma membrana clara e acelular, a zona pelúcida, sendo que as células da granulosa, em contato com a zona pelúcida, dispõem-se de forma radial, compondo a *corona radiata*. As células do estroma ovariano que cercam as células granulosas proliferam e tumefazem-se pelo acúmulo de lipídios. Elas formam a teca interna, enquanto que as que se localizam mais periféricamente formam a teca externa.

Conforme ocorre o aumento de volume dos folículos, eles se aproximam da superfície do ovário, podendo ser visualizados por ultra-sonografia como uma vesícula transparente que pode alcançar 18 mm de diâmetro (Neme, 1994). Sob a ação do LH, no local de contato da superfície do ovário forma-se uma protuberância

avascular, denominada estigma. O estigma se rompe e o óvulo é liberado envolto pela zona pelúcida e por uma ou mais camadas de *corona radiata*.

Na sequência de alterações induzidas pelo LH encontramos, então, o estímulo à esteroidogênese, a mudança no padrão de esteróide, o estímulo à produção de progesterona, a continuação da meiose, mudanças na parede do folículo, levando à formação e ruptura do estigma, que é uma protuberância formada pela protrusão do folículo na superfície do ovário pela ruptura da teca externa, e à transformação de um *cumulus oophorus* compacto em uma estrutura mais dispersa (Channing & Tsafiriri, 1977). Além disso, sob a ação da progesterona, haverá um estímulo à maior proliferação e espiralização das glândulas e da mucosa do endométrio.

O mecanismo de ação do LH a nível ovariano consiste na presença de receptores específicos para esse hormônio na teca e nas células da granulosa. A ligação a esses receptores estimula a atividade da ciclase de adenila, levando a um aumento da concentração de AMP cíclico, o qual interage com a sub-unidade regulatória da cinase de proteína, resultando na ativação ou na produção de enzimas apropriadas (Shoham *et al.*, 1993). A cinase de proteína é uma enzima alostérica que possui duas sub-unidades catalíticas e duas regulatórias. Quando as duas unidades se associam em um complexo, a enzima está inativa, porém, como o AMP cíclico é um estimulador alostérico dessa enzima, ele se liga às unidades reguladoras, deixando as catalíticas livres, numa forma enzimaticamente ativa. Portanto, o AMP cíclico remove a inibição da cinase de proteína, permitindo que ela participe da fosforilação de várias outras enzimas. Essa função de mensageiro intra-celular é assumida pelo AMP cíclico na ação de vários hormônios, como a adrenalina, o hormônio estimulador da tireóide, o párate-hormônio, entre outros (Lehninger, 1989). Demonstrou-se, ainda, que as células da granulosa de folículos

pequenos ou imaturos perdem os receptores de LH e são incapazes de responder a esse hormônio.

A principal atuação do LH na esteroidogênese é a transformação de colesterol em pregnenolona. Essa transformação pode ocorrer por ativação da esterase de colesterol, ou pelo transporte do colesterol do citoplasma para a mitocôndria onde ele será clivado e transformado em pregnenolona ou, ainda, a estimulação mediada pelo AMP cíclico e a cinase de proteína provocando a quebra da cadeia lateral do colesterol (Shoham *et al.*, 1993).

Após a ovulação inicia-se a fase lútea, que se caracteriza pela transformação do folículo de Graaf que ovulou em corpo lúteo ou corpo amarelo, cujas células produzem ativamente estradiol e progesterona (Beiguelman, 1982). A diferenciação glandular do folículo de Graaf ocorre graças à ação do LH. Após a ruptura do folículo e a perda do líquido folicular, ocorre uma contração da musculatura do estroma ovariano, reduzindo a luz do folículo. O folículo roto é ocupado por coágulo sangüíneo que será fagocitado e o espaço previamente ocupado por sangue será revestido por células do estrato granuloso, as quais aumentam consideravelmente de tamanho e são entremeadas por vasos sangüíneos que se ramificam intensamente (Fox & Laird, 1970). A coloração amarelada do corpo lúteo se dá as custas do acúmulo de luteína, presente no vacúolo das células da granulosa (Beiguelman, 1982).

Se não ocorrer a fecundação, o corpo lúteo degenerará de 10 a 12 dias após a ovulação, havendo diminuição progressiva da vascularização e uma queda na produção de estrógeno e progesterona. Como o corpo lúteo vai adquirindo,

progressivamente, uma coloração esbranquiçada, ele recebe o nome de *corpus albicans*, o qual degenera cerca de 2 meses após a ovulação (Beiguelman, 1982).

A queda da concentração de estrógeno e progesterona, a nível uterino, acarretará a isquemia de diferentes regiões do endométrio com necrose do tecido mucoso. A contração das arteríolas, seguida de dilatação rápida acarreta grande afluxo de sangue que se acumula entre o tecido necrosado e acaba por romper essas lacunas com conseqüente perda sangüínea, ou seja, nova menstruação. Por outro lado, essa diminuição da concentração hormonal acarretará novo aumento de FSH pela liberação hipotalâmica para secreção de fator de liberação de FSH e pelo estímulo direto à hipófise. O FSH, por sua vez, irá estimular o desenvolvimento de novos folículos, iniciando novo ciclo menstrual.

Se ocorrer a fecundação, o corpo lúteo será mantido às custas de gonadotrofina coriônica, produzida pelo ovo. Esse hormônio é semelhante ao LH, aparece durante a formação do corpo lúteo e tem a finalidade de manter a esteroidogênese lútea. Após o terceiro mês de gestação a placenta passa a produzir estrógeno e progesterona, e a gravidez não é mais mantida às custas do corpo amarelo.

Antes de finalizar este tópico, é importante mencionar a facilidade de indução da ovulação à luz do conhecimento do mecanismo hormonal que o determina. Inicialmente a indução da ovulação era feita com injeções de FSH, seguidas de uma dose única de gonadotrofina coriônica 8 a 10 dias após (Beiguelman, 1982). A seguir, por volta dos anos oitenta, passou-se a utilizar medicamentos não hormonais como o citrato de clomifene (Mastroyannis, 1993). Tais procedimentos induzem a ovulação, mas podem provocar superovulação e, portanto, gestações múltiplas. O aprimoramento das técnicas

de indução de ovulação e melhoria das condições *in vitro* de fertilização e cultura do ovo permitiram a nidação de um embrião desenvolvido *in vitro* até o estágio de oito células, sendo chamado “bebê de proveta”. A partir de 1978, quando nasceu o primeiro “bebê de proveta”, vários novos protocolos de estimulação surgiram na tentativa de melhorar a probabilidade de gravidez, de forma que, atualmente, esses procedimentos incluem a fertilização *in vitro*, a transferência intra-tubária de gametas, a transferência intra-tubária do zigoto, incluindo também técnicas de criopreservação de embriões para utilização em ciclos subseqüentes. Em todos esses protocolos é necessária a indução do ovócito com a utilização do hormônio da gonadotrofina coriônica (HCG) (Mastroyannis, 1993).

Posteriormente, observou-se que se o ovócito for retirado do ovário envolto pelas células do *cumulus*, ele irá maturar, independentemente do estímulo com LH ou HCG, isso porque, a maturação ovular ocorre quando o complexo ovócito-*cumulus* é removido do meio folicular, que deve atuar como um sinal negativo para a maturação ovular. O tratamento do complexo ovócito-*cumulus* com fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) *in vitro* estimula a continuação da meiose. Além disso, o FSH a nível intrafolicular gera a síntese de peptídeos que promovem a maturação do ovócito, provavelmente por quebrar a comunicação *cumulus*-ovócito. Dessa forma, atualmente é possível fertilizar os ovócitos coletados ainda imaturos, propiciando, por exemplo, gravidezes futuras em mulheres que tenham de submeter-se a tratamentos com agentes citotóxicos, por permitir o congelamento do ovário inteiro. De fato, a criopreservação do tecido todo parece oferecer resultados bem superiores ao congelamento do gameta. O ovário pode ser, então, congelado e dividido em micro-seções, cada qual com ovócitos maturados conforme as gestações sejam programadas (Gómez, *et al.*, 1993).

2. TRANSPORTE OVULAR

O transporte ovular, ou seja, o percurso do ovócito desde a ovulação até a sua entrada na cavidade uterina é realizado pelo oviduto ou trompa de Falópio e é determinado por uma atividade sinérgica do batimento ciliar existente na mucosa da tuba, da contração da musculatura tubária e das secreções existentes na luz da trompa.

Nos ovidutos é possível reconhecer quatro regiões: o infundíbulo com suas fimbrias, a ampola, onde, geralmente, ocorre a fecundação, o istmo e a junção útero-tubária. O aspecto e a contratilidade das fimbrias varia com fase do ciclo menstrual. Elas contêm um tecido erétil, com fibras musculares e vasos sanguíneos, sobretudo veias que ingurgitam durante a ovulação. Os cílios na superfície da fimbria batem em direção ao oviduto, impulsionando o ovócito em direção ao útero. A frequência desse batimento aumenta cerca de 25% na ocasião da ovulação. A atividade peristáltica da tuba permite que os cílios entrem em contato com toda a superfície do ovário, além de criar uma pressão negativa que atrai o ovócito para o interior da trompa (Hafez, 1970).

A presença de cílios na trompa uterina é controlada hormonalmente. Os estrógenos promovem o aumento da quantidade de cílios, enquanto a progesterona antagoniza esse efeito. O batimento ciliar em sinergismo com a constante movimentação do oviduto é essencial para o transporte do ovócito, para o seu encontro com o espermatozóide e para evitar a implantação do embrião no oviduto. O movimento ciliar parece ser fundamental para o transporte ovular, uma vez que pacientes portadoras da síndrome de Kartagener, na qual existe ausência congênita do movimento ciliar, nunca engravidam sem os procedimentos de fertilização assistida (Jean *et al.*, 1979).

A contratilidade tubária se dá em movimentos peristálticos e anti-peristálticos, o que propicia uma movimentação ovular na velocidade adequada e definindo um movimento de rotação pela luz da trompa. Essa movimentação se origina no infundíbulo e progride até o istmo, sendo que tanto a norepinefrina quanto a acetilcolina estimulam a contratilidade, porém a ampola é mais sensível à acetilcolina e menos à norepinefrina que o útero. Além disso, o oviduto e os cornos uterinos possuem sensibilidades opostas a esses dois neurotransmissores. Ainda com relação à contratilidade, a trompa está mais apta a abranger o ovário durante a ovulação pois essa atividade é sensível à proporção entre o estrógeno e a progesterona plasmática.

A atividade secretora da mucosa tubária também é fundamental no processo de transporte ovular por secretar material nutriente, importante para a sobrevivência dos gametas. Na fase proliferativa, sob a ação estrogênica, as células secretoras atingem um grande desenvolvimento, liberando suas secreções na ovulação. A seguir, a atividade progestogênica reduzirá a atividade dessas glândulas, facilitando, então, a atividade ciliar.

O tempo necessário para o transporte do óvulo até a junção istmo-ampular é de trinta horas, permanecendo nessa região por, aproximadamente, mais trinta horas, quando, então, se inicia o transporte rápido até a cavidade uterina (Glass, 1994). Aparentemente, a fase estacionária ampular se deve a uma oclusão funcional temporária, determinada por um mecanismo esfinteriano do istmo, associado a uma intensa secreção de material glicoprotéico. A ação progestogênica reduz a capacidade esfinteriana da ampola, favorecendo a atividade ciliar e promovendo o transporte rápido do ovócito ou do ovo (Jansen, 1981).

Esse período estacionário na tuba parece ser muito importante para que ocorra a gestação, pois existe uma sincronia entre as modificações do endométrio e o desenvolvimento do ovo. Além disso, parece haver substâncias tóxicas que tornam a cavidade uterina inóspita ao ovo nas primeiras 48 horas que se seguem à ovulação. Contudo, essa sincronia não é absolutamente obrigatória para que a gravidez se instale (Glass, 1994).

Se a fertilização do ovócito ocorrer tardiamente, isso poderá determinar o abortamento ou, ainda, a reabsorção embrionária. Por outro lado, se o ovócito não for fertilizado, ele poderá ser desintegrado em fragmentos, que serão fagocitados no interior do útero, ou ser expelido pela vagina (Hafez, 1970).

Quando a gravidez ocorre fora da cavidade uterina, ela recebe a denominação de prenhez ectópica. As gravidezes ectópicas podem ser tubárias (97,9%), abdominais (1,3%), cornuais (0,6%), cervicais (0,1%), ou ovarianas (0,1%), dependendo do local de implantação do ovo. Dentre as gravidezes tubárias, 96,7% ocorrem nas regiões ampolar e ístmica (Neme, 1994). As gravidezes ectópicas ocorrem com uma frequência de 1% entre todas as gravidezes e são responsáveis por 13% a 15% dos óbitos maternos nos Estados Unidos (Maruri & Azziz, 1993).

Figura 2

No Brasil, em 1953, a frequência de gravidezes ectópicas foi estimada em uma para cada 23 internações ocorridas no Pronto-socorro do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Neme, 1994). No mesmo serviço,

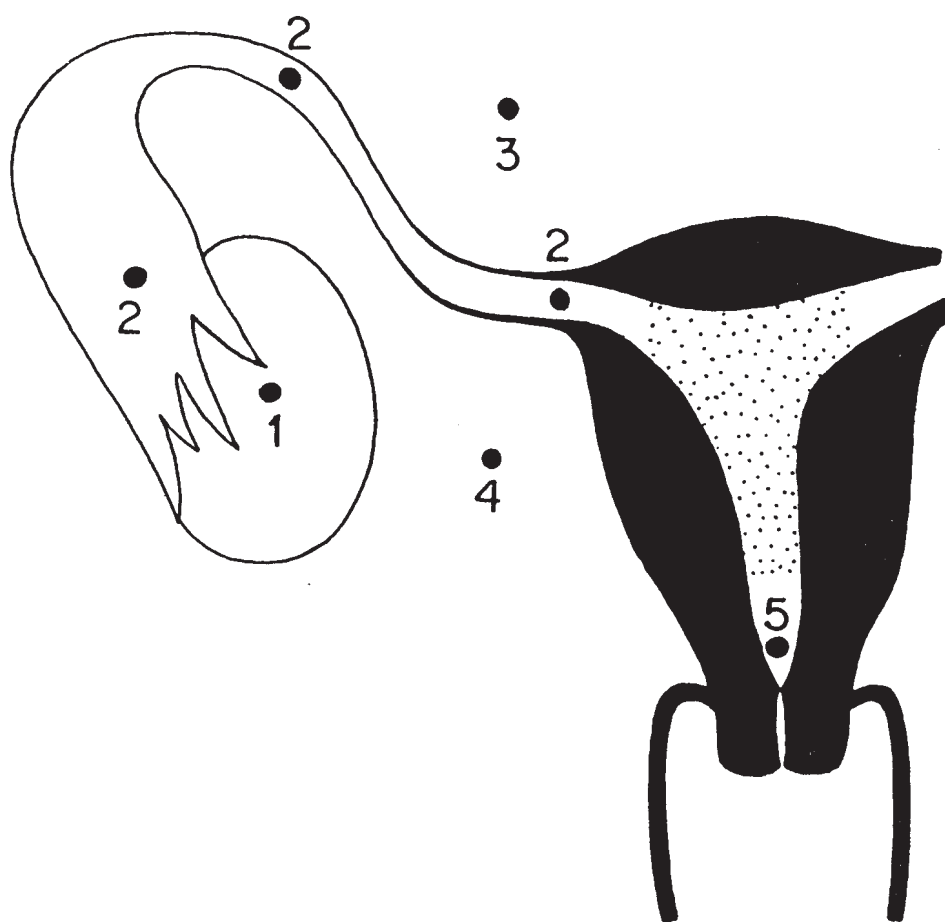


Figura 2. - Áreas de nidação do blastocitos. Em pontilhado assinalou-se a área normal. As áreas de nidação anômalas foram numeradas de 1 a 5: ovárica (1), tubárica (2), abdominal (3), pélvica (4), uterina inferior, que pode produzir placenta prévia (5).

(Extraída, com autorização, de Beiguelman, 1995).

em 1985, Zugaib *e cols.* estimaram essa frequência em 1 para cada 53 intinações (Zugaib *e cols.*, 1985). Além disso, parece haver uma incidência maior de gravidezes ectópicas entre as gestantes na faixa etária dos 30 aos 40 anos (Neme, 1994). Esse decréscimo deve ser atribuído à introdução da ultra-sonografia que, com aparelhos de melhor resolução, permitem o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, o tratamento das gestações ectópicas antes que um quadro agudo se instale e essas pacientes necessitem de atendimento em hospitais terciários e de referência como o Hospital das Clínicas de São Paulo.

Ainda com relação à trompa uterina, cabe tecer alguns comentários acerca de sua importância nos procedimentos de reprodução assistida. Em 1983, McLaughlin *et al.* (1987) organizaram o primeiro Centro de Transferência Tubária de Gametas, o St. Elizabeth's Medical Center, em Dayton, Ohio, sendo que, em 1984, Asch *et al.* descreveram a técnica de transferência de ambos os gametas para as fimbrias do oviduto com o auxílio de um cateter. Essa técnica recebeu o nome de transferência intra-tubária de gametas, ou GIFT (Mastroyannis, 1993).

Para cada ciclo menstrual com atividade sexual potencialmente fecundante, há uma probabilidade de gravidez de 26% a 30%, com um risco de perda fetal de 15% a 40%, dependendo da faixa etária da gestante (Sheps, 1964; Potter & Parker, 1984; Miller *et al.*, 1980; Edmonds *et al.*, 1982). Segundo a Sociedade de Tecnologia de Reprodução Assistida, a probabilidade de gravidez por intermédio do GIFT é de 29%, com uma porcentagem de partos de 22%, de aborto de 19% e 5% de prenhez ectópica (Mastroyannis, 1993). Esses índices de sucesso podem elevar-se consideravelmente se o GIFT estiver associado à fertilização *in vitro*. A fertilização *in vitro*, utilizada sozinha, oferece uma probabilidade de gravidez de 19%, com 14% de

partos e 23% de abortamento. Provavelmente, a questionada superioridade do GIFT sobre a fertilização *in vitro* se deva ao local de fertilização e a fatores locais da trompa que contribuem para a fertilização e para o desenvolvimento precoce do embrião. Além disso, por intermédio do GIFT, os embriões adentram a cavidade uterina entre cinco e seis dias do procedimento, assemelhando-se ao tempo de transporte ovular de um ciclo natural. Na fertilização *in vitro*, os embriões são transferidos diretamente para o útero dois dias após a fertilização, quando o endométrio pode não estar tão receptivo (Mastroyannis, 1993).

A transferência intra-tubária de gametas é considerada uma técnica fácil, mais próxima das condições fisiológicas, permitida pela Igreja Católica e que, devido a sua alta taxa de sucesso é preferível à fertilização *in vitro* para as pacientes que possuam função tubária normal (Mastroyannis, 1993).

3. NIDAÇÃO E DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

Enquanto se sucedem as divisões celulares, o zigoto, constituído por um grupo de células situadas mais internamente (massa celular interna) e uma camada mais externa (massa celular externa) transita pela tuba uterina e progressivamente acumula-se material fluido no centro da massa celular interna formando uma cavidade denominada blastocele, ou antro, ou ainda, cavidade blastocística. A seguir, a zona pelúcida desaparece. Nesse momento, a massa celular interna, agora dita embrioblasto, que originará o embrião, desloca-se para um dos polos e as células da massa externa, chamada trofoblasto, achatam-se e constituem a parede do blastocisto (Figura 1). É nessa fase, aproximadamente quatro dias após a fecundação, que o zigoto penetra a cavidade uterina (Langman, 1977_a).

A implantação é um processo que se inicia com a aposição do blastocisto, continua-se com sua adesão ao endométrio, com a proliferação do trofoblasto e com a deciduização. A “janela de implantação” é o período no qual o endométrio é receptivo à nidação do blastocisto (Yaron *et al*, 1994).

Após a concepção, o embrião leva aproximadamente seis dias para adentrar a cavidade uterina e implantar no endométrio materno. Assim, é muito importante que os componentes endometriais desenvolvam-se sincronicamente. A proliferação e diferenciação de células glandulares, da superfície endometrial, do estroma, do endotélio vascular, das fibras musculares, dos fibroblastos, bem como o recrutamento de outras células, como macrófagos e monócitos dependem da ação do estrógeno, da progesterona e dos fatores de crescimento (Yaron *et al*, 1994).

Estes últimos consistem num grupo de peptídeos e polipeptídeos que interagem com receptores específicos de membrana, estimulando tanto a divisão, quanto a diferenciação celular. Assim, há fatores de crescimento que estimulam a transição da fase G₁ para a fase S da mitose e outros que interferem na passagem da célula de um estado “dormente”(G₀) para iniciar o ciclo mitótico (Carpenter, 1987).

Entre os fatores de crescimento, merecem destaque o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento tipo I semelhante a insulina (IGF-I). Esses fatores são denominados estromedinas por serem mediadores da ação do estradiol no útero. Eles estimulam a proliferação de fibroblastos, queratinócitos, células epiteliais entre outras células.

Merece destaque, ainda, o fator beta de crescimento tumoral (TGF- β) o qual estimula a proliferação celular numa fase do ciclo, inibindo-a quando é importante a degeneração do endométrio. Além disso, promove o transporte de cálcio placentário, induz a diferenciação do citotrofoblasto (invasivo) em sinciciotrofoblasto (não invasivo), participando da limitação da penetração do trofoblasto. Outro mecanismo pelo qual o TGF- β controla a invasão do trofoblasto é a regulação de proteases e de seus inibidores no embrião e na decídua materna (Giudice, 1994).

Outro grupo de substâncias envolvidas no processo de nidação são as integrinas, pertencentes à família das moléculas de adesão celular, as quais consistem de glicoproteínas da superfície celular, heterodiméricas e que estão envolvidas também na embriogênese, resposta imune e comportamento de células cancerosas. Foram detectados muitos receptores para integrinas no endométrio (Lessey *et al*, 1994).

Lessey *et al* (1994) examinaram a expressão de integrinas específicas de endométrio, denominadas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha v\beta 1$, e observaram que essas integrinas efetivamente definem o período de “janela de implantação”.

Apesar de não estar absolutamente claro o papel das integrinas, elas parecem ser, no mínimo, um excelente marcador para o período de melhor receptividade endometrial. De qualquer forma, as integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha v\beta 3$ parecem estar diretamente envolvidas nas interações endométrio-trofoblásticas que ocorrem durante a nidação (Lessey *et al*, 1994).

Na decídua foi evidenciada atividade elevada das integrinas $\alpha 1$, $\alpha 3$, $\alpha 6$ e $\alpha v\beta 3$, mostrando também uma função importante no início da gestação (Lessey *et al.*, 1994).

No início da implantação, o embrião possui uma propriedade invasiva e proliferativa sem possuir uma circulação sanguínea embriônica. O processo de implantação termina com a formação de uma unidade vascular feto-placentária funcional. A nível molecular, existem evidências de uma participação fundamental do genoma paterno inclusive com a existência de um fenômeno de marca genômica (“imprinting”) (Goshen *et al.*, 1994). Isso porque placentas com capacidade invasiva muito aumentada, como no caso da mola hidatiforme, possuem material genético apenas paterno (androgenéticos), isto é, dois conjuntos haplóides paternos, e apresentam excessivo desenvolvimento placentário e pouco desenvolvimento embrionário (Jacobs *et al.*, 1982; Lawler, 1984). Os ginogenéticos, ou seja, aqueles com material genético de origem apenas materna possuem pouco ou nenhum desenvolvimento placentário (Linder *et al.*, 1975).

Assim, o fator de crescimento tipo II semelhante à insulina (IgF-II) que se apresenta em abundância no citotrofoblasto de primeiro trimestre, expressa-se de acordo com a proporção paterna e materna no genoma do embrião (Goshen *et al.*, 1994). Ohlsson *et al.* (1993), determinaram níveis anormais de IgF-II quando ocorria falha na implantação do blastocisto ou em óbito embrionário. A diminuição dos níveis de IgF-II determina uma diminuição da progressão do estágio de blastocisto e do número de suas células.

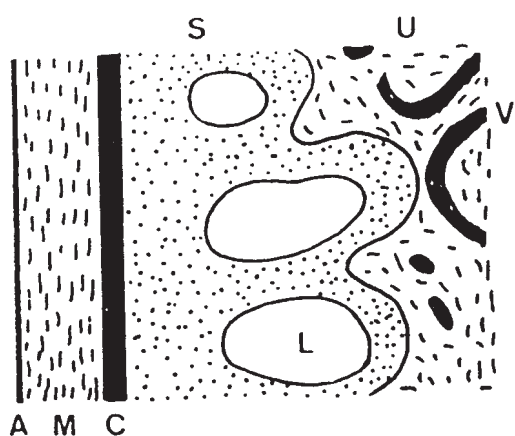
Um gene denominado H1q, localizado no cromossomo 11p15.5, ligado ao gene que determina a formação do IgF-II, também parece ser crítico durante a embriogênese. Esse gene é expresso no momento da implantação. Seu produto aumenta a unidade feto-placentária. Esse gene parece ter origem materna, pois está ausente na mola hidatiforme, sendo, portanto, submetido ao fenômeno de impressão genômica (Goshen *et al*, 1994).

Existem outras substâncias que participam na embriogênese, cujo gene determinante parece estar sujeito ao fenômeno de impressão genômica, porém merece destaque, ainda, o fator inibidor de leucemia, o qual inibe a formação do ectoderma primitivo enquanto permite a diferenciação do endoderma (Goshen *et al.*, 1994).

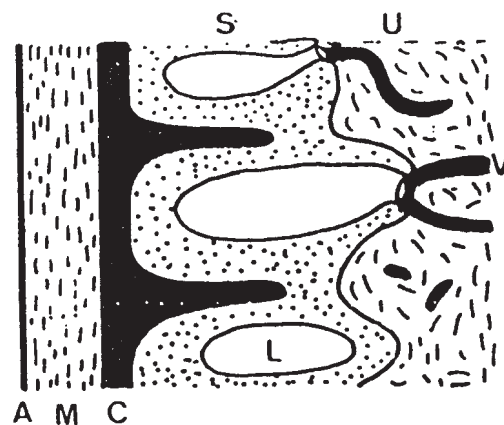
No desenvolvimento do sinciotrofoblasto, formam-se lacunas, as quais coalescem e vão formar os espaços intervilosos. Os vasos decíduais, congestionados, são envolvidos pelo sincício. Por volta do 11^o dia, nesse espaço intervilosos primitivo poderão ser observados os primeiros leucócitos maternos. Surgem nas regiões centrais dos vilos, colunas de tecido conjuntivo e, aproximadamente no 30^o dia de desenvolvimento, já está formada a estrutura básica das vilosidades coriônicas (Benirschke, 1994_a).

Figura 3

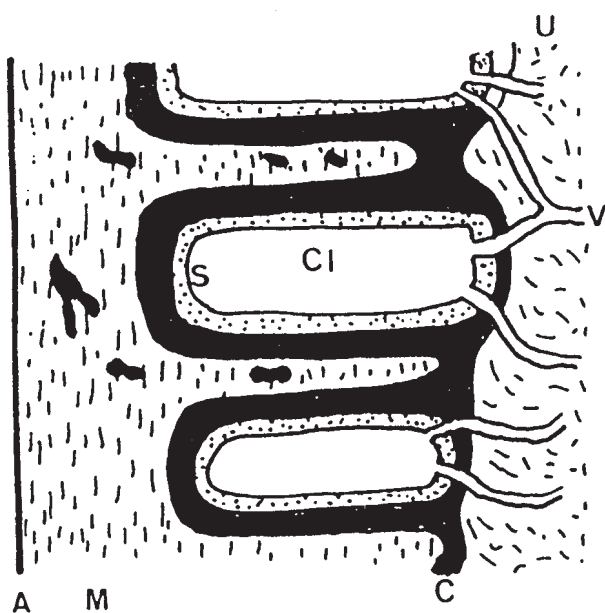
Com relação ao desenvolvimento embrionário, distingue-se na massa celular interna, agora chamada de embrioblasto, duas camadas, o folheto germinativo endodérmico, mais interno, com células cubóides pequenas e o ectodérmico, com células colunares altas, mais externo. Essas duas camadas constituem o disco germinativo.



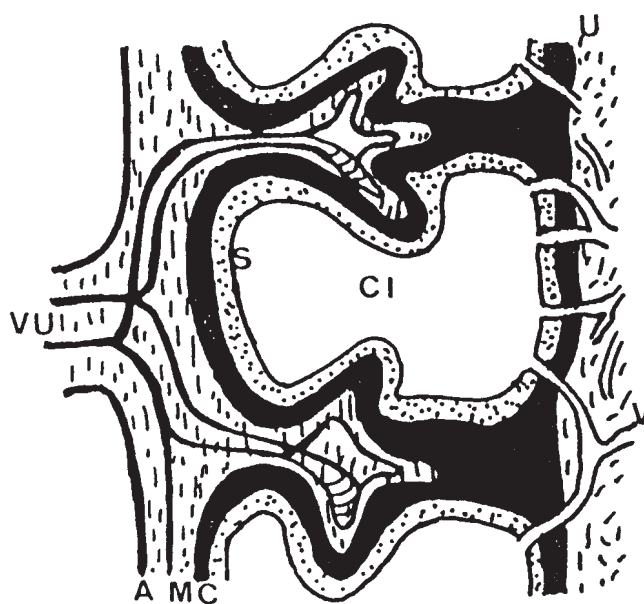
1



2



3



4

Figura 3 - Diversos estágios evolutivos das vilosidades placentárias. A - âmnio; C - citotrofoblasto; CI - câmara intervilar; L - lacuna; M - mesênquima; S - sinciotrofoblasto; U - mucosa uterina; V - capilares da mucosa uterina; VU - capilares umbílico-alantoideanos.

(Extraída, com autorização, de Beiguelman, 1995).

Aparecem, então, entre as células do folheto ectodérmico e o citotrofoblasto, vacúolos coalescentes, que afastarão as duas estruturas, formando a câmara amniótica, envolta pelos amnioblastos, que dará origem à cavidade amniótica.

Por volta do nono dia, a partir da face interna do trofoblasto, forma-se uma camada de células achatadas, a membrana de Heuser. Essa membrana é formada a partir do polo ab-embriônico e continua-se pela superfície do disco endodérmico, revestindo, internamente a cavidade do blastocisto e formará o saco vitelino primitivo, ou cavidade exocelômica.

Ao término da segunda semana, o disco bilaminar ainda é constituído pelo ectoderma (assoalho da cavidade amniótica), e pelo endoderma (teto do saco vitelino). O disco germinativo é sustentado pelo pedúnculo de conexão, uma expansão do mesoderma, que originará o cordão umbilical (Langman, 1977_b).

O desenvolvimento do disco embrionário continua-se com a proliferação de um mesênquima a partir das células do citotrofoblasto, denominado mesoderma ou mesoblasto extra-embriônico que se separa em duas camadas, uma aderida ao citotrofoblasto, constituindo, com ele, o córion e outra que rodeia o saco vitelino (esplancnopleura) e a cavidade amniótica (somatopleura), delimitando-se uma terceira cavidade, o celoma extra-embriônico, cuja continuidade é interrompida pelo pedículo embrionário, onde o mesoderma embrionário não se separa em duas camadas (Figura 1) (Beiguelman, 1982).

No início da segunda semana de gestação o hiato de penetração já está totalmente re-epitelizado. Contudo, às vezes, pode haver uma pequena hemorragia no

local da implantação pela intensa circulação sanguínea. Como isso ocorre por volta do vigésimo oitavo dia do ciclo menstrual, esse sangramento pode ser erroneamente interpretado como menstruação, ocasionando engano acerca da idade gestacional e da data provável do parto.

Na terceira semana de gestação ocorre, também, a diferenciação do mesoderma intra-embriônico a partir de células ectodérmicas. Com a formação desse terceiro folheto, o disco embriônico passa a constituir o embrião propriamente dito, desenvolvendo-se, a partir dele, o futuro ser (Beiguelman, 1982).

4. FORMAÇÃO DOS GÊMEOS

Se no período da ovulação forem eliminados dois óvulos e se ambos forem fertilizados, haverá a formação de um par de gêmeos dizigóticos (DZ) que, por serem gerados a partir de dois zigotos distintos, apresentarão a mesma similaridade que um par de irmãos sucessivos. Eles possuirão, em média, 50% de seus genes em comum. É por essa razão que esses gêmeos são também denominados fraternos e podem apresentar sexos iguais (MM ou FF) ou sexos diferentes (MF), de acordo com os espermatozoides que fecundaram os óvulos. Gêmeos dizigóticos podem, inclusive, apresentar pais diferentes, se os ovócitos eliminados forem fertilizados por espermatozoides de homens diferentes que tiveram contato sexual com a mãe durante a ovulação, conforme está discutido no tópico sobre superfecundação heteropaternal.

A possibilidade de fecundação do ovócito e de seu primeiro ou segundo corpúsculo polar é um evento que deve ser considerado como de ocorrência improvável

(Bulmer, 1970), embora, existam autores que insistam nessa possibilidade (Goldgar e Kimberling, 1981)

Devido à origem biovular dos gêmeos dizigóticos, eles serão sempre dicoriônicos e diamnióticos, pois tudo se passa como se fossem duas gravidezes independentes ocupando a cavidade uterina ao mesmo tempo. Contudo, nem sempre serão visualizadas duas placentas, uma vez que, a inserção das mesmas poderá ser tão próxima que ambas poderão, aparentemente, fundir-se em uma única. Nesses casos, o exame das placentas mostrará a presença de um plano de fusão que permitirá distingui-las. A análise microscópica desse plano de divisão, evidencia quatro lâminas dividindo as duas placentas: um âmnion de cada lado, e dois córions distintos no meio. Entre os dois córions é possível observar a presença de trofoblasto e vilosidades coriônicas atrofiadas, que darão um aspecto opalescente à zona de divisão. Esse plano de divisão entre as duas placentas é denominado de zona T (Benirschke, 1994_b).

Quando o embrião, por fatores ainda pouco conhecidos na espécie humana, sofre, até o décimo-quinto dia após a fertilização, uma divisão irregular, dando origem a dois indivíduos, esses gêmeos são denominados monozigóticos (MZ), ou idênticos, devido à similaridade de seu patrimônio genético, comprovado por intermédio, inclusive de análises cromossômicas e de biologia molecular (Benirschke, 1994_b). Devido a sua origem monovular, pode-se dizer que os gêmeos monozigóticos são sempre do mesmo sexo (MM ou FF), excetuando-se raríssimos casos, que são discutidos em outro tópico.

Enquanto que nos gêmeos dizigóticos existem sempre dois córions, a placentação e o desenvolvimento das membranas dos gêmeos monozigóticos podem

ocorrer em locais e de formas diferentes, dependendo do momento em que ocorreu a subdivisão do zigoto.

Se a clivagem ocorrer ainda no estado de mórula (até o terceiro dia após a fertilização), ocorrerá a formação de duas placentas e duas membranas, de forma que os gêmeos serão dicoriônicos diamnióticos, como se fossem gêmeos dizigóticos. Da mesma forma que os gêmeos dizigóticos, se a implantação das placentas for muito próxima, poderá haver a coalescência de ambas. Caso contrário, serão visualizadas duas placentas independentes (Husby *et al.*, 1991). Aproximadamente 70% dos gêmeos monozigóticos são diamnióticos monocoriônicos (Benirschke, 1994_b).

Portanto, os gêmeos monocoriônicos são sempre monozigóticos, enquanto os dicoriônicos poderão ser monozigóticos ou dizigóticos. Alguns raros casos de gêmeos monocoriônicos dizigóticos foram descritos, sendo que em um deles, em que os gêmeos possuíam sexos diferentes e placenta monocoriônica, acredita-se ter havido desintegração da placenta originalmente dicoriônica (Nylander & Osunkoya, 1970).

Figura 4

Pode ocorrer, ainda, o nascimento de trigêmeos, quadrigêmeos e quintuplos, os dois últimos ainda mais raros que os nascimentos trigemelares. Os trigêmeos, por exemplo, podem ter origem trizigótica, quando originados por três zigotos diferentes, dizigótica, quando originados de dois zigotos, onde um deles sofre divisão originando um par de gêmeos monozigóticos, ou, ainda, monozigótica, quando derivados da divisão de um zigoto com repetição desse fenômeno em um dos dois

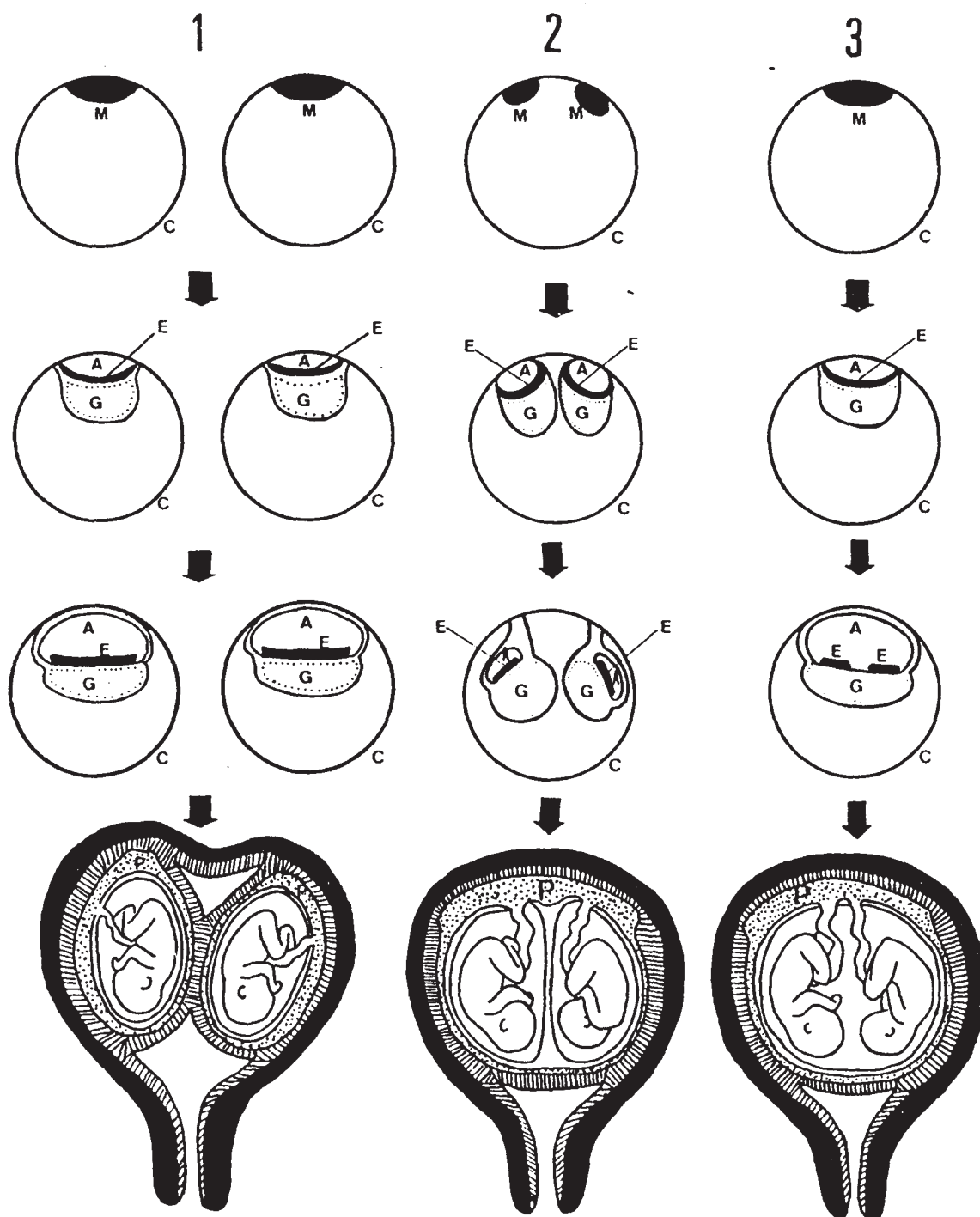


Figura 4 - Formação de gêmeos monozigóticos por produção de dois blastocistos, em consequência de separação precoce dos blastômeros (1), por divisão da massa celular interna (2) e por divisão do disco embrionário (3).

A - cavidade amniótica; C - córion; E - disco embrionário; G - gastrocele; M - massa celular interna; P - placenta.

(Extraída, com autorização, de Beiguelman, 1995).

blastômeros (Beiguelman, 1994_a). Essa mesma variação de origem pode ocorrer nos quadrigêmeos e nos quintuplos.

Figura 5

Várias teorias envolvendo distúrbios da embriogênese e da divisão do trofoblasto numa fase precoce da gestação, ou ainda, alterações da divisão meiótica do ovócito já foram sugeridas a fim de explicar os mecanismos determinantes da gemelaridade e na tentativa de encontrar similaridades na origem de dizigóticos e monozigóticos (Boklage, 1987).

Fatores ambientais como idade materna, paridade, níveis séricos de FSH, grupo étnico, antecedentes reprodutivos, uso de anovulatórios, tratamento para indução da ovulação, gravidezes pré-nupciais, classe social e estatura materna foram descritos como predisponentes à gemelaridade, sobretudo para os dizigóticos (Bulmer, 1959; Milham, 1964; Benirschke & Kim, 1973; Krueger & Propping, 1976; Nylander, 1981; Chen *et al.*, 1987; Doherty, 1988_a; Bonnelykke, 1990; Parazzini *et al.*, 1994 entre outros). Por outro lado, vários modelos de herança da predisposição à gemelaridade também já foram propostos (Wyshak & White, 1965; Philippe, 1985).

A detecção de fatores que predisponham à poliovulação parece mais fácil do que a dos fatores responsáveis pela ocorrência de gêmeos monozigóticos. O envelhecimento do óvulo ainda dentro do folículo, bem como o envelhecimento do zigoto parecem estar envolvidos na determinação da monozigosidade (Bomsl-Helmreich & Papiernik-Berkhauer, 1976). Esse fenômeno foi observado em coelhos, nos quais a monozigosidade não ocorre espontaneamente. Paralelamente, em seres humanos,

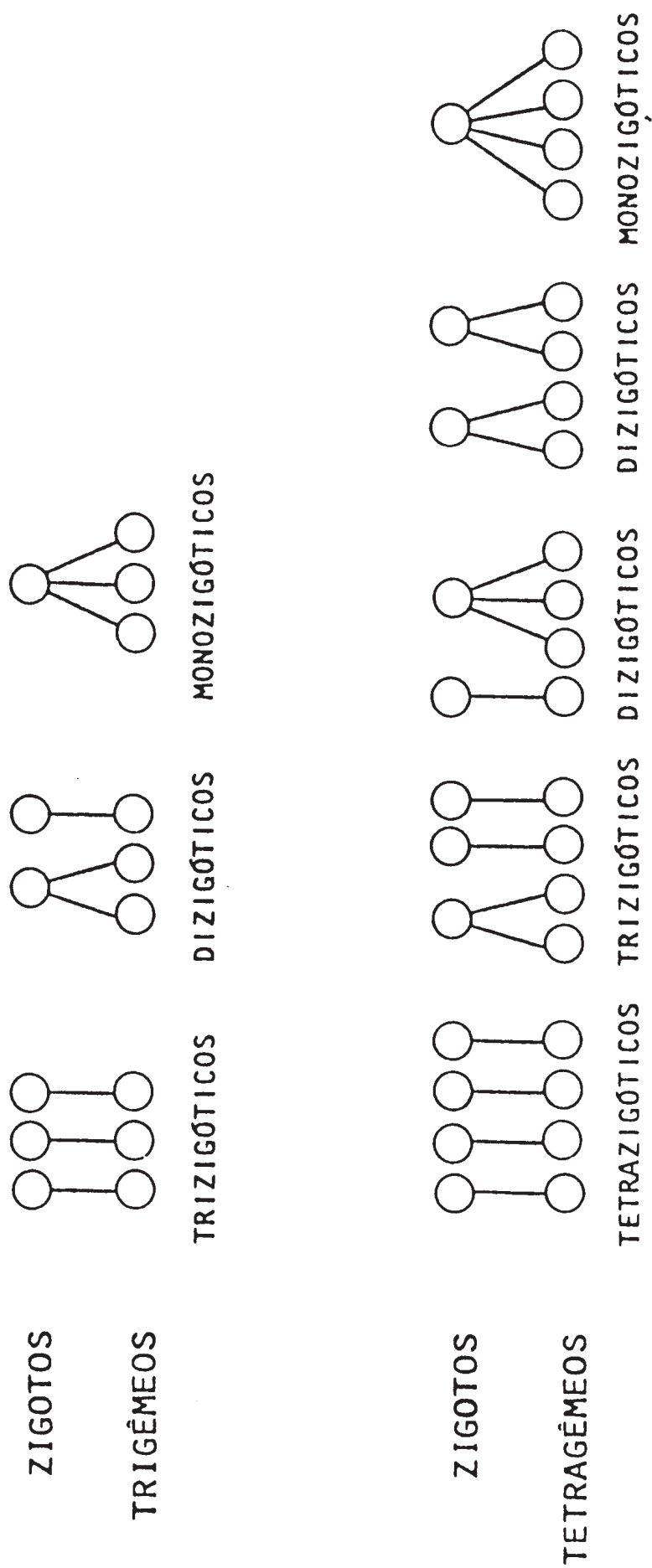


Figura 5 - Representação esquemática dos vários tipos possíveis de trigêmeos e tetragêmeos quanto à sua zigosidade.

(Extraída, com autorização, de Beiguelman, 1995).

esse autores encontraram um pequeno pico de gêmeos monozigóticos em mães jovens e outro maior em mães na faixa etária dos 31 aos 35 anos. Esse último pico coincide com o aumento da frequência de erros cromossômicos durante a ovogênese. Além disso, mães de monozigóticos apresentam ciclos menstruais mais longos e irregulares, o que parece também predispor a aberrações cromossômicas. Assim, é possível que o envelhecimento ovular, o atraso da ovulação e da fertilização, interferindo na qualidade do ovócito ou do ovo afetem a formação do embrião, causando a gemelaridade monozigótica (Bomsl-Helmreich & Papiernik-Berkhauer, 1976).

Esse mesmo mecanismo pode ser responsável pelo aumento de monozigóticos decorrente do uso de anticoncepcionais orais, uma vez que, o progestágeno presente nesses fármacos diminui a motilidade tubárica provocando o envelhecimento do óvulo e altera a mucosa uterina, retardando a implantação do embrião (Harlap, 1979; Bresser *et al.*, 1987; Coutinho *et al.*, 1973; Fredricsson & Björkman, 1973; Maruffo *et al.*, 1974).

Os procedimentos de fertilização *in vitro*, cada vez mais utilizados no tratamento da esterilidade, promovem, obviamente, um aumento do nascimento de gêmeos dizigóticos, pelo estímulo à superovulação, mas, também foi observado um aumento do nascimento de gêmeos monozigóticos em consequência desses procedimentos. Esse fenômeno foi atribuído a possíveis características da cultura celular *in vitro*, a alterações da zona pelúcida, a cavitações múltiplas no blastocisto, à própria manipulação do ovócito *in vitro* e à ruptura artificial da zona pelúcida (Yovich *et al.*, 1984; Cohen *et al.*, 1990; Alikani *et al.*, 1994).

Alikani *et al.* (1994) observaram seis casos de fertilização *in vitro* que resultaram em gêmeos monozigóticos. Em quatro casos, a zona pelúcida sofreu micromanipulação e em dois ela era naturalmente mais fina, ou seja, menor do que 13 μ m, enquanto a espessura normal dessa camada é de 15 μ m. É provável que fissuras na zona pelúcida conseqüentes à micromanipulação, ou ainda, uma fragilidade maior devida à redução de sua espessura facilitem a protrusão do blastocisto e a posterior separação do mesmo em duas ou mais massas celulares totipotentes, as quais dão origem a gêmeos monozigóticos. É interessante notar ainda que a zona pelúcida sofre redução progressiva de sua espessura com o avanço da idade materna (Cohen *et al.*; 1990).

5. SUPERFECUNDAÇÃO HETEROPATERNA

A superfecundação natural inclui a ocorrência de mais de uma cópula, a fertilização de dois ou mais ovócitos e a nidação de dois ou mais embriões resultantes desses zigotos durante um ciclo menstrual, bem como o parto simultâneo de duas ou mais crianças.

Se as crianças resultantes de superfecundação tiverem sido concebidas por uma mulher que possui um único parceiro sexual, não se poderá saber se o parto múltiplo resultou de superfecundação ou se ele foi conseqüência de superovulação simultânea e cópula única. Entretanto, no caso de a mãe dos gêmeos ter mais de um parceiro sexual poderá ocorrer *superfecundação heteropaterna*, isto é, os ovócitos eliminados pela mãe durante um mesmo ciclo menstrual poderão ser fertilizados por espermatozóides de diferentes parceiros, dando origem ao que se poderia chamar de *gêmeos dizigóticos meio-irmãos*.

Apesar de serem poucos os casos de superfecundação heteropaternal relatados na literatura pertinente (Sorgo, 1973; Terasaki *et al.*, 1978; Spielmann & Kühnl, 1980; Phelan *et al.*, 1982; Wenk *et al.*, 1986,1992) é possível que sua frequência na população esteja em ascensão porque nas sociedades modernas está havendo aumento da frequência de parceria sexual múltipla e concomitante, da frequência de coitos que, ao que parece, induzem a ovulação secundária (James, 1984_a; Forrest & Singh, 1990) e do uso de medicamentos que induzem a poliovulação. Por outro lado, deve-se levar em conta que, nos casos de fertilização assistida em que são utilizados espermatozóides de vários doadores facilita-se a ocorrência de gestações heteropaternas.

6. PARES MONOZIGÓTICOS DISCORDANTES QUANTO AO SEXO

Regra geral os gêmeos discordantes quanto ao sexo são classificados como dizigóticos, já que os monozigóticos devem ser ambos do sexo masculino (MZ_{MM}) ou ambos do sexo feminino (MZ_{FF}). Na literatura especializada existem, entretanto, descrições de oito pares de gêmeos monozigóticos discordantes quanto ao sexo (Turpin *et al.*, 1961; Edwards *et al.*, 1966; Karp *et al.*, 1975; Schmidt *et al.*, 1976; Reindollar *et al.*, 1987; Arizawa *et al.*, 1988; Fujimoto *et al.*, 1991; Kurosawa *et al.*, 1992). Em todos esses casos está implicada a falta de disjunção ou a perda do cromossomo Y por atraso anafásico no início do desenvolvimento embrionário. Também em todos esses pares os elementos femininos manifestaram a síndrome de Turner, em decorrência de uma linhagem celular contendo um único cromossomo X (cariótipo 45,X).

O primeiro par monozigótico discordante quanto ao sexo descrito na literatura pertinente era heterocariótico, isto é, possuía núcleos com constituição cromossômica distinta, com o elemento feminino apresentando cariótipo 45,X e o

masculino cariótipo 46,XY (Turpin *et al.*, 1961). Dois outros pares monozigóticos heterocarióticos foram descritos, nos quais os elementos masculinos tinham cariótipo 46,XY e os femininos mostravam mosaicismo 45,X/46,XY (Schmidt *et al.*, 1976; Arizawa *et al.*, 1988). Edwards *et al.* (1966) registrou o caso muito curioso de um par monozigótico heterocariótico discordante quanto ao sexo em que o elemento do sexo feminino tinha cariótipo 45,X/46,XY e o masculino cariótipo 45,X.

Os outros quatro pares monozigóticos discordantes quanto ao sexo que foram descritos eram isocarióticos. Dois deles apresentaram mosaicismo 45,X/46,XY (Karp *et al.*, 1975; Reindollar *et al.*, 1987), um mostrou mosaicismo 45,X/46,X, idic(Y) (Fujimoto *et al.*, 1991) e outro mosaicismo 45,X/47,XYY (Kurosawa *et al.*, 1992). Nesses casos, a explicação mais plausível para a discordância quanto ao sexo é a de que na linhagem germinativa dos gêmeos houvesse ocorrido distribuição desigual de células com cariótipo 45,X e de células com pelo menos um cromossomo Y, que, como se sabe, é fundamental para que haja o desenvolvimento dos testículos. Essa mesma explicação poderia ser estendida aos gêmeos descritos por Edwards *et al.* (1966), se aceitarmos que o elemento masculino do par, com cariótipo 45,X, tivesse, na realidade, mosaicismo 45,X/46,XY nas células germinativas.

7. GÊMEOS TERATÓPAGOS

Os gêmeos teratópagos são pares monozigóticos nos quais a separação do material embrionário dividido (massa celular interna ou disco embrionário) foi incompleta, havendo fusão de partes do corpo. Esses gêmeos costumam ser classificados em três grandes grupos, conforme a parte do corpo pela qual eles estejam unidos seja da

região inferior ou caudal (*teratópagos catadídimos*), superior ou cranial (*teratópagos anadídimos*) ou média (*teratópagos anacatadídimos*).

Cada um desses grupos é subclassificado para especificar a área de união. Assim, os *teratópagos catadídimos* que apresentam duas faces são denominados *diprósopos* e os que apresentam duas cabeças ligadas a um único corpo são chamados *dicéfalos*. Os *dicéfalos* poderão ser tri ou tetrabrâquios se houver fusão de parte do tronco com ou sem união dos membros superiores. Os gêmeos ligados pelas áreas caudais à região sacrococcígea, mantendo as colunas vertebrais em oposição recebem a denominação de *isquiópagos* e aqueles ligados pela superfície lateral da região sacrococcígea são os *pigópagos*.

Figura 6

Os *teratópagos anadídimos* podem estar ligados por uma região da calota craniana (*craniópagos*), pela face (*sincéfalos*), ou pela cabeça e tronco (*cefalotoracópagos*), ou apresentando uma cabeça, um tronco, duas cinturas pélvicas e quatro membros inferiores (*dípigos*).

Figura 7

Os *anacatadídimos* incluem os *toracópagos*, unidos pela região torácica, os *onfalópagos*, ligados pelo umbigo até o processo xifóide, e os *raquípagos*, unidos por qualquer parte da coluna vertebral acima da região sacrococcígea (Beiguelman, 1994_a).

Figura 8

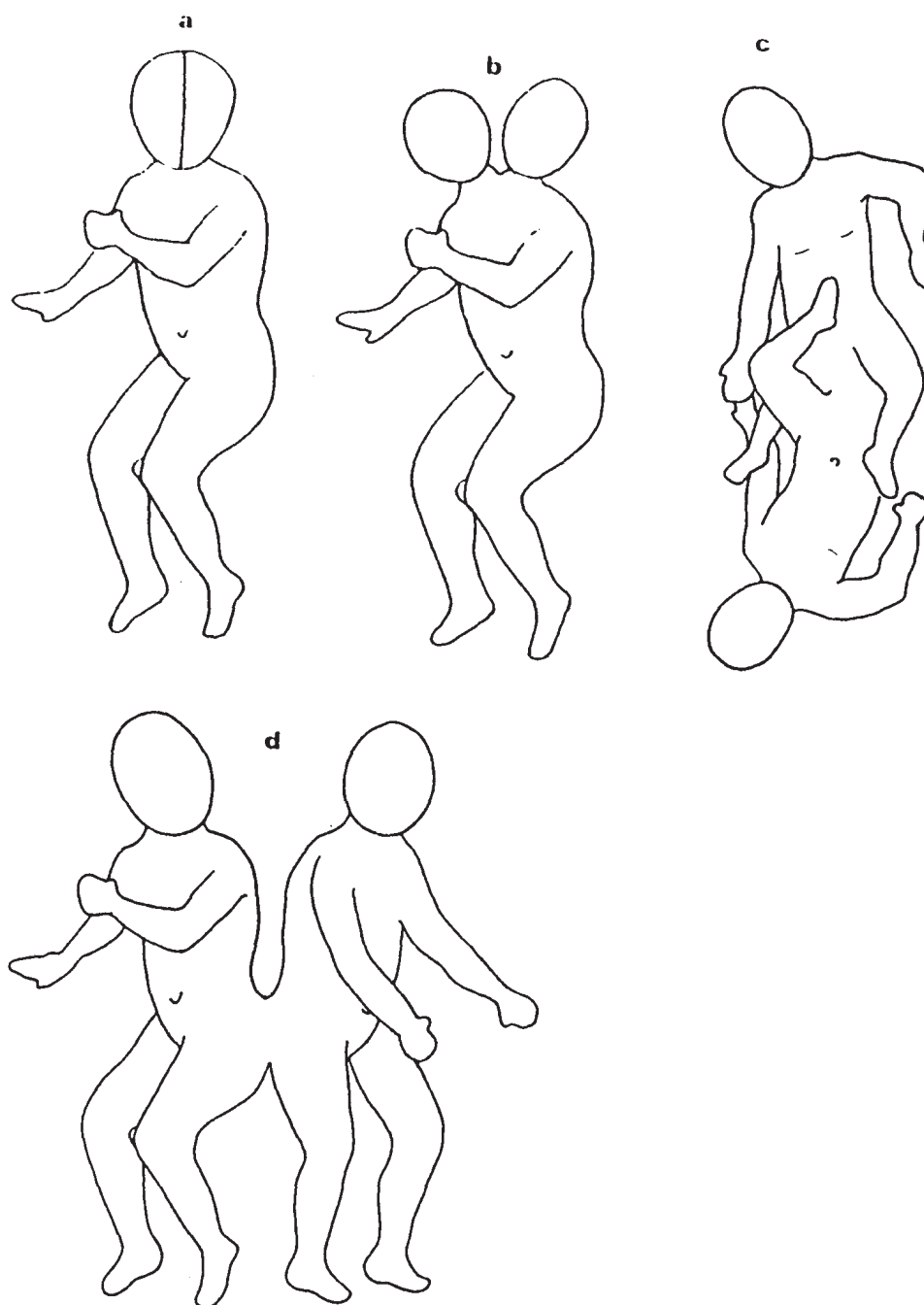


Figura 6 - Teratópagos catadítimos: a) diprósopos; b) dicefalos; c) isquiópagos; d) pigópagos.

(Extraída, com autorização, de Beiguelman, 1995).

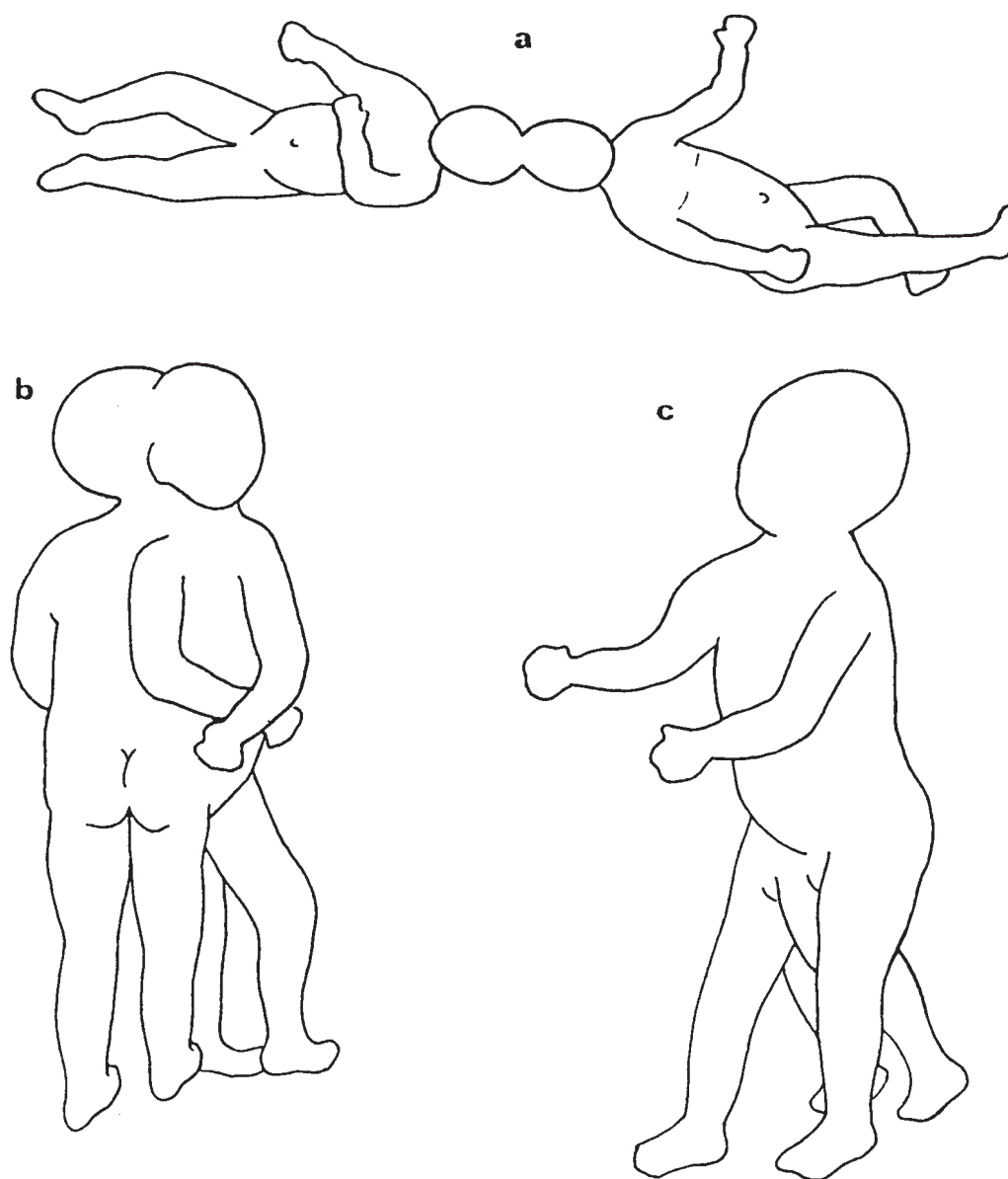


Figura 7 - Teratópagos anadídimos: a) craniópagos; b) sincéfalos; c) dípigos

(Extraída, com autorização, de Beiguelman, 1995).

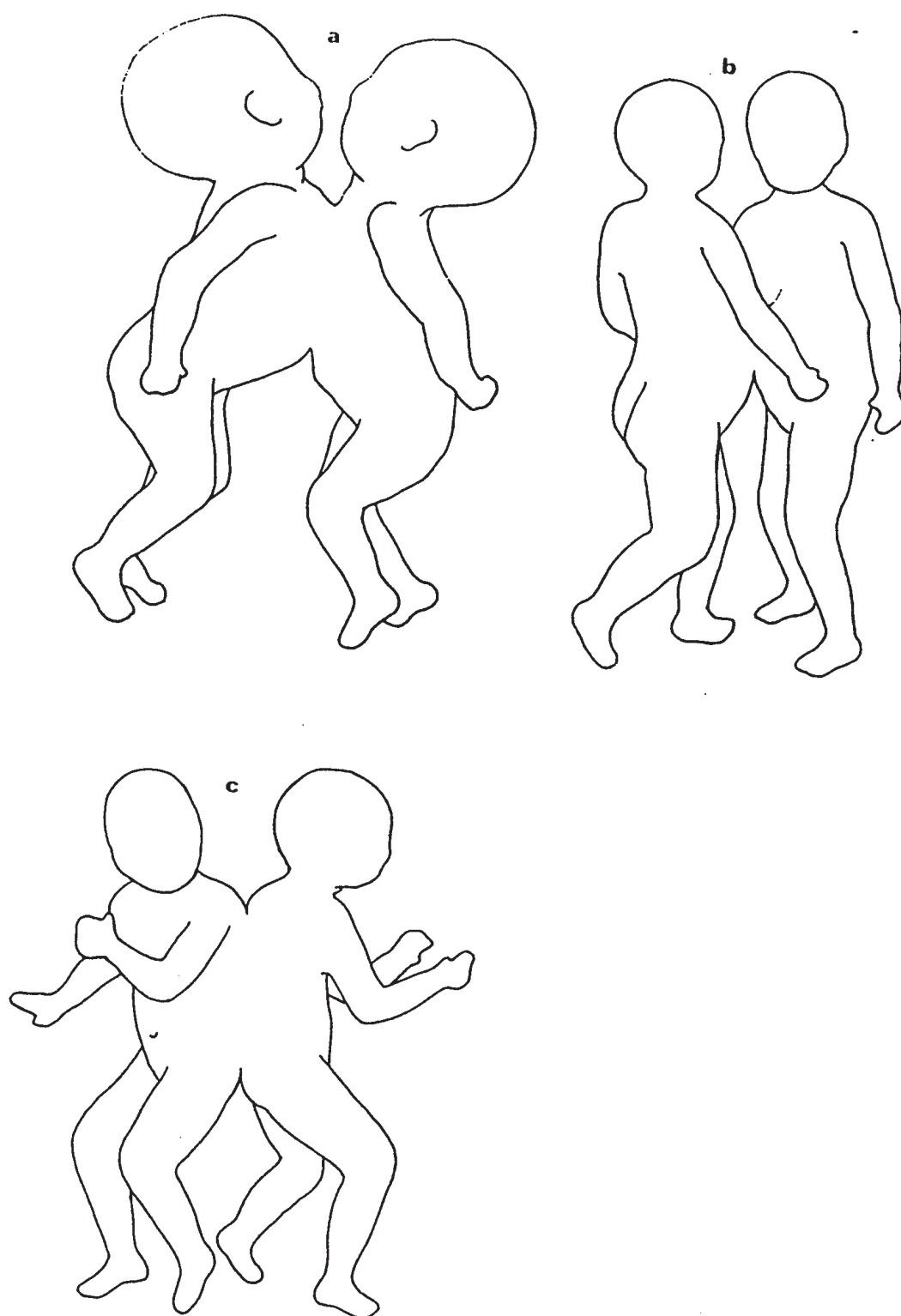


Figura 8 - Teratópagos anacatadídimos: a) toracópagos; b) onfalópagos; c) raquípagos

(Extraída, com autorização, de Beiguelman, 1995).

Segundo o International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (1991), quando um dos gêmeos teratópagos apresenta desenvolvimento rudimentar, ele recebe a classificação de *parasitário* e quando não é possível determinar a área de fusão entre os gêmeos, eles são classificados como um subgrupo inespecífico. Vários países não consideram os gêmeos *parasitários*, apesar de, efetivamente, tratarem-se de gêmeos teratópagos. Além disso, há países como Inglaterra e País de Gales que não chegam a subclassificar os gêmeos teratópagos nos seus diferentes subgrupos.

Dentre os gêmeos teratópagos em que é possível classificar a região de união, 50,8% são *anacatadídimos* (72% *toracópagos*), 31,7% são *catadídimos* (61% *dicéfalos*) e 11,8% *anadídimos* (44% *cefalotoracópagos*). De acordo com o International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (1991), os restantes 5,7% são os *parasitários*, sendo que entre eles, a maior frequência é de *toracópagos* (28,6%)

Uma coletânea de dados de 12 países, incluindo a Europa e América do Sul evidenciou uma incidência de gêmeos teratópagos de 1,3 para cada 100.000 nascimentos (1:76.923) com uma variação de 0,6 a 2,0 por mil nascimentos (1:166.000 a 1:50.000) entre os diversos países. É provável que essa variação se deva à baixa incidência desses gêmeos e ao pequeno registro desses nascimentos na maioria dos estudos (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, 1991).

A incidência de teratópagos nas populações latino-americanas pode ser estimada em 1:75.000, já que entre os recém-nascidos estudados por Castilla e colaboradores no período de 1967 a 1986 em 95 maternidades de 11 países da América do Sul, foram detectados 23 teratópagos dentre 1.714.952 nascimentos, sendo, 1

diprósopo, 3 dicéfalos, 1 isquiópago, 5 pigópagos, 3 sincéfalos, 9 teratópagos e 1 onfalópago (Castilla *et al.*, 1988).

Entre 254 teratópagos classificados no estudo epidemiológico do International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (1991), 47% eram natimortos. Contudo, a definição de natimortalidade varia entre os diversos países. Assim, por exemplo, na Noruega são considerados natimortos os conceitos cujo óbito ocorreu após a décima sexta semana de gestação; na Austrália, acima da vigésima semana; na América do Sul e Espanha, acima de 500 gramas; na Itália e na França, com mais de 180 dias e acima de 28 semanas em outros países. Dessa forma, casos considerados como aborto em certos serviços, poderiam ser considerados como natimortos em outros. Além disso, em países com um atendimento pré-natal bem organizado, como na Dinamarca, França e Suécia, o diagnóstico de gêmeos teratópagos é feito com muita precocidade, e, em geral essas gravidezes são interrompidas. No estudo realizado pelo International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (1991), os casos terminados em abortamento induzido, foram levados em consideração, o que acaba por superestimar a incidência de teratópagos, uma vez que, se não tivesse ocorrido a interrupção da gravidez, parte desses abortos poderiam ter ocorrido espontaneamente numa fase mais tardia da gestação.

No estudo epidemiológico de 312 casos de gêmeos teratópagos, realizado pelo International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (1991), a razão de sexo entre esses gêmeos foi de 63,7:100, uma vez que 39% dos gêmeos eram do sexo masculino.

Nos teratópagos observa-se uma frequência maior de malformações que podem ou não estar associadas à região de fusão dos corpos. Assim, em 14 casos de gêmeos teratópagos anencefálicos, 9 eram *dicéfalos* e 2 eram *diprósopos*. Em 12% dos gêmeos teratópagos com malformações, foi evidenciado algum tipo de defeito de fusão do tubo neural, sendo a maioria em *anacatadídimos* e *catadídimos* (61,5%). Fendas faciais foram responsáveis por 17,6% das malformações encontradas nesses gêmeos sendo a grande maioria (68,4%) em *anacatadídimos*. Outras malformações como atresia de esôfago, atresia anal ou de intestino, malformações renais e malformações reducionais de membros também são frequentes entre os teratópagos (20,4% das malformações). Essas anomalias, quando ocorrem concomitantemente, definem a associação VATER, que consiste em alterações vertebrais, atresia de esôfago, fístula traqueo-esofágica, malformação renal e, eventualmente, de membros. Especula-se que essas malformações se devam a um distúrbio do mesoderma primário, o qual, possivelmente determina a própria formação de gêmeos monozigóticos e de teratópagos (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, 1991).

A presença de trigêmeos e até mesmo quadrigêmeos em associação a teratópagos foi descrita por Schinzel *et al.* (1979) e também foi observada no estudo colaborativo do International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (1991), onde foram relatados 9 casos de gêmeos triplos entre 324 gêmeos teratópagos.

Na tentativa de determinar os fatores envolvidos na formação dos teratópagos, observou-se uma incidência maior de tireoidopatia e de tratamento para infertilidade nessas gestantes. Observou-se, também, a utilização mais amiúde de esteróides sexuais numa fase precoce da gestação, sobretudo nas gestantes da Hungria. Contudo, isto pode denotar uma tendência maior dos serviços de obstetria daquele país

em usar essas medicações sempre que ocorra perda sangüínea no início da gestação, ou, ainda, pode estar evidenciando uma frequência maior de sangramento numa fase bem precoce de gravidezes de teratópagos (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, 1991).

De qualquer forma, como a formação dos teratópagos se dá numa fase extremamente inicial do desenvolvimento embrionário, qualquer medicação utilizada após a quinta semana de gestação, contada a partir da data da última menstruação, não deve ser responsabilizada pela malformação.

Antes de finalizar este tópico, cabe ainda tecer um breve comentário acerca dos teratópagos *dicéfalos*, uma vez que parece ser mais provável que eles não sejam consequência de uma falta de separação dos corpos de um par de gêmeos monozigóticos, mas de uma divisão da região que irá formar a cabeça do embrião, dando origem a dois pólos cefálicos em um único corpo (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, 1991).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Os dados a respeito de todos os partos únicos e múltiplos (gêmeos e trigêmeos) ocorridos durante o período entre 1984 e 1993 na *Maternidade de Campinas* foram coletados para análise. Essa maternidade, que é a maior de Campinas, atende às parturientes de todos os estratos sócio-econômicos da população dessa cidade, além de gestantes de cidades vizinhas. Por se referirem a um período em que a *Maternidade de Campinas* ainda não estava informatizada, os dados tiveram que ser coletados manualmente nos registros microfilmados na sequência cronológica dos partos.

Foram incluídos entre os nascimentos apenas os conceptos com mais de 500g pois, de acordo com as recomendações do Centro Latino-americano de Perinatologia e Desenvolvimento Humano (CLAP), os fetos com 500g ou menos devem ser classificados como abortos, mesmo que tenham sido expulsos ou extraídos com sinais de vida (Belitzky *et al.*, 1978). Esse peso fetal corresponde à idade gestacional entre 20 e 22 semanas completas e à estatura de 25cm.

Os conceptos com mais de 500g que, ao nascer, não apresentavam batimento cardíaco, movimentos respiratórios, pulsação do cordão umbilical e movimentos dos músculos voluntários foram classificados como natimortos. Para fins de comparação internacional, entretanto, somente devem ser levados em conta os natimortos com peso igual ou superior a 1.000g (Belitzky *et al.*, 1978).

Entre os óbitos neonatais foram contabilizados apenas os casos de morte neonatal precoce, isto é, os recém-nascidos vivos que faleceram nos primeiros sete dias

completos de vida pós-natal (até 168 horas completas), porque na casuística em estudo não houve condições de se avaliar os óbitos neonatais tardios, isto é, aqueles que ocorrem depois de sete e antes de vinte e oito dias completos de vida pós-natal.

As informações coletadas a respeito das mães de gêmeos incluíram idade, cor da pele, estado civil, cidade de residência, categoria de internação hospitalar, número de partos anteriores, número de abortamentos, data da última menstruação, existência de trabalho de parto e o tipo de parto (normal ou cesárea). No concernente aos gêmeos anotou-se a data do nascimento, sexo, peso, estatura, valor do primeiro e do segundo índice de Apgar dado a cada recém-nascido na sala de parto, natimortalidade e óbito neonatal.

A fim de compor uma amostra controle foram escolhidos, para cada parto gemelar, dois outros únicos, ocorridos no mesmo dia, de crianças do mesmo sexo que os gêmeos. A respeito dessa amostra foram coletadas as mesmas informações extraídas das mães dos gêmeos e de seus filhos. No concernente aos outros partos únicos foram anotadas informações sobre a data de nascimento, o sexo dos recém-nascidos, natimortalidade e óbitos neonatais.

De uma parte pequena dos pais de gêmeos e dos pais dos controles foi possível obter informações a respeito da sua idade à época desses nascimentos. Do mesmo modo que em relação às mães, a idade foi tomada em anos completos.

A cor da pele das mães serviu para classificá-las em dois grandes grupos raciais. Assim, as de cor branca foram classificadas como caucasóides e aquelas com pele negra, bem como as mulatas com diferentes graus de pigmentação da pele, foram

classificadas como negróides. É bem possível, porém, que entre as mulatas estejam incluídas mulheres com ascendência indígena, cuja proporção é impossível avaliar. Em consequência da raridade de mães originárias de populações do Extremo Oriente, elas foram excluídas deste estudo.

Quanto ao estado civil, as mulheres foram classificadas em cinco grupos (casadas, amasiadas, solteiras, desquitadas e viúvas), enquanto que, em relação à categoria de internação hospitalar, elas foram distribuídas nas seguintes classes INSS, Convênios, Particulares e Indigentes, conforme tivessem sua internação hospitalar paga pelo Instituto Nacional de Seguro Social, por alguma instituição de seguro hospitalar e/ou médico não oficial, com recursos próprios ou fosse gratuita.

A data da última menstruação serviu para o cálculo da duração da gestação (idade gestacional), a qual foi expressa em semanas completas. Os recém-nascidos com menos de trinta e sete semanas e com, pelo menos, vinte e três semanas de idade gestacional foram considerados como pré-termo, aqueles com idade gestacional de trinta e sete semanas até menos de quarenta e duas foram considerados de termo, e aqueles com quarenta e duas semanas de idade gestacional ou mais foram classificados como pós-termo, de acordo com as normas internacionais (Belitzky *et al.*, 1978).

A incidência dos gêmeos foi definida como sendo o número de partos gemelares por mil recém-nascidos vivos ou mortos, exclusão feita aos abortos. A proporção de pares dizigóticos e monozigóticos entre os gêmeos foi estimada pelo método diferencial de Weinberg (1901).

O método diferencial de Weinberg pressupõe que, nos pares dizigóticos, o sexo de um dos gêmeos é independente do sexo do outro. Por isso, se as frequências de recém-nascidos do sexo masculino (p) e do sexo feminino (q) forem aceitas como estimativas das probabilidades de nascimento dessas crianças, as probabilidades de encontro dos três tipos de pares dizigóticos, isto é, de DZ_{MM} , DZ_{MF} e DZ_{FF} serão $P(DZ_{MM})=p^2$, $P(DZ_{MF})=2pq$ e $P(DZ_{FF})=q^2$, sendo $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ou 100%.

Por ser $2pq = \frac{DZ_{MF}}{DZ}$, pode-se, pois, escrever que o número de pares dizigóticos em uma amostra de gemêos recém-nascidos é $DZ = \frac{DZ_{MF}}{2pq}$. Tendo em mente, por outro lado, que p é muito semelhante a q , pode-se considerar que $p = q = 0,5$, de sorte que para estimar o número total de pares dizigóticos entre os gêmeos recém-nascidos pelo método diferencial de Weinberg, pode-se simplesmente multiplicar por dois o número de pares discordantes quanto ao sexo, porque

$$DZ = \frac{DZ_{MF}}{2pq} = \frac{DZ_{MF}}{2 \times 0,5 \times 0,5} = \frac{DZ_{MF}}{0,5} = 2DZ_{MF}.$$

A razão de sexo dos partos únicos foi obtida multiplicando-se por 100 o resultado da divisão do número de nascimentos do sexo masculino pelo número de nascimentos do sexo feminino ($100 \frac{M}{F}$), enquanto que as dos gêmeos foi obtida por intermédio da fórmula $100 \cdot \frac{2a + b}{2c + b}$, onde a é o número de pares do sexo masculino (MM), b é o número de pares discordantes quanto ao sexo (MF), e c é o número de pares do sexo feminino (FF). No caso dos trigêmeos a razão de sexo foi obtida por intermédio da fórmula $100 \cdot \frac{3a + 2b + c}{3d + 2c + b}$, onde a representa os trigêmeos MMM, b representa os MMF, c os MFF e d os FFF. Em todos os casos, portanto, a razão de sexo expressa o número de recém-nascidos do sexo masculino por 100 do sexo feminino.

Os dados a respeito das temperaturas máximas e mínimas, bem como os índices pluviométricos na cidade de Campinas durante o período de 1984 e 1993 foram obtidos no Centro de Ensino e Pesquisa em Agricultura (CEPAGRI) da Universidade Estadual de Campinas.

No concernente aos métodos estatísticos empregados, tem-se que as comparações de proporções foram feitas por intermédio do teste do qui-quadrado. As significâncias das diferenças entre várias médias foi avaliada por intermédio da análise da variância, mas as comparações de duas medidas foram feitas pelo teste *t* de Student. Quando as variâncias eram maiores do que as médias as distribuições foram comparadas pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. As variações concomitantes das variáveis foram analisadas por métodos de regressão linear, quadrática e sinusóide, aplicando-se, ainda, aos dados gemelares análises de correlação de pares ordenados e de correlação intraclass. Os métodos estatísticos empregados podem ser encontrados em Snedecor (1966), Siegel (1975) e Beiguelman (1994_b).

RESULTADOS

Na tabela 1 estão apresentados os dados a respeito dos partos únicos, gemelares e de trigêmeos ocorridos na Maternidade de Campinas em cada um dos meses do período entre 1984 e 1993. Na tabela 2 os partos únicos durante esse período estão distribuídos segundo o sexo e o mês de nascimento, enquanto nas tabelas 3 e 4 o mesmo tipo de distribuição foi feito para os gêmeos e os trigêmeos nascidos entre 1984 e 1993.

Tabela 1

Tabela 2

Tabela 3

Tabela 4

INVESTIGAÇÃO DA VARIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE GÊMEOS

Os dados das tabelas 1 e 3 permitem calcular a incidência anual de gêmeos e de trigêmeos durante o período entre 1984 e 1993, bem como a incidência anual de pares dizigóticos e monozigóticos, e reunir esses dados como se fez na tabela 5. Nessa tabela é fácil constatar que as médias da incidência anual dos gêmeos como um todo, dos pares dizigóticos e dos gêmeos monozigóticos são bastante próximas das incidências obtidas a partir dos valores totais nos dez anos. A grande diferença reside, evidentemente, nos desvios padrão, pois os que acompanham as médias são maiores do que os desvios das proporções, já que refletem a variação da incidência nos dez anos analisados e servem, por isso, melhor aos propósitos do presente trabalho. Parece, pois, mais lógico dizer que, no período de 1984 a 1993, a incidência anual média por mil

Tabela 1. Distribuição dos recém-nascidos de parto único (1), dos gêmeos (2) e dos trigêmeos (3) segundo o mês de nascimento durante o período de 1984 a 1993.

Ano	Partos	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
1984	1	728	736	785	840	773	721	682	700	683	717	687	734	8786
	2	8	7	7	8	3	3	6	10	6	5	4	9	76
	3	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	2
1985	1	706	727	784	735	794	832	786	737	772	800	766	758	9197
	2	9	4	7	6	8	6	4	6	10	5	6	7	78
	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
1986	1	797	730	849	894	745	892	754	695	769	775	701	683	9284
	2	8	10	4	8	8	9	8	4	6	8	10	3	86
	3	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2
1987	1	577	435	533	484	802	661	730	686	675	714	638	718	7653
	2	4	2	1	5	7	5	8	6	6	5	5	10	64
	3	1	-	2	-	-	-	-	-	-	-	1	-	4
1988	1	758	604	767	714	763	759	733	731	800	773	713	756	8871
	2	5	7	9	5	6	4	6	6	9	12	5	9	83
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1989	1	805	720	747	761	838	782	733	718	619	670	728	627	8748
	2	4	4	7	6	6	8	4	6	10	8	5	2	70
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1990	1	710	610	733	709	714	649	745	686	661	628	662	669	8176
	2	10	5	9	9	4	3	4	10	3	2	6	2	67
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1991	1	583	591	730	655	746	678	663	619	657	701	635	693	7951
	2	7	5	8	9	12	6	3	9	6	8	5	6	84
	3	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
1992	1	745	691	708	680	723	714	640	646	711	714	711	736	8419
	2	5	6	6	7	3	10	5	9	14	4	11	4	84
	3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
1993	1	724	706	754	738	795	792	721	792	766	714	717	724	8943
	2	6	5	7	5	3	8	5	7	7	5	4	9	71
	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2
Total	1	7133	6550	7390	7210	7693	7480	7187	7010	7113	7206	6958	7098	86028
	2	66	55	65	68	60	62	53	73	77	62	61	61	763
	3	2	1	4	2	-	1	1	-	-	1	1	-	13

Tabela 2. Distribuição dos recém-nascidos de parto único durante o período de 1984 a 1993, classificados segundo o sexo e o mês de nascimento (NR=sexo não registrado).

Ano	Sexo	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
1984	M	383	374	408	453	371	380	358	354	356	340	359	362	4498
	F	343	362	376	387	400	338	324	346	327	376	328	354	4261
	NR	2	0	1	0	2	3	0	0	0	1	0	18	27
	Tot	728	736	785	840	773	721	682	700	683	717	687	734	8786
1985	M	355	374	425	380	391	414	401	359	375	387	386	379	4626
	F	351	351	358	354	402	417	385	375	397	412	378	379	4559
	NR	0	2	1	1	1	1	0	3	0	1	2	0	12
	Tot	706	727	784	735	794	832	786	737	772	800	766	758	9197
1986	M	393	366	427	464	377	449	389	326	385	399	367	351	4693
	F	402	362	421	429	368	439	365	367	384	376	334	332	4579
	NR	2	2	1	1	0	4	0	2	0	0	0	0	12
	Tot	797	730	849	894	745	892	754	695	769	775	701	683	9284
1987	M	307	208	267	255	413	315	388	329	347	352	326	361	3868
	F	269	227	266	228	386	346	342	357	327	361	311	356	3776
	NR	1	0	0	1	3	0	0	0	1	1	1	1	9
	Tot	577	435	533	484	802	661	730	686	675	714	638	718	7653
1988	M	369	322	394	394	394	383	378	364	407	408	366	381	4560
	F	388	281	372	320	368	374	355	367	393	364	344	374	4300
	NR	1	1	1	0	1	2	0	0	0	1	3	1	11
	Tot	758	604	767	714	763	759	733	731	800	773	713	756	8871
1989	M	393	385	369	379	427	378	366	364	327	358	387	299	4432
	F	406	333	377	381	410	403	367	354	292	312	341	328	4304
	NR	6	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	12
	Tot	85	720	747	761	838	782	733	718	619	670	728	627	8748
1990	M	359	335	368	369	381	329	412	357	345	323	353	356	4287
	F	349	275	365	340	333	317	331	329	316	303	309	309	3876
	NR	2	0	0	0	0	3	2	0	0	2	0	4	13
	Tot	710	610	733	709	714	649	745	686	661	628	662	669	8176
1991	M	316	319	373	349	380	355	335	320	332	342	334	336	4091
	F	266	272	357	35	354	322	327	299	323	359	301	356	3841
	NR	1	0	0	1	12	1	1	0	2	0	0	1	19
	Tot	583	591	730	655	746	678	663	319	357	701	635	693	7951
1992	M	368	331	384	320	358	368	335	313	372	336	397	348	4230
	F	377	360	324	360	365	346	35	330	339	378	314	388	4186
	NR	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	03
	Tot	745	691	708	680	723	714	640	646	711	714	711	736	8419
1993	M	348	384	382	366	413	424	370	388	408	364	366	401	4614
	F	376	322	372	371	382	368	351	404	358	350	351	323	4328
	NR	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	01
	Tot	724	706	754	738	795	792	721	792	766	714	717	724	8943
Total Geral	M	3591	3398	3797	3729	395	3795	3732	3474	3654	3609	3641	3574	43899
	F	3527	3145	3588	3475	3768	3670	3452	3528	3456	3591	3311	3499	42010
	NR	15	7	5	6	20	15	3	8	3	6	6	25	119
	Tot	7133	6550	7390	7210	7693	7480	7187	7010	7113	7206	6958	7098	86028

Tabela 3. Distribuição dos gêmeos nascidos no período de 1984 a 1993, classificados segundo o sexo e o mês de nascimento.

Ano	Sexo	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
1984	MM	1	1	2	4	0	1	1	0	1	2	1	1	15
	FF	5	3	4	1	3	1	2	8	4	2	2	4	39
	MF	2	3	1	3	0	1	3	2	1	1	1	4	22
	Tot	8	7	7	8	3	3	6	10	6	5	4	9	76
1985	MM	5	2	1	2	4	2	1	5	3	0	3	3	31
	FF	3	1	3	1	3	3	0	1	3	2	2	4	26
	MF	1	1	3	3	1	1	3	0	4	3	1	0	21
	Tot	9	4	7	6	8	6	4	6	10	5	6	7	78
1986	MM	5	5	1	1	3	5	5	1	1	2	3	0	32
	FF	3	1	3	3	3	1	2	2	5	3	3	1	30
	MF	0	4	0	4	2	3	1	1	0	3	4	2	24
	Tot	8	10	4	8	8	9	8	4	6	8	10	3	86
1987	MM	1	1	0	2	2	0	6	3	4	2	1	1	23
	FF	2	0	1	2	3	4	1	1	1	1	2	4	22
	MF	1	1	0	1	2	1	1	2	1	2	2	5	19
	Tot	4	2	1	5	7	5	8	6	6	5	5	10	64
1988	MM	1	5	2	2	0	2	3	4	1	4	0	1	25
	FF	2	1	3	1	3	2	0	0	4	4	2	5	27
	MF	2	1	4	2	3	0	3	2	4	4	3	3	31
	Tot	5	7	9	5	6	4	6	6	9	12	5	9	83
1989	MM	1	3	3	3	1	3	1	2	5	5	2	1	30
	FF	2	1	1	0	2	2	2	4	2	2	2	1	21
	MF	1	0	3	3	3	3	1	0	3	1	1	0	19
	Tot	4	4	7	6	6	8	4	6	10	8	5	2	70
1990	MM	4	2	4	2	3	1	3	3	0	0	2	1	25
	FF	5	3	5	4	1	0	0	4	2	1	2	0	27
	MF	1	0	0	3	0	2	1	3	1	1	2	1	15
	Tot	10	5	9	9	4	3	4	10	3	2	6	2	67
1991	MM	4	2	3	4	7	1	1	1	3	5	3	1	35
	FF	2	2	4	4	1	4	2	5	2	1	1	2	30
	MF	1	1	1	1	4	1	0	3	1	2	1	3	19
	Tot	7	5	8	9	12	6	3	9	6	8	5	6	84
1992	MM	1	1	2	3	2	4	3	6	9	1	2	2	36
	FF	2	5	0	3	0	4	2	3	3	3	5	2	32
	MF	2	0	4	1	1	2	0	0	2	0	4	0	16
	Tot	5	6	6	7	3	10	5	9	14	4	11	4	84
1993	MM	1	2	2	3	0	1	2	2	4	2	3	3	25
	FF	1	1	4	2	2	5	2	2	3	1	1	3	27
	MF	4	2	1	0	1	2	1	3	0	2	0	3	19
	Tot	6	5	7	5	3	8	5	7	7	5	4	9	71
Total	MM	24	24	20	26	22	20	26	27	31	23	20	14	277
	FF	27	18	28	21	21	26	13	30	29	20	22	26	281
	MF	15	13	17	21	17	16	14	16	17	19	19	21	205
	Tot	66	55	65	68	60	62	53	73	77	62	61	61	763

Tabela 4. Distribuição dos trigêmeos nascidos durante o período de 1984 a 1993 classificados segundo o sexo e mês de nascimento.

Ano	Sexo	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Trigêmeos	Total	
															M	F
1984	MFF	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	2	2	4
1985	MMM	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3	-
1986	MMM	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	2	6	-
1987	MMM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	3	-
	FFF	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	3
	MFF	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	4
1991	MFF	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2
1992	MFF	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2
1993	FFF	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	3
	MF?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	1
Total	MMM	1	-	1	-	-	1	-	-	-	-	1	-	4	12	-
	FFF	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	6
	MFF	-	1	2	2	-	-	1	-	-	-	-	-	6	6	12
	MF?	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	1
Total geral		2	1	4	2	-	1	1	-	-	1	1	-	13	19	19

nascimentos foi estimada em $8,80 \pm 0,87$ de gêmeos como um todo, em $4,71 \pm 0,92$ de gêmeos dizigóticos e em $4,09 \pm 1,11$ de gêmeos monozigóticos. A incidência de trigêmeos pode ser estimada em 0,15, com desvio padrão muito alto (0,16) o que está de acordo com a sua distribuição, tipicamente Poisson.

Tabela 5

O pequeno desvio padrão (0,87), que não atinge 10% da média da incidência dos gêmeos considerados como um todo (8,80), serve, por um lado, para indicar que, durante o período de 1984 a 1993, a variação anual dessa incidência não foi acentuada e, por outro, justifica a baixa amplitude da sinusóide que melhor aderiu à sua distribuição (Figura 9). No caso da distribuição da incidência anual dos gêmeos monozigóticos, a curva que mostrou aderência também foi dada por uma regressão sinusóide (Figura 11), mas a sua amplitude foi bem mais acentuada, porque o desvio padrão dessa distribuição (1,11) correspondeu a 27% da média (4,09).

Enquanto as curvas das figuras 9 e 11 mostram que tanto a incidência anual de gêmeos como um todo quanto a dos monozigóticos apresentaram uma variação oscilatória no período de 1984 a 1993, a curva da figura 10, que melhor aderiu à incidência dos gêmeos dizigóticos e é o resultado de um regressão quadrática, revela que, no mesmo período, houve uma queda da incidência desse tipo de gêmeos.

Figura 9

Figura 10

Figura 11

Tabela 5. Número de nascimentos e incidência de gêmeos (total, dizigóticos e monozigóticos) e de trigêmeos por mil partos segundo os anos do período entre 1984 e 1993.

Ano		Gêmeos	DZ	MZ	%DZ	-%MZ	Trigêmeos
1984	8864	8,57	4,96	3,61	57,9	42,1	0,23
1985	9276	8,41	4,53	3,88	53,9	46,1	0,11
1986	9372	9,18	5,12	4,06	55,8	44,2	0,21
1987	7721	8,29	4,92	3,37	59,3	40,7	0,52
1988	8954	9,27	6,92	2,35	74,6	25,4	-
1989	8818	7,94	4,31	3,63	54,3	45,7	-
1990	8243	8,13	3,64	4,49	44,8	55,2	-
1991	8036	10,45	4,73	5,72	45,3	54,7	0,12
1992	8504	9,88	3,76	6,12	38,1	61,9	0,12
1993	9016	7,87	4,21	3,66	53,5	46,5	0,22
Total	86804	8,79	4,72	4,07	53,70	46,30	0,15
Desvio Padrão	-	0,32	0,23	0,22	1,81	1,81	0,04
Média		8,80	4,71	4,09	53,75	46,25	0,15
Desvio Padrão		0,87	0,92	1,11	9,91	9,91	0,15

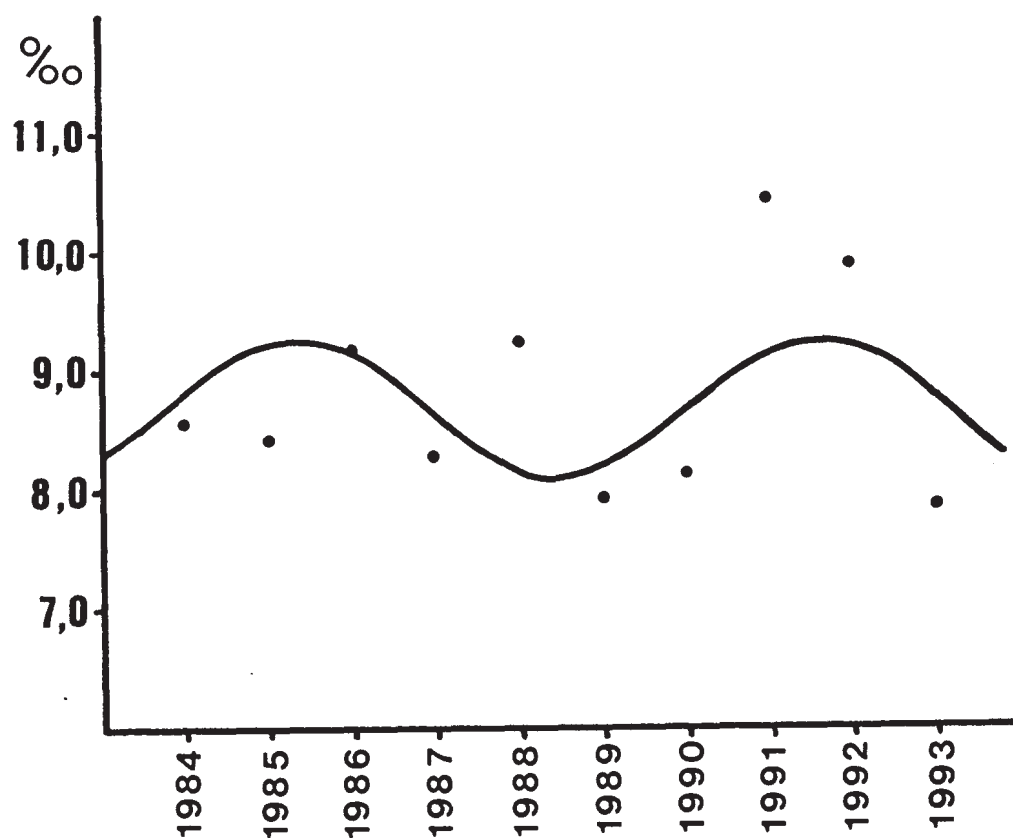


Figura 9. Curva de regressão que melhor se ajusta à distribuição da incidência anual de gêmeos durante o período de 1984 a 1993. Regressão sinusóide $y = a + b.\text{sen}(x + c)$ onde $a = 8,6842$, $b = 0,5748$, $c = -0,7446$.

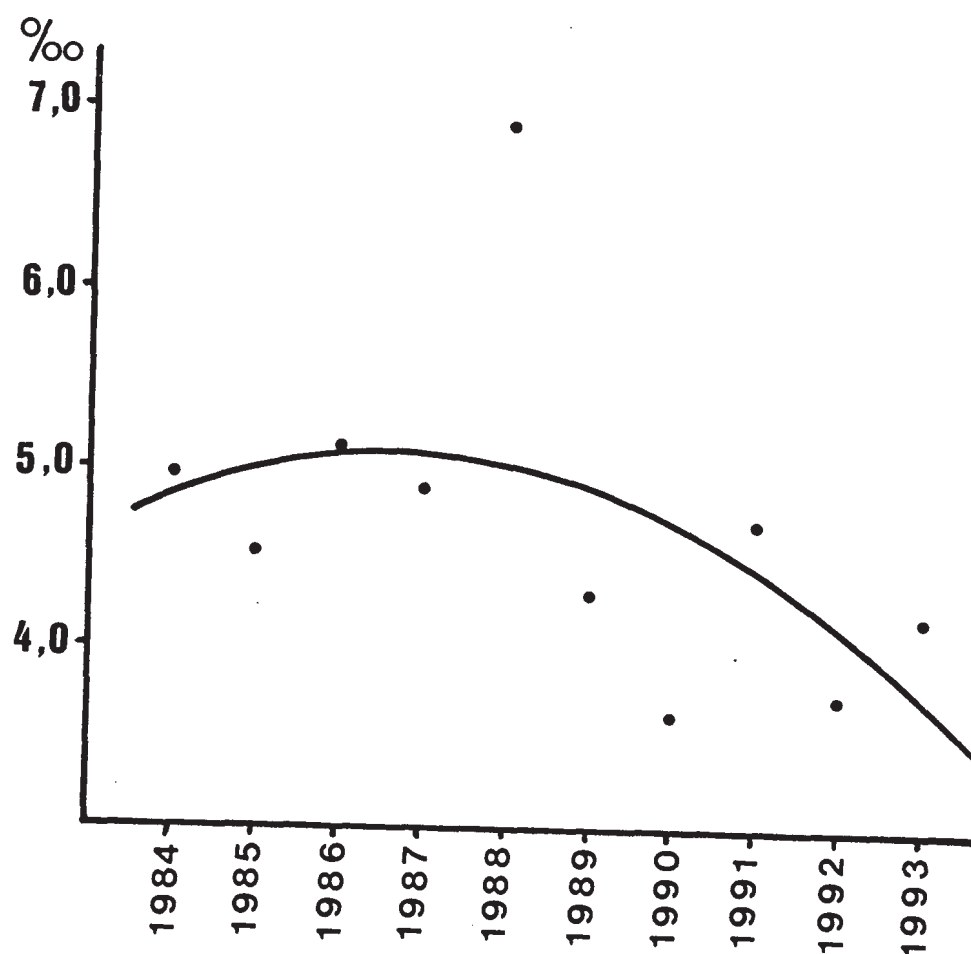


Figura 10. Curva de regressão que melhor se ajusta à distribuição da incidência anual de gêmeos dizigóticos durante o período de 1984 a 1993. Regressão quadrática $y = a + bx + cx^2$ onde $a = 4,6572$, $b = 0,2443$, $c = -0,0335$.

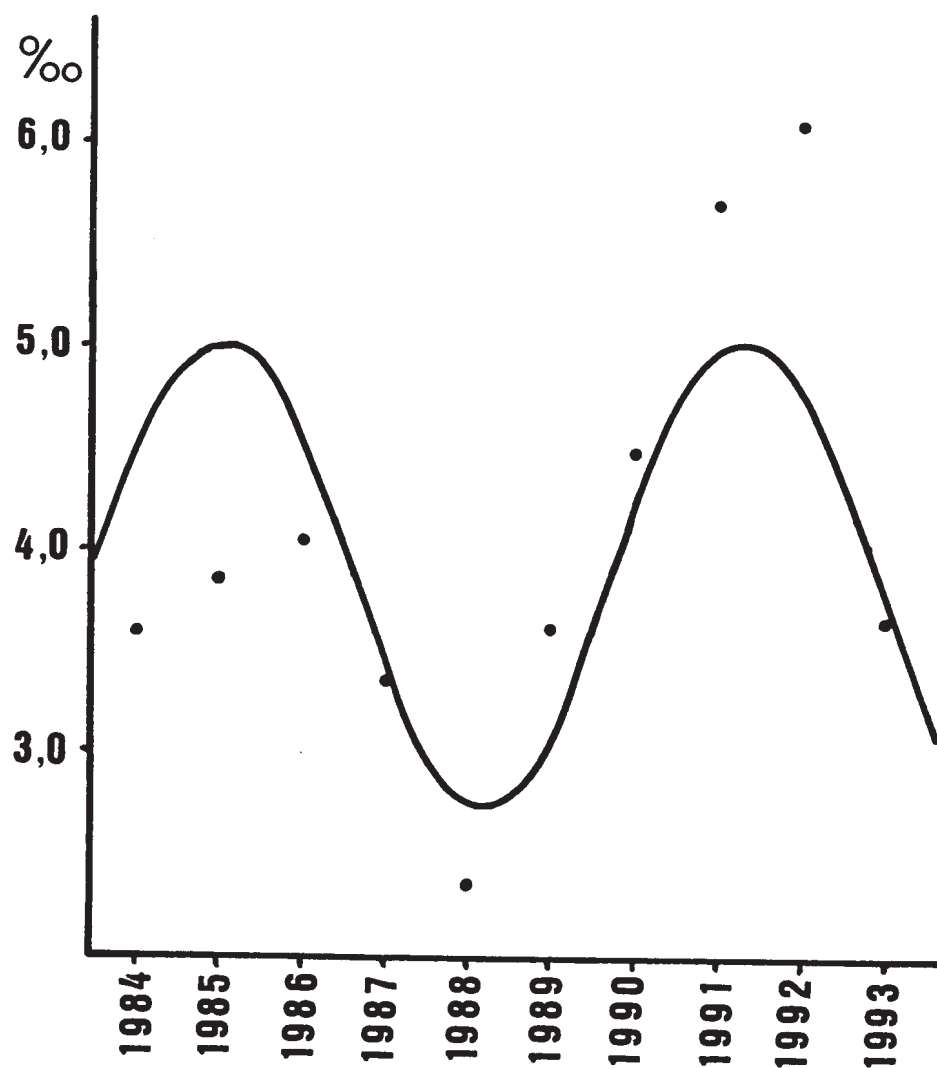


Figura 11. Curva de regressão que melhor se ajusta à distribuição da incidência anual de gêmeos monozigóticos durante o período de 1984 a 1993. Regressão sinusóide $y = a + b.\text{sen}(x + c)$ onde $a = 3,8669$, $b = 1,1658$, $c = -0,4782$.

Exceção feita à incidência dos gêmeos dizigóticos, que mostrou, indubitavelmente, estar em queda (Figura 10), a análise do período de 1984 a 1993 parece insuficiente para permitir conclusões definitivas sobre a tendência da variação da incidência dos pares monozigóticos e dos gêmeos como um todo. Em outras palavras, a variação sinusóide dessas incidências no período de 1984 a 1993 pode não indicar uma estabilidade em torno do valor médio. Realmente, uma observação atenta da tabela 5 e das figuras 9 e 11 permite notar que a incidência dos gêmeos monozigóticos mostrou uma ascensão acentuada de 1988 a 1992, enquanto que a incidência dos gêmeos como um todo apresentou queda a partir de 1991.

Essas indicações de queda e de ascensão podem decorrer de variações ocasionais, mas podem representar, é claro, uma tendência, merecendo, por isso, melhor investigação, com maior número de observações. Isso foi possível pela reunião dos dados colhidos para o presente trabalho àqueles coletados por Moraes, Beiguelman e Krieger (1989) e por Beiguelman e Villarroel-Herrera (1993). Desse modo, pôde-se analisar a variação quinquenal da incidência de nascimentos gemelares num período de quase 70 anos, ocorridos da Maternidade de Campinas (Tabela 6 e Figura 12)

Tabela 6

Figura 12

A procura de curvas representativas da distribuição dos valores da tabela 6 acabou por mostrar que, em todos os casos, a regressão quadrática era a que fornecia curvas com melhor aderência (Figuras 5, 6 e 8). Em relação aos gêmeos considerados como um todo, a curva obtida (Figura 13) revela, claramente, que a incidência dos

Tabela 6. Incidência quinquenal de gêmeos (total, de pares dizigóticos e de pares monozigóticos) por mil pares durante o período de 1925 a 1993.

Anos	Partos	Gêmeos		
		Total	DZ	MZ
1925-1929	1450	20,00	15,17	4,83
1930-1934	2820	17,38	12,77	4,61
1935-1939	4453	17,97	14,82	3,15
1940-1944	5635	17,92	16,33	1,59
1945-1949	7719	13,34	10,88	2,46
1950-1954	11649	11,33	7,90	3,43
1955-1959	15775	11,60	9,00	2,60
1960-1964	18251	11,62	8,33	3,29
1965-1969	20328	10,08	7,18	2,90
1970-1974	28902	9,86	6,57	3,29
1975-1979	52450	6,75	4,14	2,61
1980-1984	53326	8,83	5,01	3,82
1985-1989	44141	8,63	5,16	3,47
1990-1994	33799	9,05	4,08	4,97
Média	-	12,45	9,10	3,36
Desvio Padrão	-	4,20	4,23	0,96

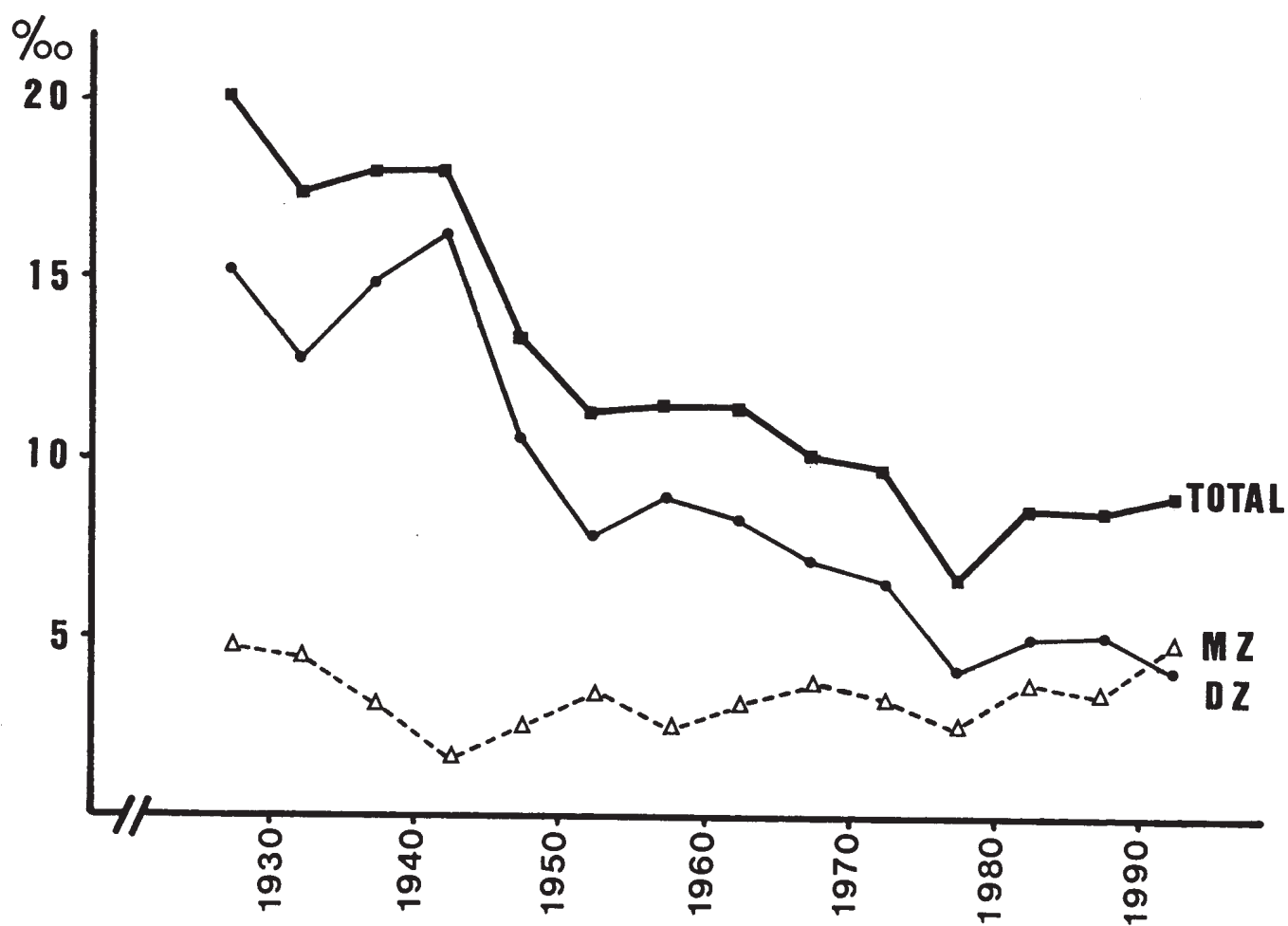


Figura 12. Representação gráfica da distribuição da incidência quinquenal de gêmeos (total, de pares dizigóticos e de pares monozigóticos) por mil partos durante o período de 1925 a 1993.

nascimentos gemelares esteve em queda a partir de 1925 mas que, nos últimos anos, essa incidência tende a uma estabilização ou, até, a uma leve ascensão, mas a interpretação da tendência à estabilidade por ser a mais cautelosa, deve ser aceita.

Figura 13

No caso da incidência dos gêmeos dizigóticos, a sua queda a partir de 1925 até o presente foi tão sistemática que para representar a sua distribuição tanto se poderia aceitar a curva obtida por regressão quadrática (Figura 14) quanto o segmento de reta obtido por regressão linear (Figura 15). A preferência pela regressão quadrática deveu-se apenas ao fato de seu desvio padrão (1,60) ser menor que o da regressão linear (1,67), pois nos dois casos, o coeficiente de correlação foi idêntico (0,93).

Figura 14

Figura 15

A análise da distribuição da incidência quinquenal dos gêmeos monozigóticos, por sua vez, não deixou dúvidas de que ela está em franca ascensão, após um período de declínio que durou até a década de 50, como se pode constatar na curva da regressão quadrática da figura 16.

Figura 16

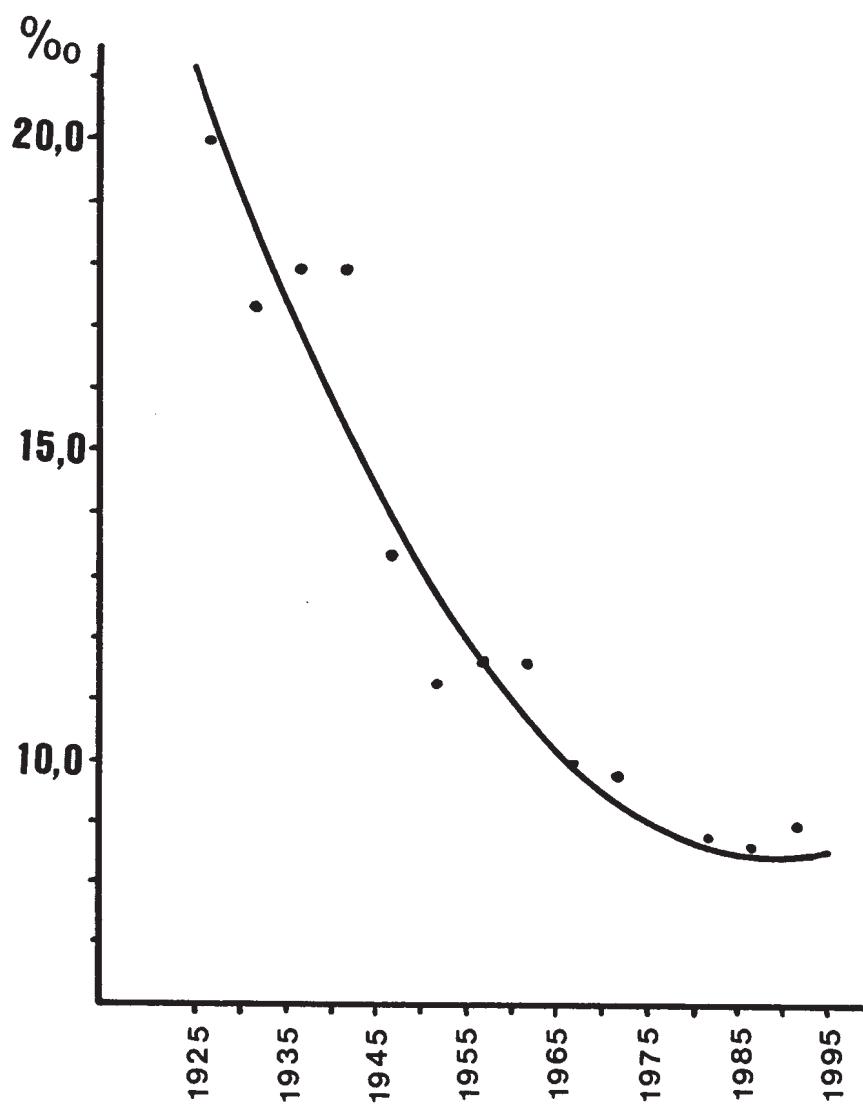


Figura 13. Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência anual de gêmeos durante o período de 1925 a 1993. Regressão quadrática $y = a + bx + cx^2$ onde $a = 33,1168$, $b = -0,5520$, $c = 0,0031$.

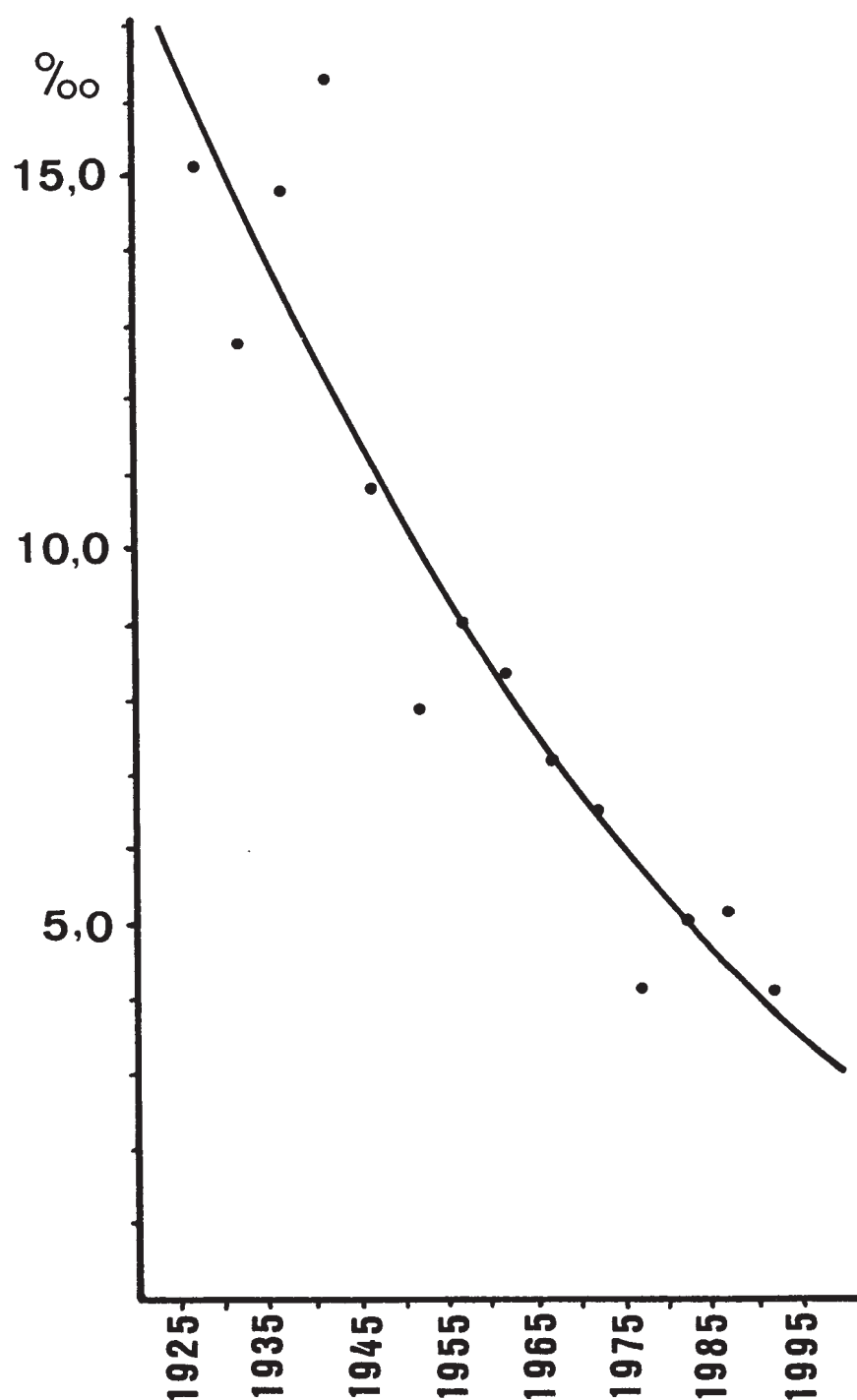


Figura 14. Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência anual de pares dizigóticos durante o período de 1925 a 1993. Regressão quadrática $y = a + bx + cx^2$ onde $a = 23,9340$, $b = -0,3279$, $c = 0,0012$.

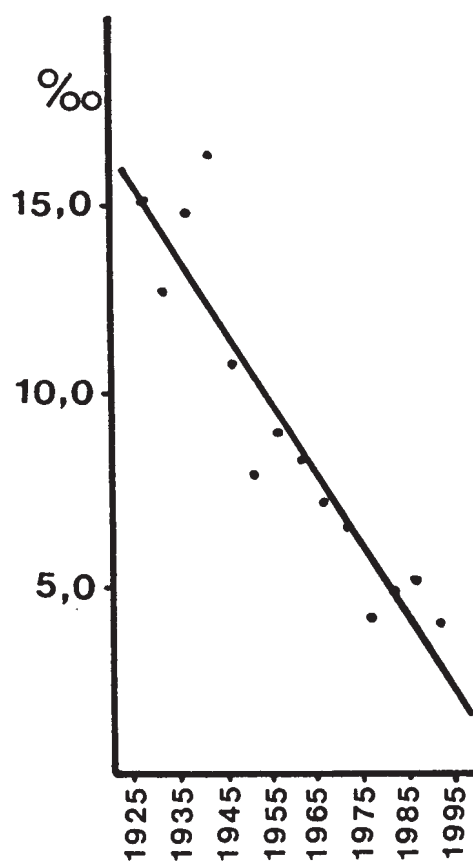


Figura 15. Curva de regressão linear ajustada à distribuição da incidência anual de pares dizigóticos durante o período de 1925 a 1993. Regressão linear $y = a + bx$ onde $a = 20,2341$ e $b = -0,1872$.

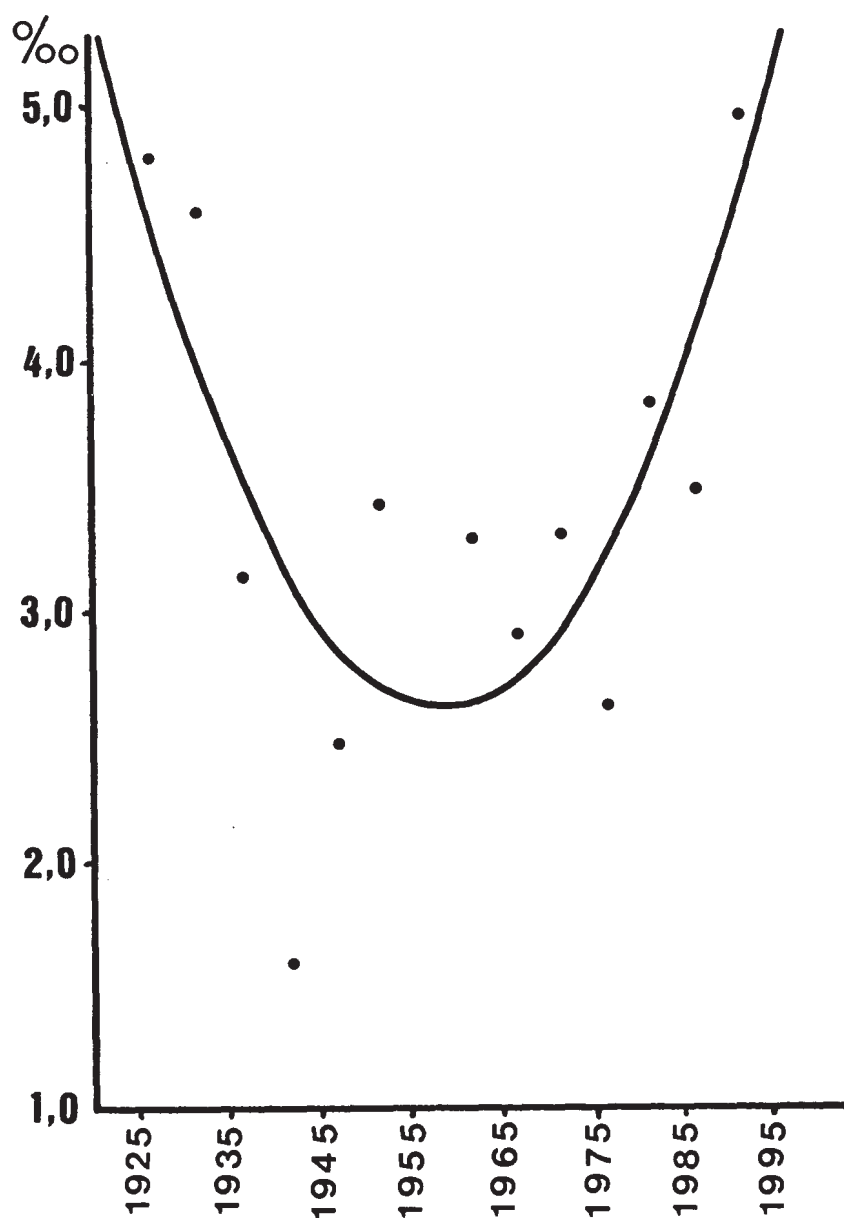


Figura 16. Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência anual de pares monozigóticos durante o período de 1925 a 1993. Regressão quadrática $y = a + bx + cx^2$ onde $a = 9,1778$; $b = -0,2241$; $c = 0,0019$

INVESTIGAÇÃO DA SAZONALIDADE DOS NASCIMENTOS GEMELARES

Os dados da tabela 1 também permitiram calcular a incidência de gêmeos mês a mês durante os anos de 1984 a 1993, como se fez na tabela 7, e comparar as médias da incidência mensal nesses anos. Tal comparação foi feita com os dados transformados em logaritmos naturais, para diminuir a variância, e serviu para demonstrar que as médias da incidência mensal de gêmeos no período de 1984 a 1993 não diferiram significativamente ($F_{(11;108)}=0,93$; $P=0,51$). Essas médias, como se pode ver na tabela 7, têm valores muito próximos aos das incidências calculadas a partir dos valores totais, podendo-se, por isso, estimar, a partir desses últimos dados, que a incidência mensal média de gêmeos no período entre 1984 e 1993 foi 8,82 por mil, com desvio padrão de 0,97 por mil.

Tabela 7

Com base nos dados das tabelas 1 e 3, ainda foram calculados e registrados na tabela 7, a incidência mensal média dos pares dizigóticos e monozigóticos, bem como a proporção mensal média desses gêmeos. A figura 17 é a representação gráfica da distribuição da incidência mensal média dos pares monozigóticos e dizigóticos, ao passo que a figura 18 é o histograma da distribuição da proporção mensal média de pares dizigóticos durante o período entre 1984 e 1993.

Figura 17

Figura 18

Tabela 7. Incidência mensal de gêmeos (total, dizigóticos e monozigóticos) por mil partos durante o período de 1984 a 1993 e porcentagem de pares dizigóticos e monozigóticos.

Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
1984	10,87	9,42	8,84	9,42	3,87	4,14	8,71	14,08	8,71	6,92	5,79	12,11
1985	12,59	5,47	8,84	8,10	9,98	7,16	5,06	8,07	12,79	6,21	7,77	9,15
1986	9,93	13,51	4,69	8,87	10,62	9,98	10,50	5,72	7,74	10,22	14,06	4,37
1987	6,87	4,58	1,87	10,22	8,65	7,51	10,84	8,67	8,81	6,95	7,76	13,74
1988	6,55	11,46	11,60	6,95	7,80	5,24	8,12	8,14	11,12	15,29	6,96	11,76
1989	4,94	5,52	9,28	7,82	7,11	10,13	5,43	8,29	15,90	11,80	6,82	3,18
1990	3,89	8,13	12,13	12,53	5,57	4,60	5,34	14,37	4,52	3,17	8,98	2,98
1991	11,86	8,39	10,84	13,53	15,83	8,77	4,50	14,33	9,05	11,28	7,81	8,58
1992	6,67	8,60	8,40	10,19	4,13	13,81	7,75	13,74	19,31	5,57	15,24	5,40
1993	8,22	7,03	9,19	6,73	3,76	10,00	6,89	8,76	9,06	6,94	5,55	12,40
Média	9,24	8,21	8,57	9,44	7,73	8,13	7,31	10,42	10,70	8,44	8,67	8,36
D.P.	3,02	2,78	3,13	2,25	3,78	3,01	2,26	3,31	4,29	3,61	3,32	4,10
Total	9,17	8,33	8,71	9,34	7,74	8,22	7,32	10,31	10,71	8,53	8,69	8,52
DZ	4,17	3,94	4,56	5,77	4,39	4,24	3,87	4,52	4,73	5,23	5,41	5,87
MZ	5,00	4,39	4,15	3,57	3,35	3,98	3,45	5,79	5,98	3,30	3,28	2,65
%DZ	45,5	47,3	52,3	61,8	56,7	51,6	52,8	43,8	44,2	61,3	62,3	68,9
%MZ	54,5	52,7	47,7	38,2	43,3	48,4	47,2	56,2	55,8	38,7	37,7	31,1

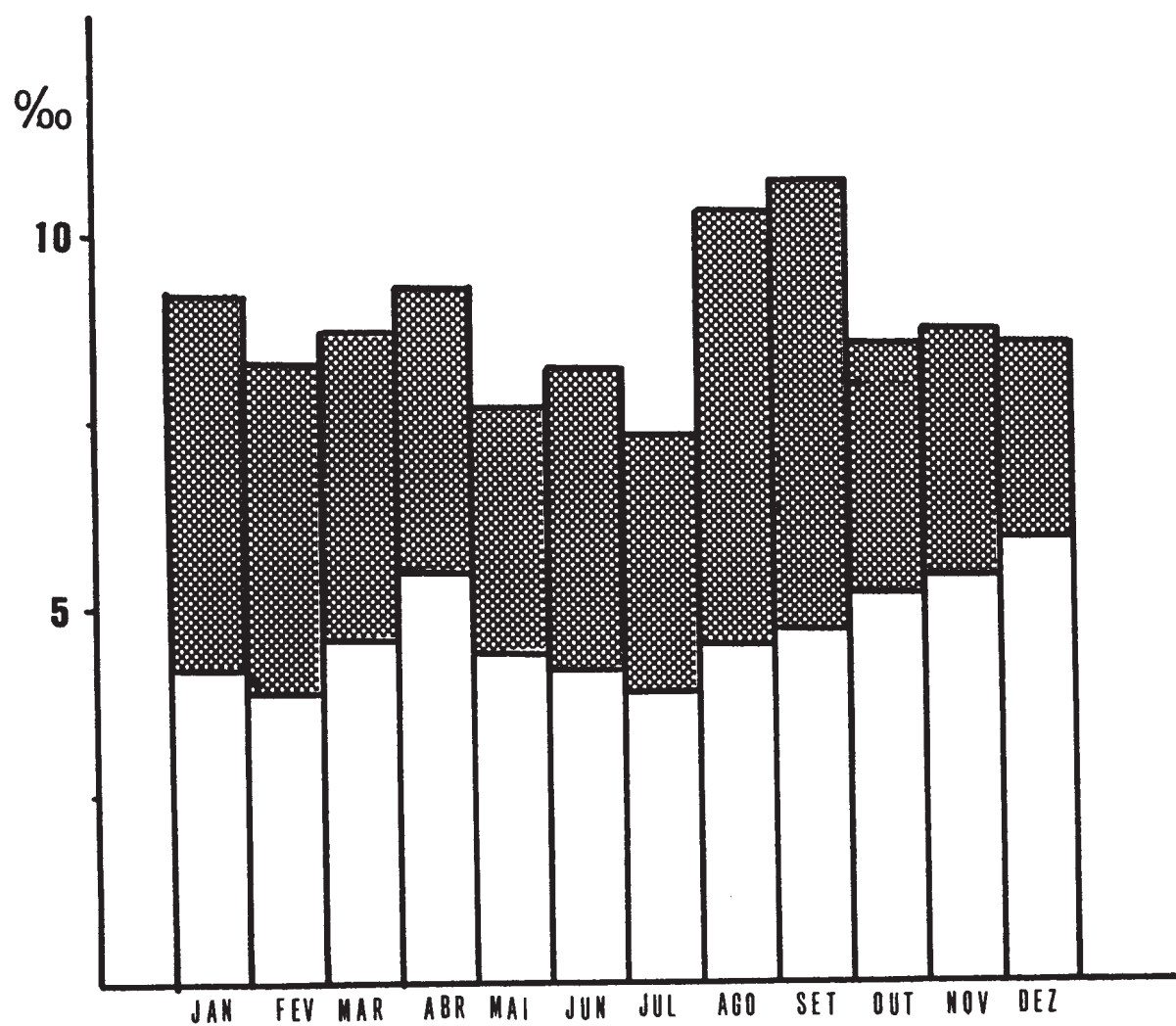


Figura 17. Incidência mensal de gêmeos baseada no período de 1984 a 1993. As colunas em hachurado referem-se à incidência de pares monozigóticos.

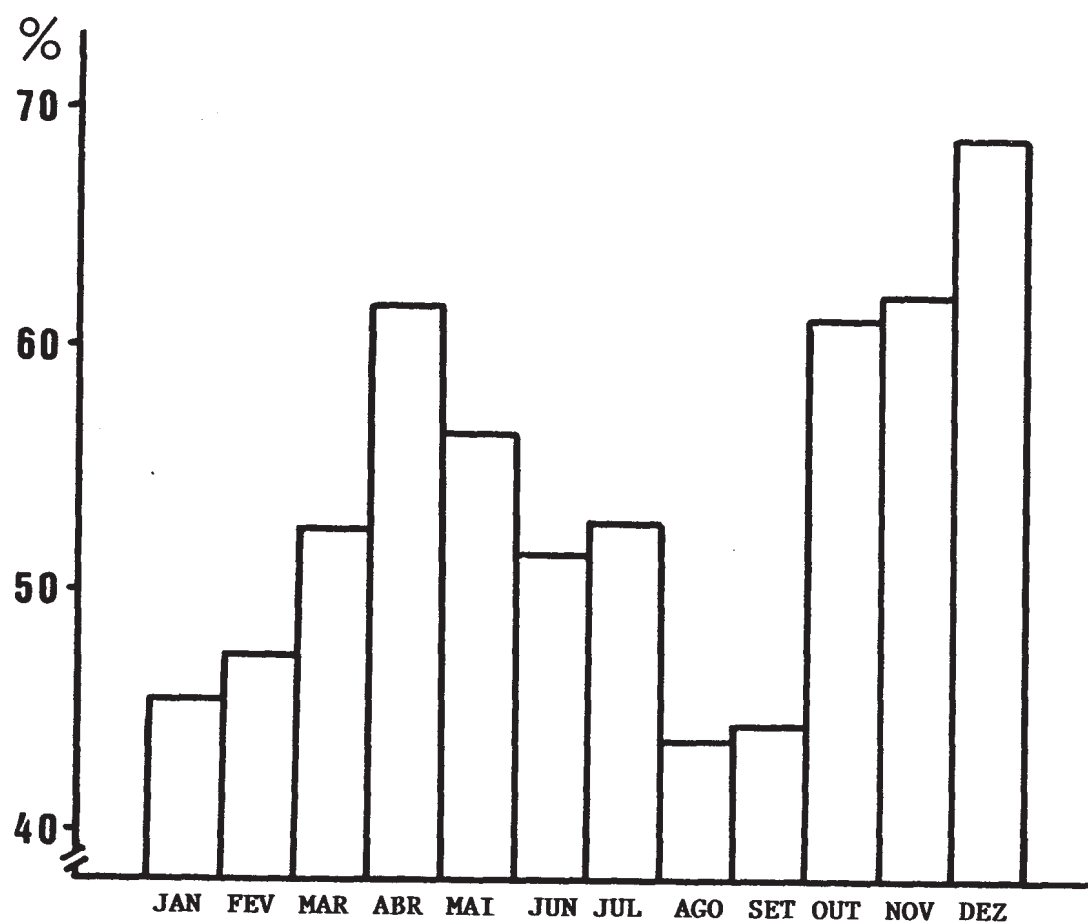


Figura 18. Proporção mensal de gêmeos dizigóticos baseada no período de 1984 a 1993.

A baixa porcentagem de pares dizigóticos em meses de verão (janeiro e fevereiro) e de inverno (agosto e setembro), observada nitidamente na figura 18, tornou obrigatória a investigação da possibilidade de ocorrência de sazonalidade. Para tanto, os gêmeos foram, inicialmente, reagrupados como na tabela 8, de modo a obter a sua incidência na primavera (22 de setembro a 20 de dezembro), verão (21 de dezembro a 20 de março), outono (21 de março a 20 de junho) e inverno (21 de junho a 21 de setembro) dos anos de 1984 a 1993. Nesse reagrupamento não foram incluídos 235 partos, três dos quais gemelares, sendo um discordante quanto ao sexo, porque esses nascimentos ocorreram entre 21 e 31 de dezembro de 1993.

Tabela 8

Usando o desvio padrão de cada uma das incidências e da porcentagem dos dizigóticos em relação às respectivas médias, todos os dados da tabela 8 foram transformados em valores de z , como na tabela 9. Ao investigar se as distribuições da tabela 9 mostrariam boa aderência a uma curva dada por regressão sinusóide, constatou-se que apenas a dos gêmeos considerados como um todo apresentava esse ajustamento (Figura 19). Nem a distribuição dos gêmeos dizigóticos, nem a dos monozigóticos, nem a da porcentagem de dizigóticos deram sinal de ser uma distribuição harmônica.

Tabela 9

Figura 19

Apesar de a distribuição dos gêmeos considerada como um todo ter se ajustado à regressão sinusóide, a hipótese de sazonalidade da incidência dos gêmeos teve que ser descartada porque a periodicidade da curva correspondeu a um ano e meio, ou seja a seis estações. Na tentativa de explicar essa periodicidade, investigou-se a

Tabela 8. Número de partos, incidência de gêmeos por mil nascimentos e porcentagem de pares dizigóticos segundo as estações do ano durante o período entre 1984 e 1993.

Ano	Primavera					Verão					Outono					Inverno				
	Partos	Total	DZ	MZ	%DZ	Partos	Total	DZ	MZ	%DZ	Partos	Total	DZ	MZ	%DZ	Partos	Total	DZ	MZ	%DZ
1984	2125	8,00	4,71	3,29	58,8	1994	10,03	6,02	4,01	60,0	2384	6,29	3,36	2,93	53,3	2123	9,89	5,65	4,24	57,1
1985	2332	8,13	4,29	3,84	52,6	2199	9,55	4,55	5,00	47,6	2381	8,40	4,20	4,20	50,0	2357	8,06	5,94	2,12	73,7
1986	2193	10,03	7,30	2,73	72,7	2345	9,81	3,41	6,40	34,8	2558	8,99	6,25	2,74	69,6	2301	8,26	2,61	5,65	31,6
1987	2062	9,21	6,79	2,42	73,7	1587	5,04	3,78	1,26	75,0	1932	7,76	4,14	3,62	53,3	2127	8,93	3,76	5,17	42,1
1988	2266	11,92	8,83	3,09	74,1	2111	9,95	7,58	2,37	76,2	2271	7,49	5,28	2,21	70,6	2294	8,28	6,97	1,31	84,2
1989	2028	8,38	2,96	5,42	35,3	2268	6,61	3,53	3,08	63,3	2404	8,32	7,49	0,83	90,0	2162	9,25	3,70	5,55	40,0
1990	1953	5,12	4,10	1,02	80,0	2018	10,90	0,99	9,91	9,1	2133	8,44	3,75	4,69	44,4	2125	8,00	5,65	2,35	70,6
1991	2023	9,39	4,94	4,45	52,6	1881	9,57	2,13	7,44	22,2	2139	13,09	6,55	6,54	50,0	1984	9,07	4,03	5,04	44,4
1992	2161	10,18	4,63	5,55	45,5	2136	7,96	5,62	2,34	70,6	2148	8,85	3,72	5,13	42,1	2046	13,20	1,96	11,24	14,8
1993	2171	7,83	1,84	5,99	47,1	2173	7,82	6,44	1,38	82,4	2344	6,40	1,71	4,69	26,7	2330	8,58	4,29	4,29	50,0

Tabela 9. Transformação dos dados da tabela 8, a respeito da incidência de gêmeos e porcentagem de dizigóticos, em valores de z.

Ano	Primavera				Verão				Outono				Inverno			
	Total	DZ	MZ	%DZ	Total	DZ	MZ	%DZ	Total	DZ	MZ	%DZ	Total	DZ	MZ	%DZ
1984	-0,45	0,04	-0,38	0,22	0,71	0,76	-0,06	0,28	-1,42	-0,71	-0,54	-0,07	0,63	0,56	0,04	0,13
1985	-0,37	-0,19	-0,13	-0,10	0,44	-0,05	0,39	-0,36	-0,22	-0,24	0,03	-0,24	-0,41	0,72	-0,91	0,98
1986	0,71	1,47	-0,63	0,93	0,59	-0,68	1,01	-1,02	0,12	0,89	-0,63	0,77	-0,30	-1,12	0,68	-1,18
1987	0,25	1,19	-0,77	0,98	-2,14	-0,48	-1,29	1,05	-0,58	-0,28	-0,23	-0,07	0,09	-0,49	0,46	-0,64
1988	1,79	2,31	-0,47	1,00	0,67	1,61	-0,79	1,11	-0,74	0,35	-0,87	0,82	-0,29	1,29	-1,27	1,52
1989	-0,23	-0,93	0,57	-0,99	-1,24	-0,61	-0,48	-0,07	-0,26	1,57	-1,48	1,82	0,27	-0,52	0,63	-0,75
1990	-2,09	-0,30	-1,40	1,31	1,21	-2,02	2,59	-2,34	-0,19	-0,49	0,25	-0,53	-0,45	0,56	-0,80	0,82
1991	0,35	0,17	0,14	-0,10	0,45	-1,39	1,48	-1,67	2,46	1,06	1,08	-0,24	0,17	-0,34	0,40	-0,53
1992	0,80	-0,01	0,63	-0,47	-0,47	0,54	-0,81	0,82	0,04	-0,51	0,44	-0,64	2,53	-1,48	3,18	-2,05
1993	-0,54	-1,55	0,83	-0,39	-0,55	0,99	-1,58	1,43	-1,36	-1,62	0,25	-1,44	-0,11	-0,19	0,07	-0,24

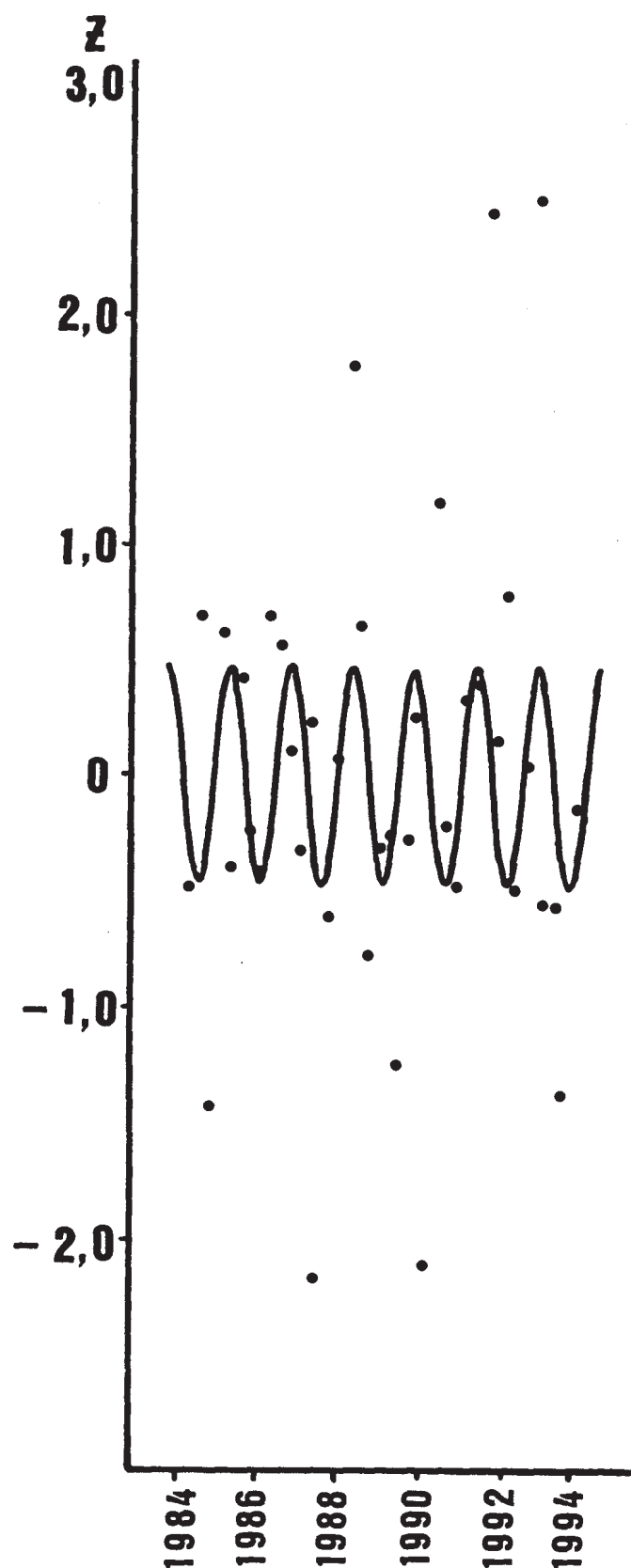


Figura 19. Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência anual de gêmeos segundo as estações dos anos no período entre 1984 a 1993. Regressão sinusóide $y = a + b.\text{sen}(x + c)$ onde $a = 1,9685$, $b = 0,4820$, $c = -0,0476$.

possibilidade de a incidência de gêmeos estar correlacionada a fatores climáticos como temperatura ou chuvas. Por estarem os dados climáticos à disposição em valores mensais (Tabelas 10 e 11), calculou-se a incidência dos gêmeos, a média das temperaturas médias máxima e mínima, e a quantidade de precipitação pluvial nos trimestres dos anos do período de 1984 a 1993, isto é, nos trimestres de janeiro-fevereiro-março, abril-maio-junho, julho-agosto-setembro e outubro-novembro-dezembro (Tabela 12).

Tabela 10

Tabela 11

Tabela 12

Essa nova distribuição da incidência gemelar, por ser muito próxima da estacional, não afetou a sua aderência à curva fornecida pela regressão sinusóide, como se pode ver na figura 20, mas não mostrou correlações significativas seja com as temperaturas médias máxima e mínima, seja com a quantidade de chuva, como se pode constatar na tabela 13. A título de esclarecimento, parece pertinente informar que os coeficientes de correlação expressos na tabela 13, calculados a partir dos dados transformados em logaritmos naturais foram numericamente iguais aos obtidos com os dados sem essa transformação.

Figura 20

Tabela 13

Tabela 10. Temperaturas máximas e mínimas médias em Campinas, SP, nos meses do período entre 1984 e 1993.

TEMPERATURAS MÁXIMAS MÉDIAS

Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
1984	30,8	32,6	29,9	26,9	27,2	26,2	26,5	24,8	25,8	29,7	29,2	27,8
1985	28,1	30,0	28,9	27,8	25,4	23,2	23,9	27,5	26,8	30,6	30,1	30,1
1986	30,3	29,1	29,1	28,4	26,0	24,9	23,7	25,1	26,7	28,6	29,6	27,7
1987	29,4	29,2	29,2	28,0	23,7	23,4	26,4	26,0	25,6	28,7	29,5	29,4
1988	31,0	29,1	29,6	27,6	24,9	23,1	22,8	27,8	29,7	27,5	28,0	29,2
1989	28,6	28,8	29,3	28,4	25,3	23,4	23,2	25,4	25,3	27,2	27,9	28,6
1990	30,2	29,9	29,8	29,4	24,6	24,3	22,6	24,6	25,2	28,9	31,0	30,2
1991	28,7	29,2	26,9	26,7	25,5	24,5	24,1	26,6	27,3	28,0	29,5	29,1
1992	29,2	29,5	28,6	27,0	25,5	26,0	24,1	25,5	24,7	27,6	28,0	29,1
1993	29,5	27,5	29,4	28,3	25,5	23,6	25,7	25,4	26,4	29,0	31,1	29,2

TEMPERATURAS MÍNIMAS MÉDIAS

Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
1984	19,3	20,0	18,7	16,9	15,8	13,0	13,8	13,3	13,7	17,3	18,1	18,1
1985	18,7	19,6	19,0	17,5	13,6	10,4	10,8	13,6	15,3	16,4	18,0	18,4
1986	19,4	19,7	19,1	17,8	15,8	12,3	12,3	14,6	14,9	16,1	18,3	19,0
1987	19,6	19,0	17,8	18,3	14,6	11,5	13,8	12,3	14,4	16,9	18,2	19,3
1988	20,0	19,5	18,8	17,9	15,2	11,6	10,3	13,3	16,4	16,0	16,8	18,7
1989	19,2	19,5	19,0	17,6	14,1	13,0	11,3	13,0	14,9	14,6	16,9	18,6
1990	20,2	19,6	19,5	18,5	13,4	12,3	12,1	12,8	13,7	17,5	19,6	18,8
1991	19,2	19,1	19,1	17,2	14,8	14,3	12,1	14,2	14,6	16,5	17,8	19,0
1992	18,9	19,4	18,4	16,7	15,7	14,4	12,4	12,9	15,6	17,1	17,4	17,6
1993	19,6	18,7	18,8	17,5	14,5	12,5	13,0	11,4	15,3	17,3	19,1	19,3

Tabela 11. Precipitação pluvial mensal, em milímetros de chuva, no período de 1984 a 1993 em Campinas, SP.

Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
1984	187,7	36,1	80,6	152,6	56,0	0,0	1,9	127,6	90,5	20,5	128,0	253,8	1135,3
1985	177,8	154,8	198,3	96,1	65,4	16,0	3,8	14,5	92,8	8,1	105,1	114,7	1047,4
1986	144,1	214,0	204,3	29,4	136,6	0,0	10,7	156,3	34,4	66,8	138,5	406,0	1541,1
1987	346,1	109,0	217,5	58,6	239,8	77,3	9,7	9,3	68,3	62,2	46,4	196,1	1440,3
1988	249,5	225,2	244,2	123,4	105,5	27,0	0,0	0,0	1,7	151,0	103,4	138,8	1369,7
1989	209,3	197,2	93,3	25,5	18,8	45,3	139,1	26,7	55,0	32,6	208,4	192,2	1243,4
1990	423,1	110,1	283,9	46,0	56,5	19,0	115,0	34,3	67,3	64,1	87,9	95,4	1402,6
1991	406,3	242,5	347,8	135,2	96,2	31,8	16,2	3,2	47,4	147,4	103,6	198,2	1775,8
1992	96,9	59,7	145,9	41,6	82,2	0,2	26,0	13,9	91,3	230,2	207,6	137,2	1132,7
1993	204,3	340,3	122,8	85,2	101,0	41,9	11,6	38,0	128,5	70,1	106,4	200,6	1450,7

Tabela 12. Número de partos, incidência de gêmeos por mil nascimentos, temperatura média máxima, temperatura média mínima e precipitação pluviométrica em milímetros, segundo os trimestres do período entre 1984 e 1993.

Ano	Primeiro Trimestre				Segundo Trimestre				Terceiro Trimestre				Quarto Trimestre							
	Partos	Gêmeos	Máx.	Mín.	Chuva	Partos	Gêmeos	Máx.	Mín.	Chuva	Partos	Gêmeos	Máx.	Mín.	Chuva	Partos	Gêmeos	Máx.	Mín.	Chuva
1984	2271	9,69	81,1	19,3	304,4	2349	5,96	26,8	15,2	208,6	2088	10,54	25,7	13,6	220,0	2156	8,35	28,9	17,8	402,3
1985	2238	8,94	29,0	19,1	530,9	2381	8,40	25,5	13,8	177,5	2315	8,64	26,1	13,2	111,1	2342	7,69	30,3	17,6	227,9
1986	2399	9,17	29,5	19,4	562,4	2557	9,78	26,4	15,3	166,0	2236	8,05	25,2	13,9	201,4	2180	9,63	28,6	17,8	611,3
1987	1555	0,45	29,3	18,8	672,6	1964	8,66	25,0	14,8	375,7	2111	9,47	26,0	13,5	87,3	2091	9,56	29,2	18,1	304,7
1988	2150	9,77	29,9	19,4	718,9	2251	6,66	25,2	14,9	255,9	2285	9,19	26,8	13,3	1,7	2268	11,46	28,2	17,2	393,2
1989	2287	6,56	28,9	19,2	499,8	2401	8,33	25,7	14,9	89,6	2090	9,57	24,6	13,1	220,8	2040	7,84	27,9	16,7	260,2
1990	2077	11,56	30,0	19,8	817,1	2088	7,66	26,1	14,7	121,5	2109	8,06	24,1	12,9	216,6	1969	5,08	30,0	18,6	247,4
1991	1924	10,40	28,3	19,1	996,6	2107	12,81	25,6	15,4	263,2	1957	9,20	26,0	13,6	66,8	2048	9,28	28,9	17,8	449,2
1992	2162	7,86	29,1	18,9	302,5	2137	9,36	26,2	15,6	124,0	2025	13,83	24,8	13,6	131,2	2180	8,72	28,2	17,4	575,0
1993	2203	8,17	28,8	19,0	667,4	2341	6,83	25,8	14,8	228,1	2298	8,27	25,8	13,2	178,1	2174	8,28	29,8	18,6	377,1

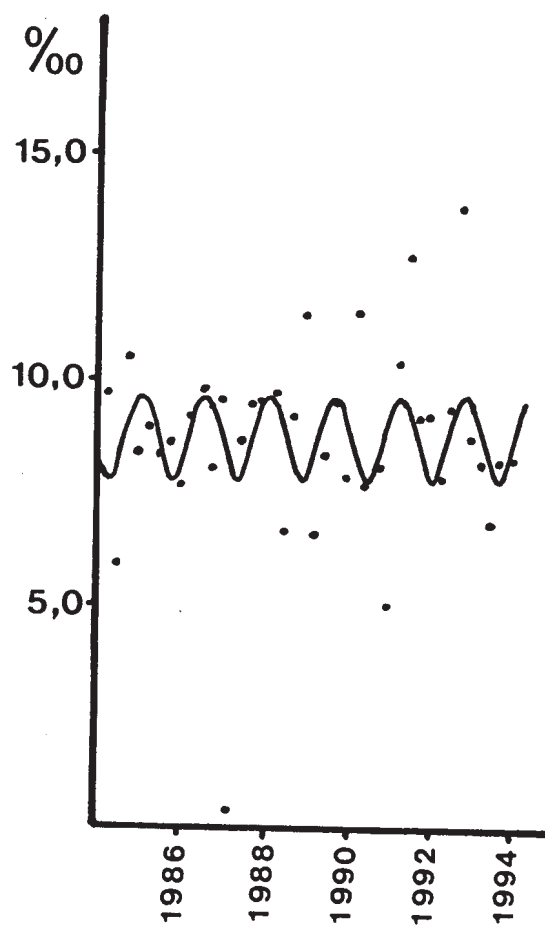


Figura 20. Curva de regressão que melhor adere à distribuição da incidência de gêmeos segundo os trimestres dos anos do período entre 1984 a 1993. Regressão sinusóide $y = a + b.\text{sen}(x + c)$ onde $a = 8,7286$, $b = -0,9346$, $c = 0,5743$.

Tabela 13. Coeficientes de correlação entre incidência estacional de pares dizigóticos e temperatura máxima média, temperatura mínima média e precipitação pluvial nas estações dos anos de 1984 a 1993 em Campinas, SP.

	Incidência	T° máxima	T° mínima	Chuva
Incidência	-	-0,066	0,065	0,171
T° máxima		-	0,925****	0,611***
T° mínima			-	0,772***

*** $P < 0,001$

**** $P < 0,001$

Apesar de a distribuição da proporção dos gêmeos dizigóticos segundo as estações do ano não ter apresentado aderência a uma curva de regressão sinusóide, fez-se outra tentativa para investigar a razão da baixa proporção desses gêmeos nos meses de janeiro, fevereiro, agosto e setembro, evidente na figura 18. Para tanto, os gêmeos foram divididos em quatro grupos:

Grupo 1 - gêmeos nascidos nos meses de janeiro e fevereiro;

Grupo 2 - gêmeos nascidos nos meses de março, abril, maio e junho;

Grupo 3 - gêmeos nascidos nos meses de agosto e setembro;

Grupo 4 - gêmeos nascidos nos meses de outubro, novembro e dezembro;

tendo-se investigado a homogeneidade desses grupos quanto à idade materna (Tabela 17), idade paterna (Tabela 18), origem racial materna (Tabela 19), cidade de residência das mães de gêmeos (Tabela 20), categoria de internação hospitalar (Tabela 21), estado civil das mães dos gêmeos (Tabela 22), ocorrência ou não de trabalho de parto (Tabela 23), tipo de parto (Tabela 24), idade gestacional (Tabelas 25 e 26), número de partos anteriores (Tabela 27), e número de abortos espontâneos (Tabela 28).

Nessas tabelas pode-se constatar que em nenhuma houve diferenças significativas entre os quatro grupos de gêmeos, devendo-se, por isso, rejeitar a hipótese alternativa de sua heterogeneidade e aceitar a hipótese nula de homogeneidade. Dito de outra forma, não foi possível constatar que esses fatores estudados pudessem ser responsáveis pela baixa proporção de pares dizigóticos durante os meses de janeiro, fevereiro, agosto e setembro.

INVESTIGAÇÃO DA RAZÃO DE SEXO

Os dados das tabelas 2 e 3 permitem que se compare a razão de sexo dos recém-nascidos de parto gemelar com a dos recém-nascidos de parto único no período de 1984 a 1993, podendo-se dispor os dados como se fez na tabela 14.

Tabela 14

A tabela 14 permite constatar que, apesar de a razão de sexo dos gêmeos (99) ser numericamente inferior à apresentada pelas crianças nascidas de parto único (104,5), tal diferença não é significativa quando se leva em conta a proporção de indivíduos de cada sexo no total das amostras ($\chi^2_{(1)}=1,11$; $0,20 < P < 0,30$). Entretanto, quando na década de 1984 a 1993 se analisa a média anual da razão de sexo dos gêmeos ($101 \pm 20,37$) e a daquela apresentada pelos nascidos de parto único ($104,6 \pm 2,99$), constata-se que esses dois grupos não podem ser considerados idênticos quanto à razão de sexo, pois a variância dos gêmeos (414,94) é significativamente mais alta ($F_{(9,9)}=46,41$; $P < 0,001$) do que a dos nascidos de parto único (8,94), os quais, como vimos, mostram pequena variação anual. Mesmo quando não se leva em conta o ano de 1984, que, excepcionalmente, mostrou razão de sexo dos gêmeos muito baixa (52), o desvio padrão da distribuição anual (11,54) e, em consequência, a variância (133,17), continua alto.

As tentativas para encontrar uma curva de regressão que aderisse à distribuição anual da razão de sexo dos recém-nascidos de parto único e dos gêmeos foram infrutíferas. Por outro lado, essa última distribuição não mostrou correlação significativa nem com a razão de sexo dos recém-nascidos de parto único ($r=-0,45$; $t_{(8)}=1,425$; $0,10 < P < 0,20$) nem com a porcentagem de pares monozigóticos nascidos

Tabela 14. Razão de sexo (R.S.) dos recém-nascidos de parto único e de parto gemelar nos anos do período de 1984 a 1993.

Ano	Partos únicos			Gêmeos			
	M	F	R.S.	MM	MF	FF	R.S.
1984	4498	4261	105,6	15	22	39	52,0
1985	4626	4559	101,5	31	21	26	113,7
1986	4693	4579	102,5	32	24	30	104,8
1987	3868	3776	102,4	23	19	22	103,2
1988	4560	4300	106,0	25	31	27	95,3
1989	4432	4304	103,0	30	19	21	129,5
1990	4287	3876	110,6	25	15	27	94,2
1991	4091	3841	106,5	35	19	30	112,7
1992	4230	4186	101,1	36	16	32	110,0
1993	4614	4328	106,6	25	19	27	94,5
Total	43899	42010	104,5	277	205	281	99,0
Média $\pm$ D.P.	104,6 $\pm$ 2,99			101 $\pm$ 20,37			

anualmente ($r=0,25$; $t_{(8)}=0,730$; $0,40 < P < 0,50$). Entretanto, quando os gêmeos foram distribuídos segundo a idade materna, como se fez na tabela 15, verificou-se que a razão de sexo está negativa e significativamente correlacionada à idade materna ($r=-0,82$; $t_{(4)}=-2,885$; $P < 0,05$). Essa mesma tabela serviu para confirmar que, de fato, a razão de sexo dos gêmeos não mostrou correlação significativa com a taxa de pares dizigóticos no período de 1984 a 1993 ($r=0,42$; $t_{(4)}=0,928$; $0,40 < P < 0,50$). É possível que a alta variação anual da razão de sexo dos gêmeos no período estudado seja consequência da variação da idade materna, mas é possível que ela seja aleatória e decorrente apenas do pequeno número de gêmeos nascidos a cada ano. Essa última hipótese parece bastante plausível porque, quando se toma a razão de sexo segundo os meses do período de 1984 a 1993, como se fez na tabela 16, também se constata uma grande variação nos gêmeos ($101 \pm 25,75$) em contraste com a pequena variação nos recém-nascidos de parto simples ($105 \pm 2,97$).

Tabela 15

Tabela 16

Os dados a respeito dos trigêmeos são poucos e não permitem conclusões. De qualquer modo, pode-se notar na tabela 4 que, deixando-se de lado uma criança cujo sexo não pôde ser definido (MF?), o número de recém-nascidos do sexo masculino entre os trigêmeos foi igual ao de recém-nascidos do sexo feminino.

Tabela 15. Distribuição de 757 gêmeos segundo o sexo e o grupo etário das mães, e proporção dos pares monozigóticos (MZ) e razão de sexo nos diferentes grupos etários.

Grupo Etário	Gêmeos				Razão de Sexo	
	MM	MF	FF	Total	%MZ	
<20	31	13	26	70	62,9	115,4
20 - 25	77	52	86	215	51,6	92,0
25 - 30	98	67	75	240	44,2	121,2
30 - 35	49	50	57	156	35,9	90,2
35 - 40	17	15	23	55	45,5	80,3
≥40	4	6	11	21	42,9	50,0
Total	276	203	278	757	53,7	99,0

Tabela 16. Razão de sexo (R.S.) dos recém-nascidos de parto único e de parto gemelar segundo os meses do período de 1984 a 1993.

Mês	Partos Únicos			Gêmeos			
	M	F	R.S.	MM	MF	FF	R.S
Janeiro	3591	3527	101,8	24	15	27	91,3
Fevereiro	3398	3145	108,0	24	13	18	124,5
Março	3797	3588	105,8	20	17	28	78,1
Abril	3729	3475	107,3	26	21	21	115,9
Maiο	3905	3768	103,6	22	17	21	103,4
Junho	3795	3670	103,4	20	16	26	82,4
Julho	3732	3452	108,1	26	14	13	165,0
Agosto	3474	3528	98,5	27	16	30	92,1
Setembro	3654	3456	105,7	31	17	29	105,3
Outubro	3609	3591	100,5	23	19	20	110,2
Novembro	3641	3311	110,0	20	19	22	93,7
Dezembro	3574	3499	102,1	14	21	26	67,1
Total	43899	42010	104,5	277	205	281	99,0
Média ± D.P.	105 ± 2,97			101 ± 25,75			

INVESTIGAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DA IDADE DOS GENITORES

A comparação da distribuição da idade das mães de gêmeos com a das mães de nascidos de parto único (tabela 17) revela que a média da idade das mães dos gêmeos ($26,80 \pm 5,84$; $n=757$) é significativamente superior ($t_{(\infty)}=7,276$; $P < 0,001$) à daquelas que tiveram partos únicos ($24,92 \pm 5,83$; $n=1552$). A diferença entre essas duas distribuições foi confirmada pela aplicação do método não-paramétrico de Kruskal-Wallis para duas amostras ($H_{(1)}=57,53$; $P < 0,001$).

Tabela 17

Visto que a idade das mães está significativamente correlacionada à idade dos pais tanto no caso dos gêmeos ($r=0,61$; $t_{(\infty)}=8,489$; $P < 0,001$) quanto no dos nascidos de parto único ($r=0,69$; $t_{(\infty)}=15,069$; $P < 0,001$) era de se esperar que também a média da idade dos pais dos gêmeos fosse significativamente superior à dos pais de crianças nascidas de parto único. Isso de fato ocorreu, como se pode constatar na tabela 18, onde se observa que a média da idade dos pais de gêmeos ($30,87 \pm 6,17$; $n=124$) é significativamente superior ($t_{(\infty)}=4,284$; $P < 0,001$) à da idade dos pais do grupo controle ($28,02 \pm 5,87$; $n=250$). A diferença entre essas duas distribuições foi confirmada pela aplicação do método não-paramétrico de Kruskal-Wallis para duas amostras ($H_{(1)}=19,23$; $P < 0,001$).

Tabela 18

Tabela 17. Distribuição de 757 mães de gêmeos e de 1552 controles segundo a idade.

Idade Materna	Mães de Gêmeos						Controles	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
14	-	-	-	-	-	-	9	0,6
15	1	1	-	1	3	0,4	11	0,7
16	2	4	1	1	8	1,1	39	2,5
17	2	8	1	5	16	2,1	46	3,0
18	4	7	2	5	18	2,4	85	5,5
19	5	10	4	6	25	3,3	95	6,1
20	5	17	11	9	42	5,5	97	6,3
21	5	14	7	11	37	4,9	112	7,2
22	10	12	10	10	42	5,5	130	8,4
23	7	23	11	14	55	7,3	108	7,0
24	8	17	6	8	39	5,2	82	5,3
25	6	23	12	14	55	7,3	97	6,3
26	8	13	17	12	50	6,6	93	6,0
27	4	19	8	12	43	5,7	100	6,4
28	8	23	11	8	50	6,6	74	4,8
29	7	12	10	13	42	5,5	46	3,0
30	4	17	7	10	38	5,0	56	3,6
31	3	14	3	4	24	3,2	45	2,9
32	11	19	4	9	43	5,7	38	2,4
33	1	11	7	9	28	3,7	45	2,9
34	3	8	5	7	23	3,0	26	1,7
35	5	6	1	4	16	2,1	25	1,6
36	1	10	2	-	13	1,7	23	1,5
37	1	7	-	2	10	1,3	16	1,0
38	3	2	3	4	12	1,6	16	1,0
39	1	1	-	2	4	0,5	14	0,9
40	4	-	-	3	7	0,9	12	0,8
41	-	3	1	-	4	0,5	5	0,3
42	1	1	3	-	5	0,7	3	0,2
43	-	1	-	-	1	0,1	2	0,1
44	-	2	1	-	3	0,4	2	0,1
45	-	-	-	-	-	-	-	-
46	-	-	1	-	1	0,1	-	-
Média	26,85	26,92	26,81	26,57	26,80		24,92	
D.P.	6,22	5,89	5,72	5,65	5,84		5,83	
n	120	305	149	183	757		1552	

Homogeneidade das variâncias: $\chi^2_{(3)}=1,504$; $P=0,68$
 Análise da variância: $F_{(3,753)}=0,138$; $P=0,94$
 Análise da variância pelo método de Kruskal-Wallis
 $H_{(3)}=0,397$; $P=0,94$

$t_{(\infty)}=7,276$; $P<<0,001$
 Kruskal-Wallis para duas amostras
 $H_{(1)}=57,527$; $P<<0,001$

Tabela 18. Distribuição de 124 pais de gêmeos e de 250 controles segundo a idade.

Idade Paterna	Pais de Gêmeos					Controles		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
17	-	-	-	1	1	0,8	-	-
18	-	-	-	-	-	-	3	1,2
19	-	-	-	-	-	-	6	2,4
20	1	-	-	1	2	1,6	8	3,2
21	-	-	1	-	1	0,8	16	6,4
22	-	1	-	2	3	2,4	10	4,0
23	-	1	1	2	4	3,2	9	3,6
24	1	4	1	2	8	6,5	26	10,4
25	-	-	5	3	8	6,5	18	7,2
26	-	4	1	1	6	4,8	12	4,8
27	1	4	1	-	6	4,8	18	7,2
28	3	3	3	1	10	8,1	21	8,4
29	-	3	1	2	6	4,8	19	7,6
30	1	3	1	-	5	4,0	14	5,6
31	1	5	-	2	8	6,5	9	3,6
32	3	9	1	1	14	11,3	11	4,4
33	2	3	-	2	7	5,6	7	2,8
34	1	1	-	1	3	2,4	11	4,4
35	1	4	4	-	9	7,3	6	2,4
36	1	1	1	-	3	2,4	5	2,0
37	-	1	-	-	1	0,8	1	0,4
38	-	2	-	1	3	2,4	7	2,8
39	1	1	-	-	2	1,6	3	1,2
40	1	3	-	1	5	4,0	4	1,6
41	-	-	-	-	-	-	-	-
42	-	1	1	2	4	3,2	-	-
43	-	-	-	-	-	-	1	0,4
44	-	1	1	-	2	1,6	-	-
45	-	-	-	-	-	-	1	0,4
46	-	-	-	1	1	0,8	1	0,4
47	-	1	-	-	1	0,8	1	0,4
48	-	1	-	-	1	0,8	1	0,4
49	-	-	-	-	-	-	1	0,4
Média	31,22	31,91	29,70	29,40	30,87		28,02	
D.P.	4,96	5,82	6,06	7,49	6,17		5,82	
n	18	57	23	26	124		250	

Homogeneidade das variâncias: $\chi^2_{(3)}=3,401$; $P=0,33$
 Análise da variância: $F_{(3;120)}=1,355$; $P=0,26$
 Análise da variância pelo método de Kruskal-Wallis
 $H_{(3)}=5,142$; $P=0,16$

$t_{(250)}=4,284$; $P<<0,001$
 Kruskal-Wallis para
 duas amostras
 $H_{(1)}=19,229$; $P<<0,001$

As figuras 21 e 22 ilustram graficamente as diferenças entre as distribuições das idades dos genitores dos gêmeos e dos controles.

Figura 21

Figura 22

INVESTIGAÇÃO DA COMPOSIÇÃO ÉTNICA E DA CIDADE DE RESIDÊNCIA DAS MÃES

A classificação das mães de gêmeos e das que deram origem a nascimentos únicos em caucasóides e negróides (Tabela 19) serviu para demonstrar que não houve diferença significativa entre elas quanto a essa classificação racial ($\chi^2_{(1)}=3,21$; $0,05 < P < 0,10$), podendo-se aceitar que pouco mais de 80% das parturientes são caucasóides.

Tabela 19

Também no concernente à cidade de residência (Tabela 20) não foi possível assinalar diferença significativa entre as mães de gêmeos e aquelas que deram origem a nascimentos únicos ($\chi^2_{(2)}=1,16$; $0,50 < P < 0,70$), podendo-se aceitar que quase 90% das parturientes residem em Campinas (73%) ou Sumaré (16%). As restantes (11%) têm residência em cidades vizinhas de Campinas.

Tabela 20

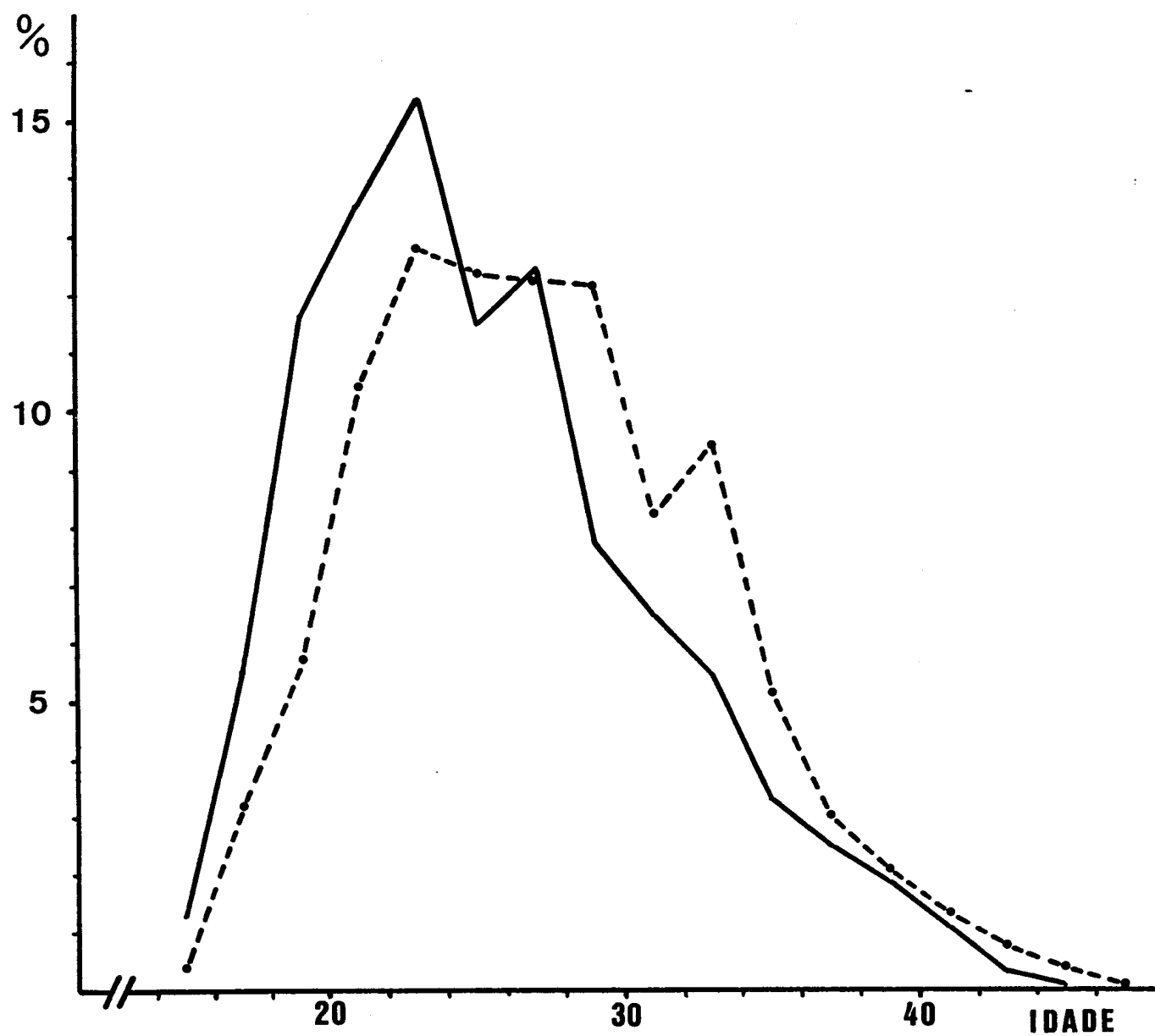


Figura 21. Distribuição de 757 mães de gêmeos (linha interrompida) e de 1552 controles (linha contínua) segundo a idade.

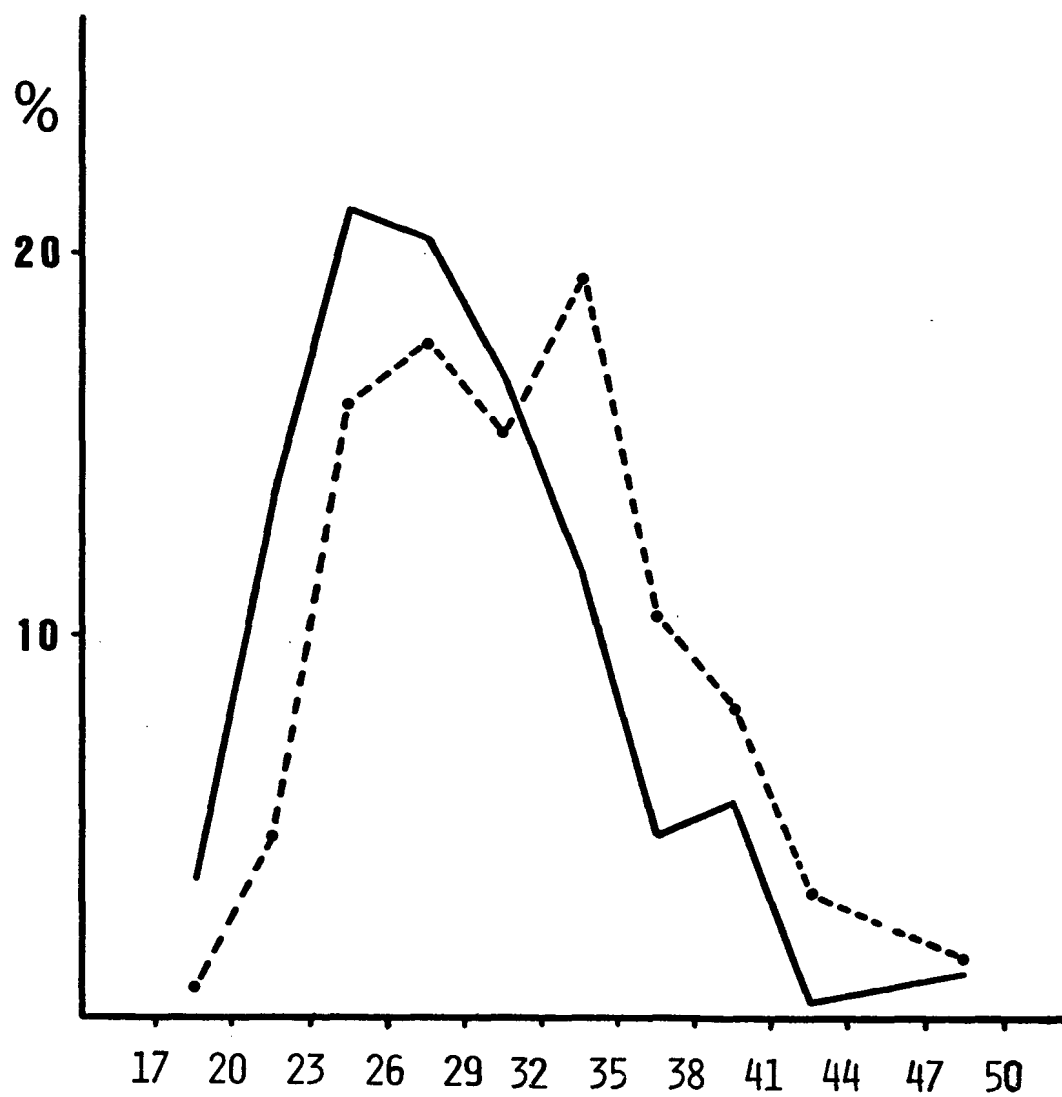


Figura 22. Distribuição de 124 pais de gêmeos (linha interrompida) e de 250 controles (linha contínua) segundo a idade.

Tabela 19. Distribuição de 731 mães de gêmeos e de 1515 controles segundo os grandes grupos raciais.

Grupo Racial	Mães de Gêmeos						Controles	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
Caucasóide	97	238	114	140	589	80,6	1267	83,6
Negróide	20	56	31	35	142	19,4	248	16,4

$$\chi^2_{(3)}=0,82; 0,80<P<0,90$$

$$\chi^2_{(1)}=3,21; 0,05<P<0,10$$

Tabela 20. Distribuição de 234 mães de gêmeos e de 464 controles segundo a cidade de residência. A categoria "outras" inclui as cidades de Americana, Amparo, Arthur Nogueira, Cordeirópolis, Cosmópolis, Engenheiro Coelho, Guarai, Hortolândia, Indaiatuba, Jaguariúna, Limeira, Mogi-Mirim, Montemor, Nova Odessa, Paulínia, Piracicaba, Rio Claro, Santa Bárbara D'Oeste, Santo Antônio da Posse, Serra Negra e Valinhos.

Cidade	Mães de Gêmeos						Controles	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
Campinas	31	63	38	35	167	71,4	342	73,7
Sumaré	4	17	12	8	41	17,5	69	14,9
Outros	3	11	6	6	26	11,1	53	11,4

$$\chi^2_{(6)}=2,90; 0,80 < P < 0,90$$

$$\chi^2_{(2)}=1,16; 0,50 < P < 0,70$$

INVESTIGAÇÃO DA CATEGORIA DA INTERNAÇÃO HOSPITALAR E DO ESTADO CIVIL DAS PARTURIENTES

De acordo com a tabela 21 foram diferenciadas as parturientes que tiveram a sua internação hospitalar paga pelo INSS ou por algum outro convênio daquelas que pagaram a internação de seu próprio bolso ou estiveram internadas sem pagamento. Tal classificação não permitiu assinalar diferença significativa entre as mães de gêmeos e aquelas que deram origem a nascimentos únicos ($\chi^2_{(3)}=3,14$; $0,30 < P < 0,50$), podendo-se considerar que cerca de 93% das parturientes têm sua internação paga pelo INSS ou por algum outro convênio.

Tabela 21

Quando as mães dos gêmeos e dos controles são classificadas em casadas, amasiadas, solteiras, desquitadas e viúvas, como na tabela 22, constata-se uma diferença significativa entre esses dois grupos ($\chi^2_{(3)}=11,03$; $0,01 < P < 0,02$) porque entre as mães de gêmeos houve maior proporção de mulheres casadas. Entretanto, quando as mães são classificadas em dois grupos apenas, isto é, vivendo maritalmente (casadas ou amasiadas) e não vivendo maritalmente (solteiras, desquitadas e viúvas), essa diferença deixa de ser significativa ($\chi^2_{(1)}=3,80$; $0,05 < P < 0,10$).

Tabela 22

Tabela 21. Distribuição de 759 mães de gêmeos e de 1559 controles segundo a categoria de internação.

Categoria de Internação	Mães de Gêmeos						Controles	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
INSS	70	169	88	109	436	57,4	927	59,5
Convênio	43	111	55	63	272	35,8	523	33,6
Particular	6	17	6	10	39	5,1	91	5,8
Indigente	2	9	1	0	12	1,6	18	1,1

$$\chi^2_{(6)}=8,41; 0,30<P<0,50$$

$$\chi^2_{(6)}=3,14; 0,30<P<0,50$$

Tabela 22. Distribuição de 723 mães de gêmeos e de 1513 controles segundo o estado civil. Para fins de comparação de proporções, as desquitadas e as viúvas foram reunidas em uma única classe.

Estado Civil	Mães de Gêmeos					Controles		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
Casadas	89	229	107	126	551	76,2	1064	70,3
Amasiadas	4	17	10	12	43	5,9	121	8,0
Solteiras	23	44	17	29	113	15,6	303	20,0
Desquitadas	2	4	3	3	12	1,7	18	1,2
Viúvas	0	2	1	1	4	0,6	7	0,5

$$\chi^2_{(9)}=5,17; 0,80<P<0,90$$

$$\chi^2_{(3)}=11,03; 0,01<P<0,02$$

INVESTIGAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE TRABALHO DE PARTO E DO TIPO DE PARTO

Os dados da tabela 23, a respeito da ocorrência ou não de trabalho de parto nas mães de gêmeos e naquelas que deram origem a nascimentos únicos, mostram que não há diferença significativa entre esses dois grupos ($\chi^2_{(1)}=0,43$; $0,50 < P < 0,70$) quanto a essas categorias, podendo-se dizer que pouco mais de 80% das mães entraram em trabalho de parto.

Tabela 23

Já em relação ao tipo de parto houve diferença significativa entre as mães de gêmeos, como se pode constatar na tabela 24. Entre elas, 60,4% sofreram parto cesáreo, enquanto entre as mães que deram origem a nascimentos únicos 47,4% foram submetidas a essa intervenção cirúrgica ($\chi^2_{(1)}=34,09$; $P < 0,001$).

Tabela 24

INVESTIGAÇÃO DA IDADE GESTACIONAL

A tabela 25 apresenta as distribuições da duração da gestação dos gêmeos e dos nascidos de parto único, as quais serviram para a preparação da figura 23, na qual fica evidente que os gêmeos têm idade menor do que os nascidos de parto único. Essa diferença torna-se ainda mais patente ($\chi^2_{(2)}=309,84$; $P < 0,001$) quando os dados da tabela 25 são reagrupados como na tabela 26, de modo que os recém-nascidos sejam classificados como de pré-termo (menos de 37 semanas completas de amenorréia), termo

Tabela 23. Distribuição de 649 mães de gêmeos e de 1346 controles segundo a ocorrência de trabalho de parto.

Trabalho de Parto	Mães de Gêmeos						Controles	
		Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
Sim	83	204	108	138	533	82,1	1089	80,9
Não	20	49	22	25	116	17,9	257	19,1

$$\chi^2_{(3)}=1,35; 0,70<P<0,80$$

$$\chi^2_{(1)}=0,43; 0,50<P<0,70$$

Tabela 24. Distribuição de 750 mães de gêmeos e de 1560 controles segundo o tipo de parto.

Tipo de Parto	Mães de Gêmeos						Controles	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
Normal	56	113	54	74	297	39,6	820	52,6
Cesárea	64	190	95	104	453	60,4	740	47,4

$$\chi^2_{(3)}=4,17; 0,20<P<0,30$$

$$\chi^2_{(1)}=34,09; P<<0,001$$

(de 37 semanas a menos de 42 semanas completas de amenorréia) e pós-termo (com 42 semanas completas de amenorréia ou mais).

Tabela 25

Figura 23

Tabela 26

Realmente, na tabela 26 constata-se que, enquanto 9,4% dos nascidos de parto único foram de pré-termo, isso ocorreu em 44,9% dos gêmeos. Por outro lado, enquanto entre os recém-nascidos de parto único 81,1% foram de termo e 9,5% de pós-termo, isso ocorreu em 53,1% e 2% dos gêmeos, respectivamente.

INVESTIGAÇÃO DA PARIDADE

A distribuição das mães segundo os partos anteriores (Tabela 27) torna evidente que a paridade das mulheres que geraram gêmeos no período entre 1984 a 1993 foi significativamente superior à daquelas que deram origem a nascimentos únicos ($\chi^2_{(5)}=0,07$; $P<<0,001$). Essa diferença também fica clara quando se tomam as médias dos partos anteriores dessas mães, pois elas foram iguais a 1,40 partos entre as mães de gêmeos e 0,94 partos entre aquelas que tiveram parto único. Isso equivale a dizer, também, que, no período entre 1984 a 1993, o número médio de partos entre as genitoras de nascimentos únicos foi 1,94, enquanto entre as mães de gêmeos essa estimativa foi igual a 2,40 partos.

Tabela 27

Tabela 25. Distribuição de 639 mães de gêmeos e de 1121 controles segundo a duração da gestação (idade gestacional) em semanas.

Idade Gestacional	Mães de Gêmeos						Controles	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
23	-	1	-	1	2	0,3	1	0,1
24	1	2	-	1	4	0,6	-	-
25	-	1	-	2	3	0,5	-	-
26	-	1	-	-	1	0,2	1	0,1
27	-	2	-	1	3	0,5	1	0,1
28	1	5	-	4	10	1,6	2	0,2
29	-	4	-	3	7	1,1	3	0,3
30	3	5	3	2	13	2,0	2	0,2
31	-	9	1	3	13	2,0	4	0,4
32	6	6	3	5	20	3,1	2	0,2
33	2	9	5	3	19	3,0	9	0,8
34	9	22	7	10	48	7,5	15	1,3
35	11	22	15	18	66	10,3	24	2,1
36	14	31	16	17	78	12,2	41	3,7
37	16	42	19	19	96	15,0	71	6,3
38	11	41	31	30	113	17,7	159	14,2
39	11	33	17	16	77	12,1	288	25,7
40	12	13	5	8	38	5,9	255	22,7
41	6	3	3	3	15	2,3	136	12,1
42	1	1	1	1	4	0,6	54	4,8
43	1	2	-	1	4	0,6	24	2,1
44	-	4	-	1	5	0,8	16	1,4
45	-	-	-	-	-	-	9	0,8
46	-	-	-	-	-	-	4	0,4

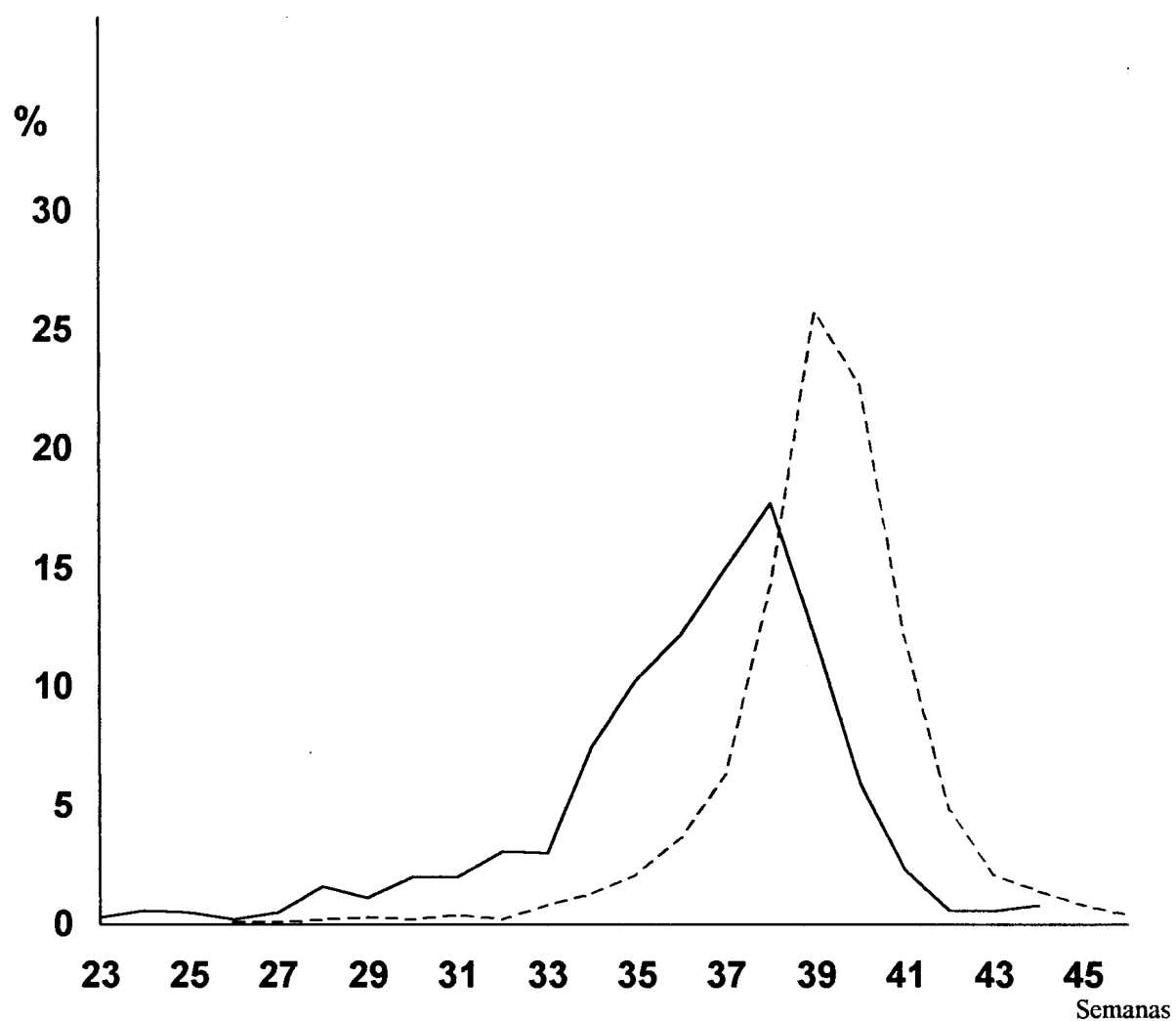


Figura 23: Distribuição de gêmeos (linha contínua) e dos controles (linha interrompida) segundo a idade gestacional dos fetos em semanas.

Tabela 26. Distribuição de 639 partos gemelares e de 1121 controles segundo a idade gestacional classificada em três grupos (pré-termo, termo e pós-termo).

Idade Gestacional	Mães de Gêmeos						Controles	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
Pré-Termo	47	120	50	70	287	44,9	105	9.4
Termo	56	132	75	76	339	53,1	909	81.1
Pós-Termo	2	7	1	3	13	2,0	107	9.5

$\chi^2_{(6)}=3,91$; $0,50 < P < 0,70$

$\chi^2_{(2)}=309,84$; $P < < 0,001$

Tabela 27. Distribuição de 763 mães de gêmeos e de 1565 controles segundo o número de partos anteriores. Para fins de comparação de proporções, as mulheres com 5 ou mais partos anteriores foram reunidas em uma única classe.

Número de Partos	Mães de Gêmeos						Controles	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
0	33	117	43	67	260	34,1	774	49,5
1	37	90	51	57	235	30,8	411	26,3
2	25	42	26	28	121	15,9	230	14,7
3	7	29	15	18	69	9,0	84	5,4
4	9	18	12	11	50	6,6	28	1,8
5	3	2	2	1	8	1,0	20	1,3
6	4	3	1	0	8	1,0	4	0,3
7	0	4	0	2	6	0,8	7	0,4
8	3	1	0	0	4	0,5	2	0,1
9	0	1	0	0	1	0,1	2	0,1
10	0	1	0	0	1	0,1	1	0,1
11	0	0	0	0	0	-	2	0,1

$$\chi^2_{(13)}=21,25; 0,10 < P < 0,20$$

$$\chi^2_{(5)}=70,07; P < 0,001$$

INVESTIGAÇÃO DOS ABORTOS ESPONTÂNEOS

Quando as mães de gêmeos e as que geraram nascimentos únicos distribuídas segundo o número de abortos espontâneos são comparadas (Tabela 28), verifica-se que a proporção daquelas que abortaram é maior entre as mães de gêmeos ($\chi^2_{(3)}=11,72$; $P<0,001$), com uma média de 0,21 abortos nessas últimas contra 0,15 nas mulheres que tiveram parto único.

Entretanto, quando o número de abortos espontâneos é tomado em relação à paridade, constata-se que as razões apresentadas pelos dois grupos de mães são, praticamente, iguais, ou seja $\frac{164}{1068}=15,4\%$ entre as mães de gêmeos e $\frac{234}{1474}=15,9\%$ entre as mães que geraram nascimentos únicos. Isso fala a favor de que o maior número de abortos espontâneos entre as mães de gêmeos observado na tabela 28 é apenas uma consequência da maior fecundidade dessas mulheres.

Tabela 28

INVESTIGAÇÃO DA NATIMORTALIDADE

As tabelas 3 e 29 permitem calcular a taxa de natimortos entre os indivíduos nascidos de parto gemelar no período de 1984 a 1993. Comparando os recém-nascidos do sexo masculino com os do sexo feminino, pode-se constatar que não há diferença sexual significativa quanto à taxa de natimortalidade ($\chi^2_{(1)}=0,15$; $P=0,70$) porque entre os do sexo masculino ela foi igual a 11:759 ou $14,49\pm 4,34$ por mil e entre os do sexo feminino ela foi igual a 13:767 ou $16,95\pm 4,66$ por mil. Em vista disso,

Tabela 28. Distribuição de 763 mães de gêmeos e de 1565 controles segundo o número de abortos espontâneos.

Número de Abortos	Mães de Gêmeos						Controles	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Total	%	Número	%
0	104	250	134	150	638	83,6	1383	88,4
1	15	47	9	25	96	12,6	139	8,9
2	1	7	5	7	20	2,6	35	2,2
3	1	3	2	2	8	1,1	7	0,4
4	0	1	0	0	1	0,1	1	0,1

$\chi^2_{(9)}=10,44$; $0,10 < P < 0,20$

$\chi^2_{(9)}=11,72$; $P < 0,01$

pode-se, sem fazer distinção entre os sexos, estimar a taxa de natimortalidade entre as crianças nascidas de parto gemelar como sendo igual a $15,73 \pm 3,19$ por mil. Essa taxa é, praticamente, o dobro daquela observada no mesmo período entre os recém-nascidos de parto único, como se pode constatar na tabela 31 elaborada a partir dos dados das tabelas 2 e 30.

Tabela 29

Tabela 30

Tabela 31

A tabela 31 permite verificar, ainda, que, também entre os recém-nascidos de parto único, não é possível a detecção de diferença sexual significativa quanto à natimortalidade seja quando se considera o período de 1984 a 1993 ($\chi^2_{(1)}=0,28; 0,80 < P < 0,90$) seja quando se leva em conta a média anual nesse período ($t_{(\infty)}=0,318; 0,70 < P < 0,80$). Realmente, quando se toma o período de 1984 a 1993 como um todo, constata-se que a taxa de natimortos do sexo masculino entre os recém-nascidos de parto único foi igual a 336:43.563 ou $7,65 \pm 0,42$ por mil e entre os do sexo feminino ela foi igual a 335:41.675 ou $7,97 \pm 0,43$ por mil. Quando a taxa de natimortalidade é analisada ano a ano, a média anual é igual a $7,58 \pm 2,68$ por mil entre os recém-nascidos do sexo masculino e $7,95 \pm 2,52$ por mil entre os do sexo feminino. Em consequência disso, pode-se, pois, aceitar que a taxa de natimortalidade entre os recém-nascidos de parto único, sem distinção de sexo, foi de $8,23 \pm 0,31$ por mil no período de 1984 a 1993, sendo a média anual igual a $8,19 \pm 2,88$ por mil.

Tabela 29. Distribuição dos natimortos de partos gemelares durante o período de 1984 a 1993, classificados segundo o sexo e mês de nascimento.

Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total Gêmeos	M	F
1984	FF	MF	-	MM	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3	3
1985	MM	-	-	-	-	MM	-	-	-	-	-	-	2	4	-
1986	-	-	-	-	-	MF	-	-	-	-	FF	-	2	1	3
1987	FF	-	-	-	-	-	F/MF	-	-	-	-	F/MF	3	-	4
1988	-	-	F/FF	-	-	-	-	-	-	FF	-	MM	3	2	3
1992	-	-	-	-	-	-	-	-	M/MM	-	-	-	1	1	-
Total													14	11	13

Tabela 30. Distribuição dos natimortos de parto único durante o período de 1984 a 1993, classificados segundo o sexo e o mês de nascimento (NR=sexo não registrado).

Ano	Sexo	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
1984	M	4	4	1	4	2	1	4	2	3	1	7	3	36
	F	4	1	3	4	4	3	2	5	2	3	1	7	39
	NR	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	4
	Tot	10	5	4	8	6	5	6	7	5	5	8	10	79
1985	M	4	1	8	6	4	3	2	2	5	1	2	2	40
	F	2	3	5	1	6	4	3	0	3	5	3	2	37
	NR	0	1	1	1	1	1	0	2	0	1	1	0	9
	Tot	6	5	14	8	11	8	5	4	8	7	6	4	86
1986	M	6	3	3	5	3	9	3	2	2	3	5	2	46
	F	4	5	3	5	5	4	0	5	3	7	3	3	47
	NR	1	0	1	0	0	4	0	2	0	0	0	0	8
	Tot	11	8	7	10	8	17	3	9	5	10	8	5	101
1987	M	3	1	2	1	2	1	4	4	5	3	3	3	32
	F	3	1	0	3	2	7	2	3	4	3	4	4	36
	NR	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	1	0	5
	Tot	6	2	2	5	6	8	6	7	10	6	8	7	73
1988	M	5	3	3	4	6	4	3	2	9	5	6	3	53
	F	5	4	3	4	2	3	2	2	6	5	4	7	47
	NR	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	5
	Tot	11	8	6	8	8	7	5	4	15	11	12	10	105
1989	M	5	2	6	9	3	3	3	2	4	3	3	3	46
	F	6	2	3	6	2	6	3	3	3	3	2	3	42
	NR	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4
	Tot	13	4	10	15	5	10	6	5	7	6	5	6	92
1990	M	0	3	4	4	4	1	2	2	2	1	4	1	28
	F	1	3	3	4	3	1	2	1	2	1	5	2	28
	NR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
	Tot	1	6	7	8	7	2	4	3	4	2	9	5	58
1991	M	1	2	1	3	0	3	2	4	1	1	2	3	23
	F	0	1	2	3	1	3	2	4	3	1	3	3	26
	NR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tot	1	3	3	6	1	6	4	8	4	2	5	6	49
1992	M	0	2	0	2	0	2	1	1	2	2	1	5	18
	F	0	1	0	2	1	1	1	1	1	1	1	4	14
	NR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tot	0	3	0	4	1	3	2	2	3	3	2	9	32
1993	M	2	1	1	2	1	2	2	3	0	0	0	0	14
	F	2	1	0	2	1	3	2	4	4	0	0	0	19
	NR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tot	4	2	1	4	2	5	4	7	4	0	0	0	33
Total	M	30	22	29	40	25	29	26	24	33	20	33	25	336
	F	27	22	22	34	27	35	19	28	31	29	26	35	335
	NR	6	2	3	2	3	7	0	4	1	3	4	2	37
	Tot	63	46	54	76	55	71	45	56	65	52	63	62	708

Tabela 31. Taxa de natimortalidade entre os recém-nascidos de parto único segundo o sexo e os anos do período de 1984 a 1993. Essa tabela foi elaborada a partir dos dados das tabelas 2 e 30.

Ano	M	F	Total
1984	8,00	9,15	8,99
1985	8,65	8,12	9,35
1986	9,80	10,26	10,88
1987	8,27	9,53	9,54
1988	11,26	10,93	11,84
1989	10,38	9,76	10,52
1990	6,53	7,22	7,09
1991	5,62	6,77	6,16
1992	4,26	3,34	3,80
1993	3,03	4,39	3,69
Total	7,65	7,97	8,23
D.P.	0,42	0,43	0,31
Média	7,58	7,95	8,19
D.P.	2,68	2,52	2,88

Outro resultado interessante que pode ser extraído da tabela 31 diz respeito à diminuição da taxa de natimortalidade entre os recém-nascidos de parto único ocorrida no período de 1984 a 1993, pois, nesse tempo, o coeficiente de correlação entre essa taxa e os anos foi significativamente negativo ($r=-0,76$; $t_{(8)}=-3,344$; $P<0,01$). Infelizmente essa análise não pode ser estendida aos partos gemelares, tendo em vista que o número de dados a esse respeito é relativamente pequeno. Aqui é importante assinalar que as taxas de natimortalidade calculadas na tabela 31 para os recém-nascidos sem distinção de sexo não correspondem às médias estimadas a partir dos valores obtidos separadamente para cada sexo, porque, para obter as taxas de natimortalidade sem distinção de sexo foram tomados das tabelas 3 e 29 os dados a respeito dos recém-nascidos cujo sexo não foi anotado.

Entre os 13 trigêmeos especificados na tabela 4 não foram registrados casos de natimortalidade, apesar da alta taxa de mortalidade neonatal, como se verá no próximo tópico.

INVESTIGAÇÃO DA MORTALIDADE NEONATAL

As tabelas 3 e 32 permitem estimar a taxa de óbitos neonatais precoces entre os indivíduos nascidos de parto gemelar, no período de 1984 a 1993, em $32,77 \pm 7,51$ por mil quando não se faz distinção de sexo. Tal distinção deve, entretanto, ser feita, porque a taxa de mortalidade neonatal precoce entre os indivíduos do sexo masculino nascidos de parto gemelar (34:759 ou $44,80 \pm 7,5$ por mil) foi significativamente mais alta ($\chi^2_{(1)\text{corrigido}}=5,78$; $P<0,02$) do que a observada entre os indivíduos do sexo feminino nascidos desse tipo de parto (16:767 ou $20,86 \pm 5,16$ por mil).

Essa diferença sexual não foi observada entre os recém-nascidos de parto único ($\chi^2_{(1)}=0,025; 0,80 < P < 0,90$). De fato, como se pode observar na tabela 34 preparada a partir dos dados da tabela 2 e 33, a taxa de óbitos neonatais foi igual a 75:21654 ou $3,46 \pm 0,40$ por mil entre os indivíduos do sexo masculino e a 73:20535 ou $3,55 \pm 0,42$ entre os recém-nascidos do sexo feminino, sendo a taxa desses óbitos sem distinção de sexo estimada em $3,50 \pm 0,29$ por mil. As médias anuais deram valores semelhantes, mas os desvios padrão foram, evidentemente, mais altos, como se pode constatar na tabela 34.

Tabela 32

Tabela 33

Tabela 34

A exemplo do que ocorre com a natimortalidade, os óbitos neonatais precoces também diminuíram nos últimos anos entre os recém-nascidos de parto único. Assim, no curto período entre 1989 e 1993 foi possível observar que o coeficiente de correlação entre esses anos e a taxa de morte neonatal precoce também foi significativamente negativo ($r=-0,88; t_{(3)}=-3,209; P<0,05$).

Os dados a respeito da mortalidade neonatal aqui apresentados mostram claramente que a taxa desses óbitos sem distinção de sexo entre os recém-nascidos de parto gemelar não é apenas significativamente mais alta do que a observada entre os

Tabela 32. Distribuição dos óbitos neonatais entre os gêmeos no período de 1984 a 1993 segundo o sexo e o mês de nascimento.

Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Gêmeos		Total
													M	F	
1985	MM	-	-	-	-	-	-	MF	-	-	-	-	2	3	1
1986	-	-	FF	-	MM	MM	-	-	-	-	-	MF; M/MF	5	6	3
1987	-	-	-	-	-	-	-	-	-	FF	-	-	1	-	2
1989	-	-	MM	MM	-	M/MM; F/FF	-	-	-	-	-	-	4	5	1
1990	M/MM	FF; F/FF	MM	M/MM	-	-	-	-	-	-	F/FF	-	6	4	4
1991	M/MM	-	-	-	MM; M/MM	-	-	F/FF	M/MF	-	MM	F/FF	7	7	2
1992	-	M/MM	-	-	-	-	MM	-	-	-	M/MF	-	3	4	-
1993	-	-	M/MM;F F	MM	-	-	M/MM	-	F/FF	M/MM	-	-	6	5	3
Total													34	34	16

Tabela 33. Distribuição dos óbitos neonatais entre os recém-nascidos de parto único no período de 1989 a 1993 segundo o sexo e o mês de nascimento.

Ano	Sexo	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Total
1989	M	3	1	4	4	3	3	2	1	1	1	1	1	25
	F	4	1	2	2	4	7	2	1	0	0	2	1	26
	M+F	7	2	6	6	7	10	4	2	1	1	3	2	51
1990	M	1	0	1	2	2	1	2	1	2	1	0	7	20
	F	1	1	2	2	1	1	1	1	1	2	1	6	20
	M+F	2	1	3	4	3	2	3	2	3	3	1	13	40
1991	M	0	1	1	1	1	0	1	1	2	0	0	0	8
	F	0	2	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	10
	M+F	0	3	2	2	2	1	2	1	3	1	0	1	18
1992	M	0	4	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	10
	F	0	3	0	0	1	2	0	0	0	1	1	0	8
	M+F	0	7	0	0	2	3	1	1	1	2	1	0	18
1993	M	1	1	0	1	1	0	1	1	1	2	1	2	12
	F	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	9
	M+F	1	1	0	1	1	1	2	2	2	3	3	4	21
Total	M	5	7	6	8	8	5	7	5	7	5	2	10	75
	F	5	7	5	5	7	12	5	3	3	5	6	10	73
	M+F	10	14	11	13	15	17	12	8	10	10	8	20	148

Tabela 34. Taxa de óbitos neonatais precoces entre os recém-nascidos de parto único segundo o sexo e os anos do período de 1989 a 1993. Essa tabela foi elaborada a partir dos dados das tabelas 2 e 33.

Ano	M	F	Total
1989	5,64	6,04	5,83
1990	4,67	5,16	4,89
1991	1,96	2,60	2,26
1992	2,36	1,91	2,14
1993	2,60	2,07	2,35
Total	3,46	3,55	3,50
D.P.	0,40	0,42	0,29
Média	3,45	3,56	3,49
D.P.	1,61	1,91	1,74

recém-nascidos de parto único ($\chi^2_{(1)}=279,99; P<<0,001$) mas, também, significativamente mais alta do que a taxa de natimortos entre os recém-nascidos de parto gemelar ($\chi^2_{(1)}=9,36; P<0,001$).

Quando os dados sobre natimortalidade e neomortalidade precoce são reunidos como na tabela 35, fica fácil constatar que não há diferença significativa ($\chi^2_{(1)}=0,33; 0,50<P<0,70$) entre a proporção de pares nos quais os dois elementos foram a óbito (3,4%) e a dos pares nos quais houve um único óbito (2,9%).

Tabela 35

Entre os trigêmeos a mortalidade neonatal foi extremamente alta, pois, conforme se constata na tabela 36, dentre os 13 trigêmeos nascidos no período de 1984 a 1993, houve 11 óbitos, o que corresponde a quase um terço (11:39 ou 28,21%±7,21%) dessas crianças.

Tabela 36

INVESTIGAÇÃO DO PESO DOS GÊMEOS AO NASCER

A tabela 37 e a figura 24 apresentam as distribuições dos gêmeos e dos controles segundo o sexo e o peso ao nascer, em gramas. Tais distribuições permitem constatar que, entre os gêmeos, a proporção daqueles com peso ao nascer inferior a 2.500 g é significativamente maior do que a observada no grupo controle. De fato, enquanto o peso ao nascer inferior a 2.500 g foi observado em 8,2% dos controles do

Tabela 35. Natimortalidade e neomortalidade entre os gêmeos durante o período entre 1984 e 1993.

Ano	Sexo	Ambos vivos	Um vivo	Nenhum vivo	Total
1984	MM	14	-	1	15
	MF	21	-	1	22
	FF	38	-	1	39
1985	MM	28	-	3	31
	MF	20	-	1	21
	FF	26	-	-	26
1986	MM	30	-	2	32
	MF	21	1	2	24
	FF	28	-	2	30
1987	MM	23	-	-	23
	MF	17	2	-	19
	FF	20	-	2	22
1988	MM	24	-	1	25
	MF	31	-	-	31
	FF	25	1	1	27
1989	MM	27	1	2	30
	MF	19	-	-	19
	FF	20	1	-	21
1990	MM	22	2	1	25
	MF	15	-	-	15
	FF	24	2	1	27
1991	MM	31	2	2	35
	MF	18	1	-	19
	FF	28	2	-	30
1992	MM	33	2	1	36
	MF	15	1	-	16
	FF	32	-	-	32
1993	MM	21	3	1	25
	MF	19	-	-	19
	FF	25	1	1	27
Total	MM	253	10	14	277
	MF	196	5	4	205
	FF	266	7	8	281
Total geral (%)		715(93,7%)	22(2,9%)	26(3,4%)	763

sexo masculino, ele foi constatado em 59,9% dos pares do sexo masculino ($\chi^2_{(1)}=315,48$; $P<<0,001$) e em 54,7% dos componentes do sexo masculino dos pares discordantes quanto ao sexo ($\chi^2_{(1)}=237,03$; $P<<0,001$). Entre os recém-nascidos do sexo feminino, pesos inferiores a 2.500g foram observados em 7,6% dos controles, ao passo que, entre as gêmeas concordantes quanto ao sexo, a proporção de crianças nessa situação foi igual a 68,6% ($\chi^2_{(1)}=420,99$; $P<<0,001$), sendo igual a 59,1% entre os elementos do sexo feminino dos pares discordantes quanto ao sexo ($\chi^2_{(1)}=286,78$; $P<<0,001$).

Tabela 37

Figura 24

Essas diferenças se refletem no peso médio dos gêmeos e dos controles, como se pode constatar na tabela 38, obtida após serem os valores originais transformados em logaritmos naturais, a fim de diminuir as variâncias, tornando-as menores do que as médias. Nessa tabela fica evidente que as médias do peso ao nascer dos gêmeos são significativamente inferiores às médias apresentadas pelos controles, ocorrendo o contrário com as variâncias dessa variável.

Tabela 38

A média e a variância do peso ao nascer dos pares do sexo masculino não diferiram significativamente daquelas observadas nos elementos do sexo masculino dos pares discordantes quanto ao sexo. Resultado idêntico foi observado quando a média e a variância dos pesos dos pares do sexo feminino foram comparados com as dos elementos

Tabela 37. Distribuição dos gêmeos e dos controles segundo o peso ao nascer em gramas. MM e FF=média do peso dos pares masculinos e femininos; M/MF e F/MF=peso dos recém-nascidos do sexo masculino e do sexo feminino dos pares discordantes quanto ao sexo; M e F=recém-nascidos de parto único do sexo masculino e feminino (controles).

Peso(g)	MM(267)		FF(274)		M/MF(203)		F/MF(203)		M(778)		F(785)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
500-1000	13	4,9	10	3,6	4	2,0	6	3,0	-	-	3	0,4
1000-1500	18	6,7	15	5,5	13	6,4	15	7,4	5	0,6	6	0,8
1500-2000	44	16,5	45	16,4	26	12,8	29	14,3	12	1,5	7	0,9
2000-2500	85	31,8	118	43,1	68	33,5	70	34,5	47	6,0	44	5,6
2500-3000	83	31,1	78	28,5	68	33,5	67	33,0	181	23,3	208	26,5
3000-3500	23	8,6	8	2,9	21	10,3	16	7,9	310	39,8	366	46,6
3500-4000	1	0,4	-	-	3	1,5	-	-	171	22,0	131	16,7
4000-4500	-	-	-	-	-	-	-	-	49	6,3	18	2,3
4500-5000	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,3	2	0,3
5000-5500	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1,0	-	-
Média	2287,34		2226,28		2380,32		2290,71		3206,97		3123,35	
D.P.	604,31		511,34		574,20		555,36		534,73		488,10	

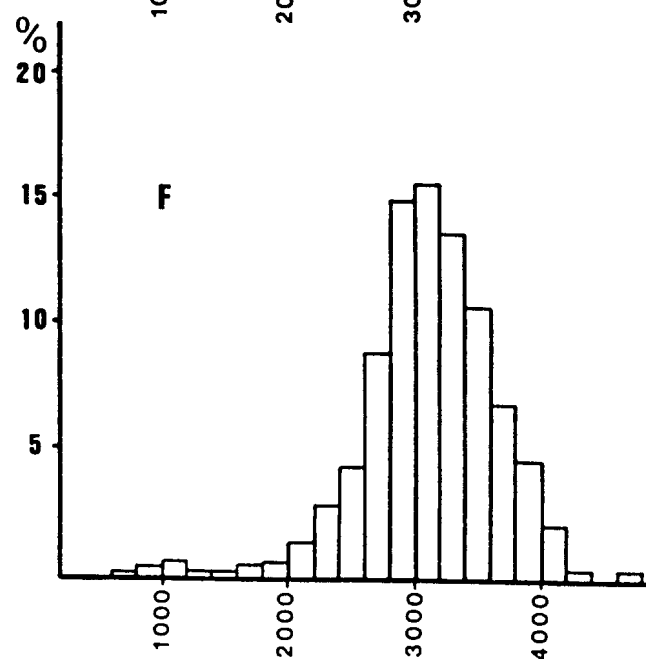
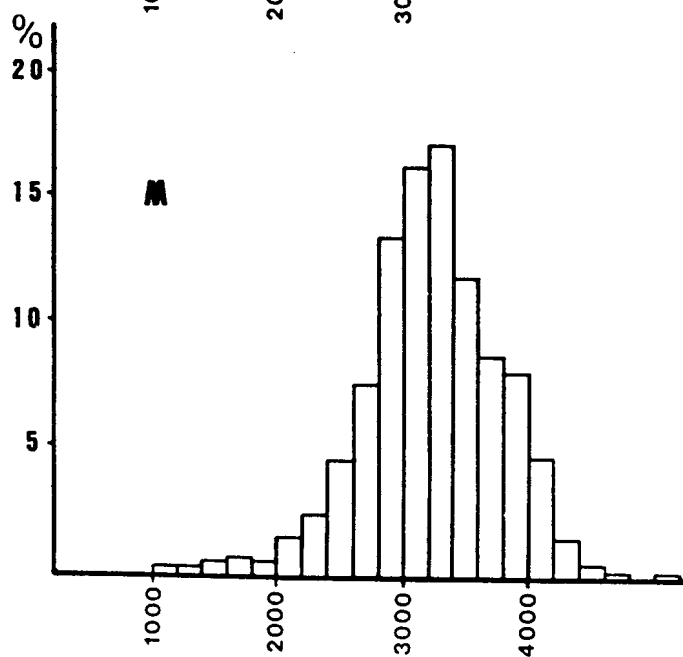
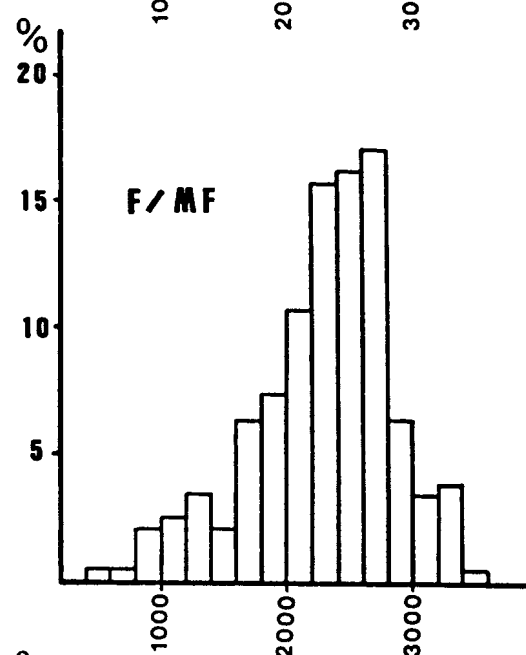
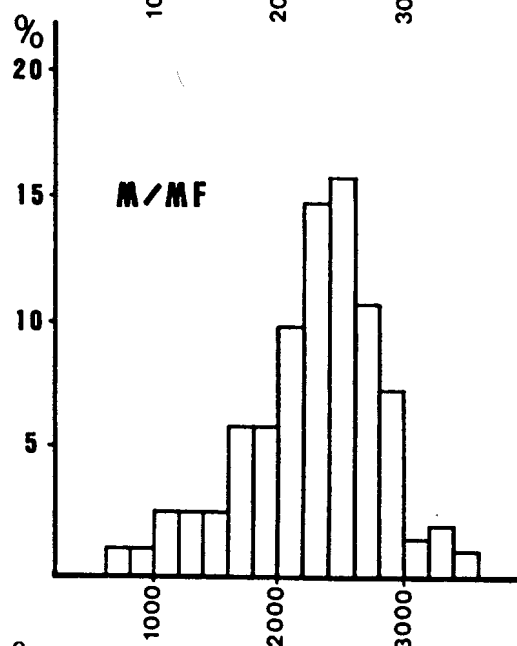
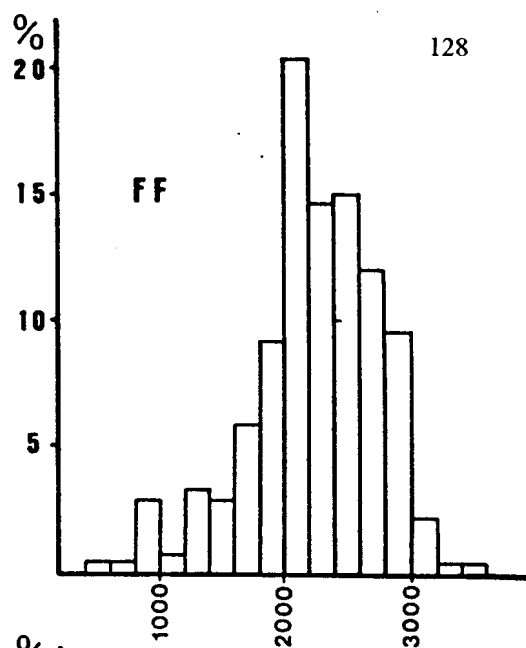
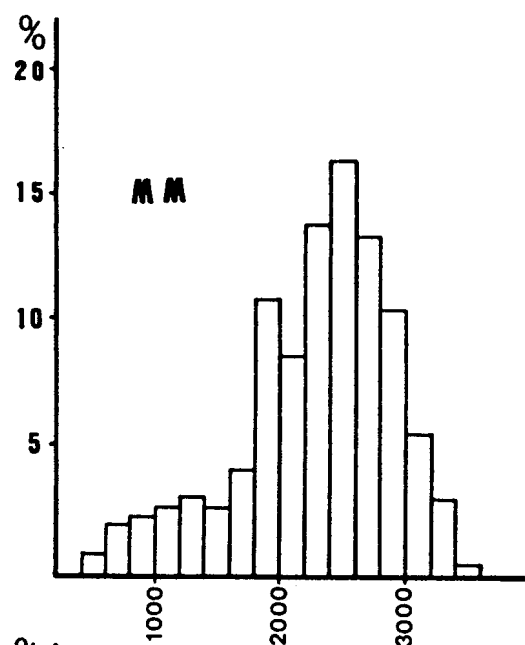


Figura 24. Histogramas representativos das distribuições expressas na tabela 37.

Tabela 38. Comparação das médias e das variâncias do peso ao nascer dos gêmeos e dos controles. As médias e as variâncias foram obtidas após transformação dos valores observados em logaritmos naturais.

Comparação	Médias		Variâncias	
	$t_{(\infty)}$	Hipótese Aceita	$\chi^2_{(1)}$	Hipótese Aceita
MM x M	22,388****	MM<M	181,137****	MM>M
M/MF x M	19,419****	M/MF<M	84,745****	M/MF>M
MM x M/MF	1,497	MM=M/MF	3,296	MM=M/MF
FF x F	23,704****	FF<F	70,545****	FF>F
F/MF x F	19,885****	F/MF<F	79,161****	F/MF>F
FF x F/MF	0,856	FF=F/MF	0,888	FF=F/MF
MM x FF	2,416*	MM>FF	117,344****	MM>FF
M/MF x F/MF	1,154	M/MF=F/MF	-	M/MF=F/MF
M x F	2,750*	M>F	4,761*	M>F

* $P<0,005$

**** $P<<0,001$

femininos dos pares discordantes quanto ao sexo. Apesar de tais resultados, a média e a variância do peso ao nascer dos pares do sexo masculino foram, a exemplo do que ocorreu nos controles, significativamente maiores do que as apresentadas pelos pares do sexo feminino, enquanto que essas diferenças não foram observadas nos pares discordantes quanto ao sexo.

Essa discrepância deve ter sido uma consequência do fato de a proporção de crianças com peso ao nascer inferior a 2.500g entre os elementos do sexo feminino dos pares discordantes quanto ao sexo (59,1%) ser significativamente inferior ($\chi^2_{(1)}=4,60$; $P<0,05$) à observada nos pares do sexo feminino (68,6%) e muito semelhante ($\chi^2_{(1)}=0,03$; $0,80<P<0,90$) à observada nos pares do sexo masculino (59,9%).

Visto que os pares de sexo idêntico incluem gêmeos monozigóticos entre eles, enquanto os discordantes quanto ao sexo são todos dizigóticos, dever-se-ia esperar, se o peso ao nascer dependesse de um componente genético importante, que o coeficiente de correlação intraclasse do peso ao nascer dos pares MF fosse significativamente inferior ao dos gêmeos MM e MF. Entretanto, como se pode constatar na tabela 39, somente o coeficiente de correlação intraclasse dos pares MM ($r_i=0,90$) foi significativamente mais alto ($t_{(\infty)}=3,351$; $P<0,001$) do que o dos pares MF ($r_i=0,82$), pois esse último não diferiu significativamente ($t_{(\infty)}=0,744$; $0,40<P<0,50$) daquele apresentado pelos pares FF ($r_i=0,84$). Já o coeficiente de correlação intraclasse dos gêmeos MM foi significativamente superior ao dos gêmeos FF ($t_{(\infty)}=2,919$; $P<0,01$).

Tabela 39

Tabela 39. Coeficientes de correlação intraclassa do peso ao nascer dos gêmeos e elementos para o seu cálculo, usando-se os logaritmos naturais dos valores em gramas.

Estimativa	MM(267)	MF(204)	FF(274)
Variância total	0,0223±0,0013	0,0164±0,0010	0,0160±0,0009
Variância entre	0,0423±0,0037	0,0299±0,0030	0,0295±0,0025
Variância dentro	0,0023±0,0002	0,0029±0,0003	0,0025±0,0002
Covariância	0,0400±0,0013	0,0270±0,0010	0,0270±0,0009
Coef. de correlação	0,90±0,01	0,82±0,02	0,84±0,02
Significância($F_{(\infty)}$)	18,39***	10,31***	11,80***

*** $P < 0,001$

INVESTIGAÇÃO DA ESTATURA DOS GÊMEOS AO NASCER

A tabela 40 e a figura 25 apresentam as distribuições dos gêmeos e dos controles segundo o sexo e a estatura ao nascer, em centímetros. Nessas distribuições fica fácil constatar que a proporção de gêmeos com estatura ao nascer inferior a 44 centímetros é significativamente maior do que a observada nos controles. Realmente, nos controles do sexo masculino, a estatura ao nascer inferior a 44cm foi observada em 2,5% dos casos, enquanto que 25,7% dos pares de sexo masculino ($\chi^2_{(1)}=134,65$; $P<<0,001$) e 20,3% dos elementos masculinos dos pares discordantes quanto ao sexo ($\chi^2_{(1)}=85,97$; $P<<0,001$) tiveram estatura inferior a essa. Entre os recém-nascidos do sexo feminino, estaturas inferiores a 44cm foram observadas em 4,1% dos controles, em 35,4% dos pares FF ($\chi^2_{(1)}=181,17$; $P<<0,001$) e em 29,1% dos elementos femininos dos pares MF ($\chi^2_{(1)}=118,73$; $P<<0,001$).

A proporção de pares MM com menos de 44cm de estatura ao nascer não diferiu daquela observada nos elementos masculinos dos pares MF ($\chi^2_{(1)}=1,76$; $0,10<P<0,20$). Situação semelhante foi observada quando a proporção de pares FF com menos de 44cm foi comparada com a observada nos elementos femininos dos pares MF ($\chi^2_{(1)}=1,99$; $0,10<P<0,20$).

Foi interessante observar que, apesar de nem os controles nem os componentes dos pares MF terem mostrado diferença sexual quanto à proporção de

recém-nascidos com menos de 44cm ($\chi^2_{(1)}=3,24$; $P>0,05$ nos controles e $\chi^2_{(1)\text{corrigido}}=3,63$; $P>0,05$), os gêmeos MM diferiram significativamente quanto a essa proporção dos gêmeos FF ($\chi^2_{(1)\text{corrigido}}=5,10$; $P<0,05$).

Tabela 40

Figura 25

A maior proporção de recém-nascidos com estatura inferior a 44cm entre os gêmeos repercutiu, evidentemente, em sua estatura média. De fato, na tabela 41 pode-se constatar que as médias da estatura ao nascer dos gêmeos foram significativamente inferiores às médias apresentadas pelos controles, notando-se o inverso em relação às variâncias. Entre os gêmeos, porém, não foram acusadas diferenças significativas quanto à média ou à variância da estatura ao nascer, nem entre aqueles do mesmo sexo, nem quando as comparações foram feitas entre os gêmeos de sexo diferente.

Tabela 41

Na tabela 42, onde foram reunidos os dados necessários ao cálculo dos coeficientes de correlação intraclassa da estatura ao nascer dos gêmeos, pode-se constatar que todos os tipos de pares de gêmeos mostraram correlação alta e significativa quanto a essa característica ($r_{iMM}=0,79$; $r_{iMF}=0,76$; $r_{iFF}=0,72$). Entretanto, a comparação entre essas medidas revelou a inexistência de diferenças significativas seja quando o coeficiente de correlação dos pares MM foi comparado ao dos pares MF ($t_{(x)}=0,773$; $0,40<P<0,50$) e ao dos FF ($t_{(x)}=1,823$; $0,05<P<0,10$), seja quando o coeficiente de correlação dos pares FF foi comparado ao dos MF ($t_{(x)}=0,917$; $0,30<P<0,40$).

Tabela 42

Tabela 40. Distribuição dos gêmeos e dos controles segundo a estatura ao nascer em centímetros. MM e FF=média da estatura dos pares masculinos e femininos; M/MF e F/MF=estatura dos recém-nascidos do sexo masculino e do sexo feminino dos pares discordantes quanto ao sexo; M e F=estatura dos recém-nascidos de parto único masculinos e femininos (controles).

Estatura (cm)	MM(245)		FF(260)		M/MF(192)		F/MF(199)		M(767)		F(778)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
30-32	2	0,8	1	0,4	1	0,5	2	1,0	-	-	-	-
32-34	1	0,4	2	0,8	1	0,5	1	0,5	-	-	2	0,3
34-36	6	2,4	3	1,2	1	0,5	-	-	1	0,1	2	0,3
36-38	5	2,0	4	1,5	1	0,5	3	1,5	-	-	3	0,4
38-40	2	0,8	3	1,2	5	2,6	5	2,5	-	-	2	0,3
40-42	13	5,3	12	4,6	12	6,3	11	5,5	5	0,7	2	0,3
42-44	34	13,9	67	25,8	18	9,4	36	18,1	13	1,7	21	2,7
44-46	70	28,6	80	30,8	50	26,0	60	30,2	48	6,3	59	7,6
46-48	79	32,2	65	25,0	71	37,0	56	28,1	173	22,6	241	31,0
48-50	28	11,4	21	8,1	26	13,5	24	12,1	282	36,8	292	37,5
50-52	5	2,0	1	0,4	6	3,1	1	0,5	191	24,9	138	17,7
52-54	-	-	1	0,4	-	-	-	-	49	6,4	16	2,1
54-56	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0,6	-	-
Média	44,93		44,62		45,40		44,80		48,59		47,89	
D.P.	3,37		2,90		2,98		3,11		2,27		2,38	

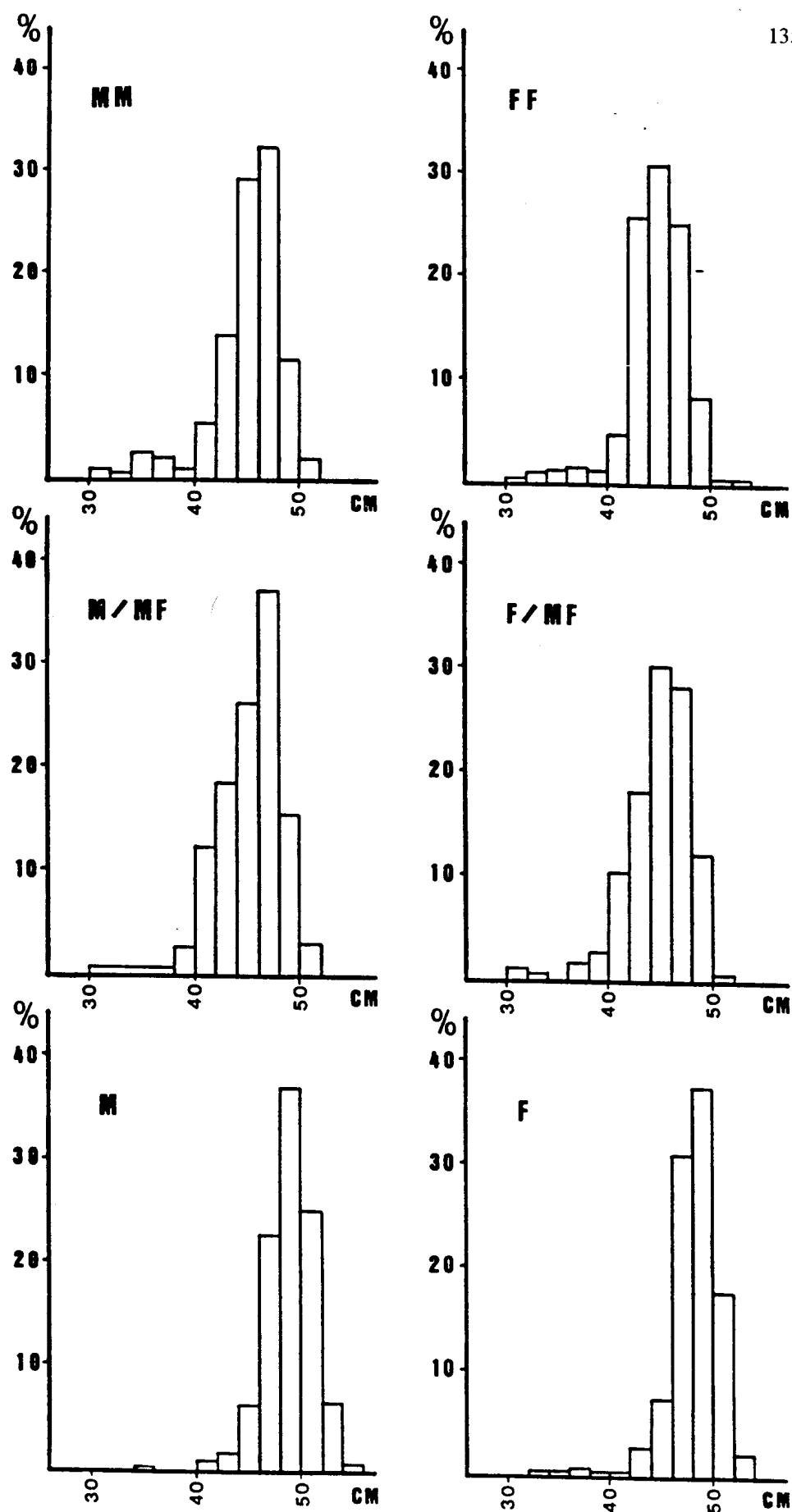


Figura 25. Histogramas representativos das distribuições expressas na tabela 40 .

Tabela 41. Comparação das médias e das variâncias da estatura ao nascer dos gêmeos e dos controles.

Comparação	Médias	Variâncias		
	$t_{(\infty)}$	Hipótese aceita	$\chi^2_{(1)}$	Hipótese aceita
MM x M	19,349****	MM<M	64,85****	MM>M
M/MF x M	16,256****	M/MF<M	25,299****	M/MF>M
MM x M/MF	1,537	MM=M/MF	3,108	MM=M/MF
FF x F	18,093****	FF<F	16,070****	FF>F
F/MF x F	15,243****	F/MF<F	24,468****	F/MF>F
FF x F/MF	0,661	FF=F/MF	0,308	FF=F/MF
MM x FF	1,142	MM=FF	0,019	MM=FF
M/MF x F/MF	1,930	M/MF=F/MF	0,309	M/MF=F/MF
M x F	5,950***	M>F	1,824	M=F

*** P<0,001

****P<<0,001

Tabela 42. Coeficientes de correlação intraclass da estatura ao nascer dos gêmeos e elementos necessários para o seu cálculo.

Estimativa	MM(245)	MF(191)	FF(260)
Variância total	12,6867±0,7289	9,2257±0,5912	9,8179±0,5295
Variância entre	22,7053±2,0473	16,2293±1,6564	16,8816±1,4778
Variância dentro	2,7089±0,2438	2,2588±0,2299	2,7814±0,2430
Covariância	19,9964±0,7289	13,9705±0,5912	14,1002±0,5295
Coef. de correlação	0,79±0,02	0,76±0,03	0,72±0,03
Significância ($F_{(\infty)}$)	8,38***	7,18***	6,07***

*** $P < 0,001$

INVESTIGAÇÃO DO ÍNDICE DE APGAR

O índice de Apgar, introduzido por Virginia Apgar em 1953, é um método de avaliação clínica do estado da criança após o nascimento e nos primeiros minutos de vida. Originariamente, o índice de Apgar deveria ser avaliado apenas sessenta segundos após o desprendimento total do neonato (Apgar, 1953), mas, atualmente, ele também é obtido cinco minutos após o nascimento e, no caso de ser baixo, ele deve ser reavaliado a cada cinco minutos. O índice fundamenta-se na observação de cinco sinais objetivos: frequência cardíaca, frequência respiratória, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele. A cada um desses sinais atribui-se o valor de 0, 1, ou 2, sendo o valor zero dado para a ausência de frequência cardíaca, ausência de frequência respiratória, presença de flacidez muscular, ausência de resposta reflexa e presença de palidez cutânea ou cianose. O valor 1 é dado para a frequência cardíaca inferior a 100 batimentos por minuto, respiração irregular ou superficial, alguma movimentação de flexão de membros, movimentação facial como reação à aspiração de vias aéreas superiores e cianose apenas de extremidades. Para frequência cardíaca superior a 100 batimentos por minuto, choro forte, movimentação ativa, tosse, espirro e cor da pele rosada dá-se o valor 2 (Apgar, 1953).

Atribuindo-se valores de 0 a 2 para cada critério, o valor mínimo e máximo da escala será, respectivamente, zero e dez, sendo que 10 indica que o recém-nascido encontra-se em estado excelente. Valores entre 7 e 9, também são considerados bons do ponto de vista clínico, pois referem-se a crianças que dispensam qualquer procedimento de ressuscitação. Os recém-nascidos com índice de Apgar entre 4 e 6 necessitam de alguma forma de ressuscitação, enquanto aqueles em que a contagem encontra-se entre 0 e 3 são considerados como fortemente deprimidos (Delascio &

Guariento, 1987). Caso o segundo índice de Apgar assumir valores inferiores a sete, ele deverá ser reavaliado a cada cinco minutos até sua normalização (Fanaroff, 1992_a).

O índice de Apgar de 0 a 3 no primeiro minuto associa-se a uma mortalidade de 5 a 10%, chegando a 53% se permanecer baixo por mais de vinte minutos (Fanaroff, 1992_a). Apesar de o índice de Apgar indicar o estado da criança e a gravidade do quadro clínico, ele não fornece um prognóstico de evolução, muito embora valores de 0 a 3 avaliados no quinto minuto, em crianças de termo, determinam um risco de paralisia cerebral de 1%, chegando a 57% se esses valores permanecerem após o vigésimo minuto. A evolução do índice de Apgar para valores entre 7 e 10 no quinto minuto, indica um risco muito baixo de qualquer complicação respiratória ou alteração do desenvolvimento neuropsicomotor (Fanaroff, 1992_b). Desta forma, devido ao significado clínico atribuído a cada valor e para facilitar a análise estatística, agrupamos os dados dos gemelares e os dos controles em três classes, de 0 a 3, de 4 a 6 e de 7 a 10.

Os testes de independência para averiguar se o índice de Apgar apresentado pelo gêmeo nascido em segundo lugar está ou não associado ao do gêmeo nascido antes revelaram que tanto o primeiro quanto o segundo índice de Apgar (Tabelas 43 e 44) estão significativamente associados nos pares do sexo masculino (MM), feminino (FF) e discordantes quanto ao sexo (MF) quando o primeiro gêmeo a nascer é do sexo masculino. Surpreendentemente, nos pares discordantes quanto ao sexo (MF) há independência entre os gêmeos tanto em relação ao primeiro quanto em relação ao segundo índice de Apgar quando o primeiro gêmeo a nascer é do sexo feminino (Tabelas 43 e 44).

Tabela 43

Tabela 44

Tabela 43. Testes de independência para averiguar se o primeiro índice de Apgar atribuído aos gêmeos nascidos em segundo lugar está associado àquele atribuído ao gêmeo nascido antes.

PARES MM				
2º \ 1º	1-3	4-6	7-10	TOTAL
1-3	13	3	13	29
4-6	4	13	35	52
7-10	6	10	153	169
TOTAL	23	26	201	250

$$\chi^2_{(4)}=67,49; P<<0,001$$

PARES FF				
2º \ 1º	1-3	4-6	7-10	TOTAL
1-3	7	5	13	25
4-6	1	17	29	47
7-10	1	11	172	184
TOTAL	9	33	214	256

$$\chi^2_{(1)}=46,61; P<<0,001$$

PARES MF				
F \ M	1-3	4-6	7-10	TOTAL
1-3	2	4	5	11
4-6	2	2	10	14
7-10	0	5	65	70
TOTAL	4	11	80	95

$$\chi^2_{(1)}=14,96; P<0,001$$

PARES MF				
M \ F	1-3	4-6	7-10	TOTAL
1-3	2	0	8	10
4-6	1	2	17	20
7-10	3	8	56	67
TOTAL	6	10	81	97

$$\chi^2_{(1)}=0,001; P>0,95$$

Tabela 44. Testes de independência para averiguar se o segundo índice de Apgar atribuído aos gêmeos nascidos em segundo lugar está associado àquele atribuído ao gêmeo nascido antes.

PARES MM				
$2^o \backslash 1^o$	1-3	4-6	7-10	TOTAL
1-3	2	2	2	6
4-6	3	7	14	24
7-10	3	6	211	220
TOTAL	8	15	227	250

$$\chi^2_{(1)}=57,29; P<<0,001$$

PARES FF				
$2^o \backslash 1^o$	1-3	4-6	7-10	TOTAL
1-3	1	1	2	4
4-6	1	4	20	25
7-10	1	6	220	227
TOTAL	3	11	242	256

$$\chi^2_{(1)}=22,05; P<<0,001$$

PARES MF				
$F \backslash M$	1-3	4-6	7-10	TOTAL
1-3	0	1	2	3
4-6	0	2	6	8
7-10	1	4	80	65
TOTAL	1	7	88	96

$$\chi^2_{(1)}=5,83; P<0,05$$

PARES MF				
$M \backslash F$	1-3	4-6	7-10	TOTAL
1-3	0	0	3	3
4-6	1	1	8	10
7-10	1	2	83	86
TOTAL	2	3	94	99

$$\chi^2_{(1)}=3,33; P>0,05$$

A associação significativa dos índices de Apgar dos gêmeos não impediu que os primeiros gêmeos a nascer mostrassem melhor estado físico ao nascimento, traduzido por maior proporção de recém-nascidos com índice de Apgar entre 7 e 10. É bem verdade que essa diferença entre o primeiro e o segundo gêmeo a nascer somente foi significativa entre os pares do sexo masculino (MM) e feminino (FF) em relação ao primeiro índice de Apgar, conforme se observa na tabela 45. Contudo, nessa mesma tabela se constata que, em todos os tipos de gêmeos estudados, houve sempre a mesma tendência, isto é, maior proporção de indivíduos na classe 7 a 10 entre os gêmeos nascidos em primeiro lugar.

Tabela 45

Os recém-nascidos de parto único não mostraram diferença sexual significativa em relação ao primeiro índice de Apgar nos casos de parto normal, mas, nos casos de cesárea, os recém-nascidos do sexo feminino apresentaram proporção significativamente mais alta de crianças com índices de Apgar de maior valor ($\chi^2_{(2)}=9,08$; $P<0,05$), conforme se vê na tabela 46. Essa mesma tabela mostra que, em relação ao segundo índice de Apgar, não se constatou diferença sexual significativa tanto entre os nascidos de parto único normal quanto entre aqueles nascidos de cesárea.

Tabela 46

Quando o efeito do tipo de parto sobre o primeiro índice de Apgar é analisado separadamente nos indivíduos do sexo masculino e nos do sexo feminino (Tabela 47) verifica-se que ele existe apenas nos recém-nascidos do sexo masculino. Realmente, somente neles os que nasceram de parto normal mostraram proporção

Tabela 45. Distribuição dos diferentes tipos de gêmeos segundo a ordem de nascimento e o primeiro e segundo índice de Apgar.

Tipo de Gêmeos		Número	Ordem de nascimento	Primeiro índice de Apgar				Número	Segundo índice de Apgar			
				1-3	4-6	7-10	$\chi^2_{(2)}$		1-3	4-6	7-10	$\chi^2_{(2)}$
MM		250	1º	23(9,2)	26(10,4)	201(80,4)	12,13**	250	8(3,2)	15(6,0)	227(90,8)	2,47
			2º	29(11,6)	52(20,8)	169(67,6)			6(2,4)	24(9,6)	220(88,0)	
FF		256	1º	9(3,5)	33(12,9)	214(83,6)	12,24**	256	3(1,2)	11(4,3)	242(94,5)	3,03
			2º	25(9,8)	47(18,4)	184(71,9)			4(1,6)	25(9,8)	227(88,7)	
MF		95	1ºM	4(4,2)	11(11,6)	80(84,2)	4,29	96	1(1,0)	7(7,3)	88(91,7)	1,12
			2ºF	11(11,6)	14(14,7)	70(73,7)			3(3,1)	8(8,3)	85(88,5)	
MF		97	1ºF	6(6,2)	10(10,3)	81(83,5)	5,66	99	2(2,0)	3(3,0)	94(94,9)	4,32
			2ºM	10(10,3)	20(20,6)	67(69,1)			3(3,0)	10(10,1)	86(86,9)	
								Total	30(2,1)	103(7,3)	1269(90,5)	

** P<0,01

Tabela 46. Índice de Apgar dos recém-nascidos de parto único segundo o tipo de parto e o sexo.

Tipo de Parto	Sexo	Primeiro índice de Apgar					Segundo índice de Apgar				
		1-3	4-6	7-10	Total	$\chi^2_{(2)}$	1-3	4-6	7-10	Total	$\chi^2_{(2)}$
Normal	M	9(2,4)	17(4,6)	344(93,0)	370	1,41	2(0,5)	10(2,7)	357(96,7)	369	0,66
	F	7(1,6)	26(6,0)	400(92,4)	433		1(0,2)	10(2,3)	420(97,4)	431	
Cesária	M	22(5,7)	34(8,9)	328(85,4)	384	9,08*	5(1,3)	12(3,1)	367(95,6)	384	0,38
	F	10(3,0)	15(4,5)	310(92,5)	335		4(1,2)	8(2,4)	323(96,4)	335	

*P<0,05

significativamente maior de índices de Apgar com valores mais altos do que os que nasceram por cesárea ($\chi^2_{(2)}=11,24$; $P<0,01$). Em relação ao segundo índice de Apgar não foi possível assinalar efeito do tipo de parto nos recém-nascidos de ambos os sexos, conforme se pode constatar na mesma tabela 47.

Tabela 47

Tendo em vista os resultados das tabelas 45, 46 e 47 ficou evidente que a comparação dos gêmeos com os controles quanto ao segundo índice de Apgar pode ser feita sem distinção do sexo e do tipo de parto. Em consequência, foram comparados os totais da tabela 45 e 47, constatando-se que os gêmeos diferem significativamente do controles em relação ao segundo índice de Apgar ($\chi^2_{(2)}=45,18$; $P<0,001$) porque os recém-nascidos de parto único apresentam um percentual maior de crianças com índice de valor mais alto.

No caso do primeiro índice de Apgar, os resultados das tabelas 46 e 47 mostram que é necessário fazer a comparação dos gêmeos com os controles separando-os segundo o sexo e o tipo de parto. Por essa razão, os recém-nascidos de partos gemelares foram reagrupados como na tabela 48, na qual, aliás, se pode constatar a inexistência de diferença sexual em relação ao primeiro índice de Apgar tanto nos partos normais quanto nos cesáreos. Contudo, quando os gêmeos nascidos de parto normal são comparados aos nascidos por cesárea constata-se uma diferença significativa entre os dois grupos ($\chi^2_{(2)}=14,96$; $P<0,001$). Ao contrário do que ocorre nos partos únicos, essa diferença se deve à maior proporção de índices de Apgar com valor mais alto nos recém-nascidos de parto cesáreo.

Tabela 48

Tabela 47. Índice de Apgar dos recém-nascidos de parto único segundo o sexo e o tipo de parto.

Sexo	Tipo de Parto	Primeiro índice de Apgar					Segundo índice de Apgar				
		1-3	4-6	7-10	Total	$\chi^2_{(2)}$	1-3	4-6	7-10	Total	$\chi^2_{(2)}$
M	Normal	9(2,4)	17(4,6)	344(93,0)	370	11,24**	2(0,5)	10(2,7)	357(96,7)	369	1,31
	Cesária	22(5,7)	34(8,9)	328(85,4)	384		5(1,3)	12(3,1)	367(95,6)	384	
F	Normal	7(1,6)	26(6,0)	400(92,4)	433	2,42	1(0,2)	10(2,3)	420(97,4)	431	2,65
	Cesária	10(3,0)	15(4,5)	310(92,5)	335		4(1,2)	8(2,4)	323(96,4)	335	
					Total		12(0,8)	40(2,6)	1467(96,6)	1519	

**p<0,01

Tabela 48. Primeiro índice de Apgar dos recém-nascidos de parto gemelar segundo o tipo de parto e o sexo (N.R.=tipo de parto não registrado).

Tipo de Parto	Sexo	1-3	4-6	7-10	Total	$\chi^2_{(2)}$
Normal	M	30(12,7)	44(18,6)	163(68,8)	237	1,21
	F	27(10,0)	47(17,3)	197(72,7)	271	
	M+F	57(11,2)	91(17,9)	360(70,9)	508	
Cesária	M	35(7,8)	63(14,0)	351(78,2)	449	1,87
	F	24(5,7)	55(13,0)	344(81,3)	423	
	M+F	59(6,8)	118(13,5)	695(79,7)	872	
N.R.	M	1(16,7)	2(33,3)	3(50,0)	6	
	F	-(-)	2(20,0)	8(80,0)	10	
	M+F	1(6,3)	4(25,0)	11(68,8)	16	

A comparação dos gêmeos com os controles em relação ao primeiro índice de Apgar (Tabela 47 e 48) mostrou que os recém-nascidos de parto único de ambos os sexos apresentam proporção significativamente maior de índices mais altos do que os gêmeos tanto nos casos de parto normal (sexo masculino: $\chi^2_{(2)}=61,88$; $P<0,001$; sexo feminino: $\chi^2_{(2)}=52,27$; $P<0,001$) quanto nos de cesariana (sexo masculino: $\chi^2_{(2)}=7,39$; $P<0,05$; sexo feminino: $\chi^2_{(2)}=20,34$; $P<0,001$).

DISCUSSÃO

Antes de discutir os resultados do presente trabalho, parece pertinente dedicar algumas linhas para um comentário a respeito da estimativa da proporção de pares dizigóticos em amostras de gêmeos recém-nascidos com base no dobro de número de pares discordantes quanto ao sexo (método diferencial de Weinberg, empregado no presente trabalho).

James (1979, 1984) contestou a validade do método diferencial de Weinberg (1901), baseado no fato de que o sexo dos zigotos humanos também depende do momento do ciclo menstrual em que ocorreu a inseminação (Guerrero, 1970, 1974; James, 1974, 1979). Em consequência disso, James considerou que o sexo de um dos gêmeos de um par dizigótico não seria independente do sexo do outro gêmeo. De acordo com ele, os pares dizigóticos do mesmo sexo excederiam os de sexo diferente segundo a razão 8:7, de modo que o número de pares dizigóticos em uma amostra de gêmeos recém-nascidos deveria, segundo ele, ser estimado por intermédio de $\frac{15}{7} DZ_{MF}$. Assim, se $\frac{DZ - DZ_{MF}}{DZ_{MF}} = \frac{8}{7}$, resultaria que $DZ = \frac{15}{7} DZ_{MF}$.

Entretanto, estudos realizados na Bélgica (Vlietinck *et al.*, 1988) e na Dinamarca (Husby *et al.*, 1991), nos quais se fez a determinação da zigosidade dos gêmeos ao nascer com base na investigação de marcadores genéticos e das membranas fetais, falam a favor de que a distribuição dos pares monozigóticos e dizigóticos nas amostras analisadas por esses autores está de acordo com a esperada segundo o método diferencial de Weinberg.

Em relação ao método diferencial de Weinberg (1901), contudo, é estranho o silêncio existente em relação aos riscos de sua aplicação a amostras de gêmeos pouco numerosas. De fato, quando uma amostra de gêmeos é pequena, será possível que o número de pares discordantes quanto ao sexo seja, casualmente, maior do que o de concordantes. Nesse caso, a estimativa do número de pares dizigóticos pelo método de Weinberg (1901) será absurdamente superior ao número total de gêmeos da amostra. Assim, por exemplo, em 10 gêmeos nascidos consecutivamente é possível o encontro casual de 6 pares discordantes quanto ao sexo (DZ_{MF}). Nesse caso, a aplicação do método diferencial de Weinberg conduziria ao absurdo de pedir a aceitação da existência de 12 pares dizigóticos nessa amostra de 10 pares.

Além desse obstáculo interposto por amostras pequenas de gêmeos ao método diferencial de Weinberg (1901), deve-se lembrar a possibilidade de nelas não serem encontrados, por acaso, gêmeos discordantes quanto ao sexo, o que também impede a estimativa da proporção de pares dizigóticos e monozigóticos.

INCIDÊNCIA DE NASCIMENTOS GEMELARES.

A análise da incidência de gêmeos, sem distinção da zigosidade, revelou que no período de 1984 a 1993 a variação anual foi pequena, com média de 8,8 e desvio padrão de 0,87 gêmeos por mil nascimentos (Tabela 5). O pequeno desvio padrão, menor que 10% da média, juntamente com a baixa amplitude da curva de regressão sinusóide que melhor aderiu à distribuição anual (Figura 1), podem ser considerados como indicadores de que a incidência de gêmeos, sem distinção da zigosidade, está estabilizada nos últimos anos em valores próximos a 8,8 por mil nascimentos.

Essa interpretação não foi negada pela curva de regressão quadrática que melhor aderiu aos dados sobre incidência quinquenal dos gêmeos em Campinas, nos últimos setenta anos (Figura 5). Tal curva poderia até ser interpretada como apresentando uma tendência a leve ascensão no futuro, depois de decênios de queda sistemática, mas parece mais cauteloso aceitar a interpretação mais conservadora, que é a da estabilização da incidência dos nascimentos gemelares.

Já em relação aos pares dizigóticos, tanto a curva de regressão quadrática que melhor se ajustou à variação anual da incidência desses gêmeos no período de 1984 a 1993 (Figura 2) quanto aquelas que mostraram aderência à variação quinquenal de 1925 até o presente (Figuras 6 e 7) não deixaram qualquer dúvida de que a incidência de gêmeos vem caindo sistematicamente. Nos últimos anos, entretanto, essa queda não foi tão acentuada. Realmente, de acordo com a tabela 5, a média anual de pares dizigóticos por mil nascimentos no período de 1984 a 1993 foi 4,71, com desvio padrão que não atingiu 20% dessa média (0,92).

No concernente aos pares monozigóticos, a variação anual no período de 1984 a 1993 foi muito acentuada, conforme o provam a grande amplitude da curva de regressão sinusóide que melhor aderiu a essa variação (Figura 3) e o desvio padrão (1,1) em relação à média de 4,09 gêmeos monozigóticos por mil nascimentos. Quando, entretanto, se investigou a curva de regressão que melhor aderiu à variação quinquenal da incidência de gêmeos monozigóticos nos últimos setenta anos (Figura 8), ficou patente que, na realidade, a incidência desses gêmeos está em franca ascensão, após um período de declínio que durou até a década de 50. Aliás, já em 1989, Moraes, Beiguelman e Krieger haviam sugerido a possibilidade dessa tendência, ao analisar o

período de 1965 a 1985. Agora, porém, com maior número de dados, essa tendência pôde ser claramente demonstrada.

Esse aumento da incidência de pares monozigóticos, que também vem sendo observado em algumas populações européias nos últimos anos, foi atribuído por Bresser *et al.* (1987) ao uso de anticoncepcionais orais, porque, segundo eles, esses anticoncepcionais, quando usados por muito tempo diminuiriam a motilidade tubária (Coutinho *et al.*, 1974) e afetariam o epitélio dos ovidutos (Fredricsson & Björkman, 1973) e a mucosa uterina (Maruffo *et al.*, 1974). Isso retardaria o transporte do ovócito e do zigoto segmentado, bem como a implantação do embrião. Tal retardamento favoreceria a produção de monozigóticos, pois supõe-se que a poliembriõia característica dos tatus é causada pelo retardamento da implantação do embrião.

No caso dos anticoncepcionais orais prescritos na década de 70, as alterações do endométrio, da motilidade tubária e do epitélio dos ovidutos eram atribuídas ao acetato de megestrol, que era o componente progesterônico desses anticoncepcionais. Atualmente, os componentes com ação progestogênica mais utilizados nos anticoncepcionais orais do Brasil incluem a noretindrona e seus derivados, tais como norgestrel (D e L), desogestrel, linestrenol e gestodene (DEF 94/95; Manual Merck, 1992). Contudo, a maioria desses derivados também apresentam, com o uso prolongado, o efeito de alterar o muco cervical e a mucosa do endométrio, dificultando a implantação do embrião, sendo que alguns apresentam um efeito marcante no atraso da maturação folicular e na redução da motilidade tubária. Portanto, se o acetato de megestrol presente nos anticoncepcionais orais na década de 70 foi, de fato, responsável pelo aumento de monozigóticos, não há razão para descartar a persistência desse

mecanismo podendo-se atribuir, também esse fenômeno à atividade progesterônica dos anticoncepcionais orais atuais.

Nos países onde há aumento da incidência de gêmeos monozigóticos dever-se-ia notar, igualmente, aumento da incidência de teratopagos, visto que esses gêmeos são monozigóticos e conseqüentes da divisão incompleta e tardia do disco embrionário. Lembrando, porém, que a incidência de teratopagos é muito baixa, sendo estimada em cerca de 1:80.000 (Castilla *et al.*, 1988), torna-se difícil detectar a ocorrência de um eventual aumento, a não ser em amostras muito grandes. No presente trabalho, apesar de terem sido levados em conta 86.804 nascimentos, não se constatou um caso sequer de teratopagos.

No concernente ao declínio da incidência de pares dizigóticos, tudo indica que, nos últimos anos, essa queda possa ser atribuída, basicamente, à diminuição significativa da idade materna e da paridade, que são variáveis correlacionadas positivamente à incidência de pares dizigóticos (Bulmer, 1959; Nylander, 1981; Chen *et al.*, 1987; Bertranpetit & Marin, 1988; Picard *et al.*, 1989; Allen & Parisi, 1990; Beiguelman, 1994).

Realmente, basta uma vista-de-olhos na tabela 49 para notar que a idade média das mães é, atualmente, quase dois anos menor do que a das mães de há 30 anos. Essa diferença é altamente significativa, como se pode concluir pelo valor de t obtido da comparação das médias nos períodos de 1950 a 1965 e de 1984 a 1993 ($t_{(∞)} = 10,159$; $P < 0,001$). A tabela 50, por sua vez, que mostra o número médio de filhos de mães atendidas na Maternidade de Campinas em diversos períodos, serve para ressaltar que, entre elas, o número médio de filhos sofreu declínio muito acentuado nos

últimos anos. Tendo em vista que a distribuição das mães segundo o número de filhos não obedece à distribuição normal, preferiu-se comparar a própria distribuição dessas mães pelo teste do qui-quadrado, o qual demonstrou, de modo insofismável, a diferença significativa entre a distribuição atual e a que foi observada no período entre 1950 e 1965 ($\chi^2_{(6)} = 282,55$; $P < 0,001$).

Tabela 49

Tabela 50

Essa diferença fica bastante evidente, também, quando se constata que, atualmente, 96% das mães fecundas têm entre um e quatro filhos, enquanto que no período de 1950 a 1965, 83% dessas mães estavam incluídas nesse intervalo.

Parece interessante assinalar, ainda, que a distribuição das mães segundo o número de filhos no período de 1925 a 1949 também diferiu significativamente daquela observada nos anos de 1950 a 1965 ($\chi^2_{(13)} = 449,46$; $P < 0,001$), apesar de as médias dessas duas distribuições mostrarem pequena diferença. Em outras palavras, pode-se dizer que, mesmo durante o período entre 1925 e 1965 houve queda da paridade, apesar de pequena.

Beiguelman e Villarroel-Herrera (1993) chegaram à conclusão de que a queda da incidência de gêmeos dizigóticos durante o período entre 1925 e 1965 deveria ser atribuída, primordialmente, ao declínio da proporção de negróides entre as parturientes, porque observaram que a incidência de gêmeos estava altamente

Tabela 49 - Média da idade ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) de amostras de mães atendidas na Maternidade de Campinas em diversos períodos.

Período	Nº	$\bar{x}$	s
1925 - 1949	6.840	26,4	6,19
1950 - 1965	12.320	26,6	5,95
1984 - 1993	1.552	24,9	5,83

Tabela 50 - Número médio de filhos ($\bar{x}$) e desvio padrão (s) de amostras de mães atendidas na Maternidade de Campinas em diversos períodos.

Período	Nº	$\bar{x}$	s
1925 - 1949	6.842	3,02	2,84
1950 - 1965	11.610	2,83	2,17
1984 - 1993	1.565	1,94	1,33

correlacionada à proporção de mães negróides ($r=0,88$) e que elas mostraram taxa de gêmeos dizigóticos maior que as caucasóides.

Esses mesmos autores consideraram, ainda, que a diminuição da paridade das mães caucasóides deve ter sido outro fator que contribuiu para a diminuição da proporção de dizigóticos no período de 1925 a 1965, muito embora seja difícil explicar como isso ocorreu, já que nessa época os métodos de controle da natalidade eram ineficientes (Beiguelman, 1965). É possível que as rápidas alterações sócio-econômicas ocorridas em Campinas, decorrentes de sua industrialização, tenham provocado *stress*, que, como se sabe, influencia a fecundidade, por determinar diminuição da concentração espermática, do transporte de espermatozóides e da taxa de ovulação e aumentar a frequência de abortamentos espontâneos (Parisi e Caperna, 1982).

Atualmente, a proporção de mulheres negróides na população deve estar perdendo sua importância no que diz respeito à incidência de gêmeos dizigóticos, pelo menos em Campinas, porque, como observaram Beiguelman e Villarroel-Herrera (1993), a idade materna e a paridade das mulheres caucasóides e negróides convergem para os mesmos valores médios. De qualquer modo, de acordo com a tabela 19, a proporção de mulheres negróides entre as mães de gêmeos não diferiu significativamente daquela observada no grupo de controle.

SAZONALIDADE

Os resultados da investigação da hipótese de sazonalidade dos nascimentos gemelares distribuídos segundo as estações do ano (Tabelas 8 e 9) ou segundo os trimestres (Tabela 12) revelaram que essa hipótese não pode ser aceita para

Campinas no período de 1984 a 1993. Isso porque, nem a distribuição dos gêmeos dizigóticos nem a dos monozigóticos mostrou aderência a uma curva de regressão sinusóide, enquanto que a distribuição do total de gêmeos segundo as estações e os trimestres, que aderiu a esse tipo de curva (Figuras 11 e 12), não mostrou periodicidade correspondente às estações ou aos trimestres e sim a um ano e meio (seis estações ou seis trimestres).

A maioria dos autores que investigaram a hipótese de sazonalidade dos nascimentos gemelares analisaram a distribuição da incidência de gêmeos segundo os meses do ano, após reunirem as sub-amostras anuais em uma amostra única. O encontro de um excesso de gêmeos em certa época do ano era, para eles, razão para aceitar a hipótese da sazonalidade, a qual era rejeitada em caso contrário.

Para aceitar a hipótese de existência de sazonalidade, entretanto, é condição necessária a demonstração de que a incidência de gêmeos ao longo dos anos tem ajustamento ótimo a uma curva de regressão sinusóide e que a periodicidade dessa distribuição harmônica corresponde a determinadas estações ou a uma única. Em consequência disso, os resultados da literatura pertinente a favor ou contra a sazonalidade publicados por Edwards (1938), Timonen e Carper (1968), Erhard *et al.* (1971), Selvin e Janerich (1972), Zahalkova (1974), Czeizel (1974), Kamimura (1976), Nylander (1981), Nonaka e Miura (1987), Nonaka *et al.* (1989), Gedda *et al.* (1989), Picard *et al.* (1990), Beiguelman e Villarroel-Herrera (1992_a), Imaizumi (1992) e Gedda (1994) devem ser considerados com muita cautela.

RAZÃO DE SEXO

A razão de sexo secundária, isto é, o número de indivíduos do sexo masculino para cada 100 do sexo feminino entre os recém-nascidos, apresenta grandes diferenças nas diversas populações humanas, mas é amplamente aceito que, nos partos únicos, sempre existe um excesso de nascimentos masculinos, tendo a razão de sexo valores que variam entre 101:100 a 113:100 (Beiguelman, 1982).

Aparentemente, mesmo a razão de sexo entre os zigotos (razão de sexo primária) favorece o sexo masculino, porque nos abortos e natimortos os indivíduos do sexo masculino excedem os do sexo feminino (Ciocco, 1940; Tietze, 1948), a despeito de encontrar-se proporção maior de natimortos do sexo feminino com malformações após o 7º mês de gestação (Ciocco, 1940; Tietze, 1948; McKeown & Lowe, 1951; Tricomi *et al.*, 1960). O mesmo excesso de indivíduos do sexo masculino ocorre nos abortos induzidos (Lee & Takano, 1970). É possível que os espermatozóides com o cromossomo Y tenham uma capacidade fertilizante superior, pois, segundo Beatty (1974), 58% dos espermatozóides não possuem esse cromossomo e, ainda assim, a proporção de recém-nascidos masculinos é superior à dos femininos.

A razão de sexo depende do dia do ciclo menstrual em que ocorre a inseminação, porque é mais provável a concepção de uma criança do sexo masculino nos coitos que ocorrem antes da ovulação (Guerrero, 1970, 1974; James, 1971, 1976_b). É por isso que a razão de sexo está associada à taxa de coito, pois um aumento dessa taxa faz crescer a probabilidade de inseminação no período pré-ovulatório (James, 1971). Isso explicaria a alta razão de sexo entre as crianças concebidas nos primeiros meses de vida conjugal, quando é maior a taxa de coito, bem como entre as crianças nascidas em época

de guerras ou logo após seu término (Bernstein, 1958; Renkonen, 1964, 1970; James, 1971). O declínio da razão de sexo com a idade dos genitores ou com a duração do casamento também seria consequência da diminuição da taxa de coitos.

A maioria dos autores concorda que a razão de sexo dos gêmeos é, regra geral, significativamente menor do que a dos recém-nascidos únicos da mesma população, sendo que os trigêmeos mostram razão de sexo menor ainda do que os gêmeos (Stocks, 1952; Barr & Stevenson, 1961; Suzanne & Corbisier, 1969; Mellender-Araujo, 1973; Czeizel, 1974; James, 1975_b; Bertranpetit & Marin, 1988; Beiguelman & Villarroel-Herrera, 1992_b, entre outros). Essa afirmação parece ser contrariada apenas por Pedreira *et al.* (1959), na Bahia, e por Rola-Janicki (1974), na Polônia, onde somente os trigêmeos mostraram menor razão de sexo. Contudo, diferentemente do que foi feito no presente trabalho, todos esses autores analisaram a razão de sexo considerando o total de indivíduos do sexo masculino em relação ao total de indivíduos do sexo feminino, num universo amostral no qual a variação anual não foi investigada.

No presente trabalho, quando, do mesmo modo que os autores acima mencionados, levou-se em conta a proporção de indivíduos de cada um dos sexos no total de nascimentos gemelares e no total do grupo de controle durante o período de 1984 a 1993 (Tabela 14) não foi possível assinalar diferença significativa nos dois grupos ($\chi^2_{(1)}=1,11$; $0,20 < P < 0,30$), apesar de a razão de sexo nos gêmeos (99:100) ser numericamente inferior à observada no grupo de controle (104,5:100).

Contudo, quando nesse mesmo período se quis comparar a média anual da razão de sexo dos gêmeos ($101 \pm 20,37$) com aquela apresentada pelos recém-nascidos

de parto único ($104,6 \pm 2,99$), concluiu-se, imediatamente, que esses dois grupos não podem ser considerados idênticos quanto à razão de sexo, porque a variância nos gêmeos é significativamente superior à observada no grupo de controle. A mesma situação é notada na tabela 16, que mostra a variação mensal da razão de sexo no período entre 1984 e 1993. Nesses últimos dados, a razão de sexo média foi estimada em $101 \pm 25,75$ nos gêmeos e em $105 \pm 2,97$ nos recém-nascidos de parto único.

Em consequência da alta variabilidade anual da razão de sexo observada no presente trabalho, fica difícil aceitar, agora, que os gêmeos mostram freqüentemente excesso significativo de indivíduos do sexo feminino, porque essa tendência pode ser fortuita. Por outro lado, também existe dificuldade, no momento, em explicar a alta variabilidade anual da razão de sexo nos gêmeos. É possível que ela resulte da variação da idade materna, já que a razão de sexo mostrou estar correlacionada negativamente à idade das mães ($r = -0,82$; $t_{(4)} = -2,885$; $P < 0,05$). Mas também é possível que ela ocorra aleatoriamente, como consequência do pequeno número de gêmeos nascidos a cada ano.

James (1975_b, 1980, 1988) chegou à conclusão de que os pares monozigóticos monocoriônicos eram os responsáveis pela menor razão de sexo dos gêmeos. Segundo ele, os pares monozigóticos dicoriônicos teriam razão de sexo semelhante à dos dizigóticos e dos nascimentos únicos. No presente trabalho, os dados da tabela 15 não permitiram observar correlação significativa entre a razão de sexo dos gêmeos e a porcentagem de pares monozigóticos, mas é possível que na amostra estudada a freqüência de monozigóticos monocoriônicos tenha sido pequena.

Ao encerrar este tópico parece interessante um pequeno comentário a respeito da razão de sexo dos nascimentos únicos durante o período entre 1984 e 1993 (104,5:100), a qual foi muito semelhante à média estimada por Feitosa (1990) para a América Latina (104,6:100). De acordo com essa autora, a razão de sexo nessas populações está decrescendo desde 1977. Os dados do presente trabalho estão de acordo com os de Feitosa (1990) porque a razão de sexo aqui assinalada foi inferior à calculada por Beiguelman e Villarroel-Herrera (1992_b) a partir de dados acumulados desde 1925 (106,3:100).

IDADE DOS GENITORES

Todos os autores concordam que a idade materna é um dos fatores que influencia a incidência de gêmeos por estar positivamente correlacionada à frequência de dizigóticos. Entre as mães com menor faixa etária encontram-se as menores taxas de gêmeos dizigóticos, aumentando essa frequência progressivamente até um pico, por volta dos 35 aos 39 anos de idade, quando então, começa a decair, alcançando nível semelhante ao encontrado por volta dos 20 anos. A frequência máxima de dizigóticos em relação à idade materna chega a ser 5 a 10 vezes superior ao encontrado no início da idade reprodutiva (Shipley *et al.*, 1966; Pollard, 1969; Myrianthopoulos, 1970; Rola-Janicki, 1974; Elwood, 1978; Nylander, 1981; Azubuike, 1982; Garza-Chapa *et al.*, 1984; Chen *et al.*, 1987; Bertranpetit & Marin, 1988; Picard *et al.*, 1989; Bønnelykke, 1990; Imaizumi, 1992; Parazzini *et al.*, 1994). Assim, por exemplo, Bertranpetit & Marin (1988), analisando os nascimentos gemelares na Espanha, entre 1975 e 1979, observaram que a média de idade materna dos gêmeos discordantes quanto ao sexo era de $29,215 \pm 0,153$ anos, enquanto essa média para mães de recém-nascidos únicos foi de

27,239±0,008 anos. Bønnelykke (1990), na Dinamarca, estudando a influência da idade materna sobre a incidência de gêmeos, entre 1984 e 1985 observou que a média de idade materna em 402 mães de dizigóticos foi de 28,4±0,229 anos, enquanto para as 1.606 mães de conceitos únicos, a média de idade foi de 27,2±0,127 anos.

O aumento da taxa de dizigóticos com a idade materna não é uniforme nos grupos raciais, pois nos mongolóides, esse aumento é menor do que nos caucasóides. Os negróides apresentam maior aumento da frequência de dizigóticos com a idade materna (Chen *et al.*, 1987). Além disso, na população negróide, o pico da incidência de dizigóticos é mais precoce do que nos caucasóides. Nylander (1981) justificou esse fenômeno pelo fato de que, na Nigéria, as mulheres engravidam mais cedo do que na Escócia e, por esse motivo, é possível que o ovário atinja o pico de atividade mais precocemente.

É possível que o aumento da taxa de dizigóticos com a idade materna seja decorrente do aumento do estímulo hipofisário, conforme sugeriu Milham (1964), sendo a queda da incidência de dizigóticos a partir dos 39 anos, decorrente da exaustão dos folículos de Graaf pela aproximação do climatério (Nylander, 1981).

Os trabalhos a respeito dos monozigóticos chegam a ser contrastantes, pois, enquanto alguns autores não observaram efeito da idade materna sobre a incidência de gêmeos monozigóticos (Bulmer, 1959; Shipley *et al.*, 1966; Eriksson & Fellman, 1973; Rola-Janicki, 1974; Nylander, 1981; Bønnelykke, 1990), outros observaram que a frequência de monozigóticos aumenta com a idade materna, porém de forma menos acentuada do que os dizigóticos (Pollard, 1969; Myrianthopoulos, 1970; Krueger & Propping, 1976; Imaizumi & Inouye, 1979; Garza-Chapa *et al.*, 1984; Chen *et al.*, 1987;

Bertranpetit & Marin, 1988; Picard *et al.*, 1989; Allen & Parisi, 1990; Bønnelykke, 1990). Assim, por exemplo, Bønnelykke (1990) observou que as mães de gêmeos monozigóticos possuem média de idade ($26,7 \pm 0,280$; $n=252$) inferior à das mães de dizigóticos ($28,4 \pm 0,229$; $n=402$) e inferior até à média de idade das mães de conceptos únicos ($27,2 \pm 0,128$; $n=1606$), sendo que não foi notada associação entre idade materna e frequência de monozigóticos. Bertranpetit & Marin (1988) observaram que a idade materna entre os recém-nascidos únicos ($27,239 \pm 0,008$) é inferior à encontrada entre os gêmeos concordantes quanto ao sexo (MM= $28,264 \pm 0,144$; FF= $28,056 \pm 0,139$), sendo ambos inferiores à dos discordantes quanto ao sexo (MF= $29,215 \pm 0,153$). Esses autores observaram que a idade materna e a taxa de monozigóticos estavam positivamente correlacionadas.

Picard *et al.* (1989) estudando a população de judeus e beduínos do sudeste de Israel, entre 1974 e 1978, constataram que, para as judias, a curva da frequência de monozigóticos em relação à idade materna, assume o formato de um U invertido, aumentando a incidência de monozigóticos a partir dos 20 anos, com o pico entre 20 e 25, diminuindo, a partir dos 30 anos, para valores semelhantes aos encontrados no início da vida reprodutiva. Diferentemente, a frequência de monozigóticos aumenta gradativamente com a idade materna para a população de beduínos.

Foram propostas muitas explicações para o efeito da idade materna sobre a incidência de gêmeos, porém, aparentemente, apenas os fatores que determinam os efeitos sobre a incidência de dizigóticos podem ser mais facilmente identificados. É possível que fatores sociais, raciais e até mesmo o uso de anovulatórios orais pela

população mais jovem estejam envolvidos no efeito da idade materna sobre a incidência de monozigóticos.

Alguns autores mencionaram um aumento da taxa de gêmeos com a idade paterna, de forma semelhante à idade materna, porém com pico máximo em uma faixa etária mais elevada do que a materna, 40 a 44 anos (Pollard, 1969; Garza-Chapa, 1984; Bertranpetit & Marin, 1988, Katakai & Kowatsi, 1988). Contudo, excetuando-se Bertranpetit & Marin (1988), os outros autores concluíram que, como a idade paterna correlaciona-se fortemente com a materna, e como esta última está correlacionada à incidência de gêmeos, o efeito da idade paterna é função da idade materna. Assim, por exemplo, Pollard (1969) observou que, quando os dados eram corrigidos, por regressão, para a média da idade das mães, a variação da incidência de gêmeos com a idade paterna não foi significativa. Apenas Bertranpetit & Marin (1988) constataram que a idade paterna influencia a incidência de gêmeos monozigóticos, embora com menor intensidade do que a idade materna, enquanto nenhum efeito foi observado sobre a incidência de dizigóticos.

De forma semelhante ao que foi mencionado pelos outros autores, no presente trabalho, a média de idade das mães de gêmeos foi significativamente superior ($26,80 \pm 5,84$) à daquelas que tiveram partos únicos ($24,92 \pm 5,83$), o mesmo ocorrendo para a média de idade dos pais de gêmeos ($30,87 \pm 6,17$) com relação ao grupo controle ($28,02 \pm 5,87$). Esse fenômeno se deve à correlação significativa entre a idade materna e paterna, encontrada tanto entre os gêmeos ($r=0,61$; $t_{(\infty)}=8,489$; $P<<0,01$), quanto entre os recém-nascidos únicos ($r=0,69$; $t_{(\infty)}=15,069$; $P<<0,001$).

COMPOSIÇÃO ÉTNICA DAS MÃES

A maioria dos autores menciona grandes variações raciais quanto à incidência de gêmeos, mas existe concordância geral de que as populações negróides mostram incidência maior e as mongolóides incidência menor, sendo os valores intermediários observados nas populações caucasóides. As diferenças raciais quanto à incidência de gêmeos são devidas, principalmente, à variação da taxa de dizigóticos, sendo a proporção de monozigóticos considerada relativamente constante em muitos países, com valores em torno de 3 a 4 por mil (Bulmer, 1960; Shipley, 1966; Myrianthopoulos, 1970; Imayzumi & Inouye, 1979; Nylander, 1981; Parisi & Caperna, 1981; Azubuyke, 1982; Khoury & Erikson, 1983; Marinho, *et al.*, 1986; Akanlawon & Ejiwunmi, 1986; James, 1986; Chen *et al.*, 1987).

Milham (1964), foi o primeiro autor a estabelecer a hipótese de que a influência da idade materna, da paridade e da raça sobre a gemelaridade seria uma consequência da produção de gonadotrofinas hipofisárias que, em doses elevadas estimulariam a poliovulação e, portanto, a produção de gêmeos dizigóticos. Segundo ele, a hipófise, que é maior nos negróides do que nos caucasóides, e que aumenta com a paridade e com a idade, atingindo um peso máximo ao redor dos 40 anos, teria o seu tamanho correlacionado com a produção de gonadotrofinas.

Nylander (1981) comparou os níveis séricos desses hormônios em mães de gêmeos e de fetos únicos da população de Ibadan (Oeste da Nigéria) e de Aberdeen (Escócia). No Oeste da Nigéria são registradas as maiores incidências de gêmeos dizigóticos (44,1 por mil nascimentos), enquanto o oposto é observado em Aberdeen (8,2 por mil nascimentos). Nessas duas populações, a incidência de gêmeos

monozigóticos é praticamente a mesma, ou seja, 4,1 e 4,2 por mil nascimentos, respectivamente.

Esse autor observou que, na população negróide, as mães de gêmeos mostravam níveis mais elevados de FSH do que as mães de recém-nascidos únicos, em qualquer fase do ciclo menstrual, enquanto que mães que deram à luz dois pares de gêmeos apresentavam os maiores níveis desse hormônio. Para a população de Ibadan, os níveis plasmáticos de LH não diferiram nesses três grupos de mães. Na população de Aberdeen, Nylander (1981) não constatou associação entre a taxa de FSH e a tendência à gemelaridade. Quando as mães de gêmeos e de fetos únicos de Ibadan foram comparadas às de Aberdeen, Nylander (1981) encontrou valores muito maiores de FSH entre as negróides do que entre as caucasóides.

Assim, levando-se em consideração a maior incidência de dizigóticos entre as negróides, os valores superiores de FSH das mães de gêmeos do que das de fetos únicos e os níveis superiores desse hormônio nas mulheres negróides, chegou-se à conclusão de que as concentrações séricas mais elevadas de FSH estão associadas à tendência à gemelaridade. O encontro de frequências maiores de gêmeos entre as mulheres que recebiam FSH exógeno para indução da ovulação corrobora essa afirmação (Nylander, 1981).

No Brasil, Beiguelman e Villarroel-Herrera (1993), estudando os nascimentos de gêmeos na Maternidade de Campinas, observaram que entre 1925 e 1984 havia uma correlação significativa entre a incidência de gêmeos e a proporção de mães negróides. Visto que no período entre 1925 e 1965 a idade média materna praticamente não variou e levando em conta que o número médio de filhos decresceu pouco nesse

período, esses autores atribuíram a queda da incidência de gêmeos, sobretudo à redução da proporção de parturientes negróides. Contudo, após 1965, é muito mais provável que o uso de anticoncepcionais orais, que determinaram a redução do número médio de filhos, tenha sido o maior responsável pela queda da incidência de gêmeos. Os anticoncepcionais orais, ao diminuir a paridade, reduzem a fecundidade das mulheres, e anulam, portanto a vantagem seletiva das mulheres mais fecundas, negróides ou não.

Os dados do presente trabalho não acusaram diferença significativa entre as mães de gêmeos e as do grupo controle quanto à proporção de negróides e caucasóides (Tabela 19), podendo-se estimar que, em Campinas, no período de 1984 a 1993, 82,6% das parturientes foram caucasóides.

Segundo Beiguelman & Villarroel-Herrera (1993), entre 1980 e 1984, a proporção de parturientes negróides na Maternidade de Campinas foi de 7,8%, bem inferior aos 17,4% encontrados no presente trabalho. Contudo, apesar do aumento de gestantes negróides na Maternidade de Campinas nessa última década, não se constatou elevação da taxa de gêmeos, nem diferença significativa entre as mães de gêmeos e o grupo de controle no concernente à proporção de parturientes negróides. Isso fala a favor de que o planejamento familiar está suprimindo a maior fecundidade das mulheres negróides, o que diminui a incidência de gêmeos dizigóticos entre elas.

CIDADE DE RESIDÊNCIA DAS MÃES

Vários autores relataram incidência maior de gêmeos em áreas rurais do que em áreas urbanas (Komai & Fukuoka, 1936; Eriksson & Fellman, 1967; Rola-Janicki, 1974; Goswami & Wagh, 1975). Por outro lado, alguns autores não obtiveram as mesmas evidências, como é o caso de Garza-Chapa *et al.* (1984), que estudaram uma amostra da população mexicana entre 1977 e 1978, e de Olsen & Knudsen (1986) que analisaram uma amostra da população da Dinamarca entre 1978 e 1982.

Eriksson & Fellman (1973) sugere que as menores incidências de gêmeos nas áreas urbanas podem ser um efeito do aumento da industrialização, levando a um maior sedentarismo e, conseqüentemente, detrimento da capacidade física, aumentando a incidência de perda fetal de um dos gêmeos ou de abortamento de ambos. Para Goswami & Wagh (1975) a maior incidência de gêmeos em áreas rurais da Índia se deve à maior paridade dessas mulheres. Parisi & Caperna (1981) acreditam que os menores índices de gêmeos em áreas urbanas são devidos à maior tensão psico-social dessas regiões, afetando, de formas variadas, os mecanismos de reprodução humana.

No concernente à cidade de residência, não foi possível assinalar, no presente trabalho, diferença significativa entre as mães de gêmeos e aquelas que deram à luz recém-nascidos únicos, conforme se constata na Tabela 20, pois 88,9% das primeiras e 88,6% das segundas residem em Campinas ou Sumaré, sendo que as restantes residem nas imediações de Campinas. Assim, não foi possível detectar a existência de algum fator do ambiente que pudesse atuar na população de uma determinada região e que predispucesse à gemelaridade.

CATEGORIA DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

Myriananthopoulos (1970), nos Estados Unidos, avaliou a incidência de gêmeos de acordo com a classe sócio-econômica das gestantes e observou, tanto na população negróide quanto na caucasóide, maior incidência de gêmeos nas classes sociais mais privilegiadas. Esse aumento foi constatado tanto no total de gêmeos, quanto nos dizigóticos.

Contrariamente, Smith (1974), na Escócia, notou que a incidência de gêmeos era maior entre as mulheres pertencentes a classes sociais menos favorecidas. Contudo, esse autor justificou esse fenômeno em função do maior número de gravidezes que essas mulheres apresentavam, de forma que, quando a paridade era levada em consideração, a classe social passava a não ter mais associação com a gemelaridade.

Campbell *et al.* (1974) estudando as mães de gêmeos em comparação àquelas que tiveram parto único em todos os nascimentos de uma maternidade de Aberdeen (Escócia), no período de 1950 a 1969, não observou qualquer correlação entre classe social e incidência de gêmeos, inclusive quando esses autores levavam em consideração a idade e a paridade das mães de gêmeos e de nascimentos únicos.

Nylander (1981), estudando a frequência de gêmeos em relação à classe social das gestantes, encontrou incidência maior de dizigóticos nas classes sociais menos privilegiadas, na população de Ibadan (Nigéria), mas não observou esse mesmo fenômeno na população de Aberdeen (Escócia).

Murphy & Botting (1989) analisaram a frequência de partos gemelares com relação à classe social na Inglaterra, País de Gales e Escócia no período compreendido entre 1974 e 1985. Esses autores não puderam observar associação entre classe social e gemelaridade, concluindo, por isso, que os fatores determinantes da gemelaridade atuam igualmente em todos os níveis sociais.

Como se vê, a tentativa de associação entre classe social e gemelaridade baseia-se nas diferenças de hábitos, alimentação e estilo de vida das diferentes camadas sócio-econômicas, as quais poderiam afetar a fecundidade das mulheres. Porém, essa relação, se existente, ainda não está bem caracterizada (Parazzini *et al.*, 1994).

Os dados do presente trabalho estão de acordo com os achados de Campbell *et al.* (1974), com Nylander (1981) para a população da Escócia e com Murphy & Botting (1989), uma vez que, não foi encontrada diferença significativa entre as gestantes de gêmeos e as do grupo controle quanto às diversas categorias de internação (Tabela 21).

É importante ressaltar que a categoria de internação permite uma avaliação indireta e superficial da classe social, uma vez que, atualmente, mesmo a população de classes sociais mais elevadas utilizam os serviços médicos oferecidos pelos convênios. Por outro lado, parte dos indivíduos de classes sociais menos favorecidas pertence ao grupo de conveniados, recebendo essa assistência, inclusive, por intermédio do empregador.

ESTADO CIVIL DAS PARTURIENTES

Eriksson e Forsius (1964), estudando uma amostra da população finlandesa, encontraram incidência mais elevada de gêmeos entre as mulheres solteiras, sendo que essa incidência foi ainda mais evidente no grupo etário entre 35 e 39 anos.

Posteriormente, Eriksson e Fellman (1967), revisando o trabalho anterior e ampliando a amostra para os anos de 1953 a 1964, confirmaram a incidência maior de gêmeos entre os nascimentos “ilegítimos”, ou fruto de relacionamentos nos quais os genitores não viviam maritalmente. Esses autores acreditaram que esse fenômeno pudesse ser explicado pelo fato de as mães de gêmeos serem mais fecundas e possuírem frequência menor de ciclos anovulatórios, juntamente com uma tendência maior à poliovulação.

Segundo Eriksson e Fellman (1967), as gestantes solteiras possuem menor média de idade, são, geralmente primigrávidas e apresentam taxa de aborto maior que as casadas. Além disso, as condições sócio-econômicas e nutricionais tendem a ser melhor entre as casadas. Portanto, o encontro de frequência maior de gêmeos entre as solteiras parece paradoxal. Contudo, levando-se em consideração que, na Finlândia, as mulheres da zona rural, com condições de vida mais saudáveis, apresentam incidência maior de gêmeos, esses autores inferiram que, possivelmente, as solteiras possuem melhor estado físico do que as casadas para levar a termo uma gestação gemelar. Além disso, eles sugerem uma probabilidade menor de isoimunização da gestante contra o parceiro, mais comum entre as casadas, colaborando para o aumento de gêmeos entre as solteiras.

Myrianthopoulos (1970), nos Estados Unidos, também encontrou uma incidência maior de gêmeos entre as gestantes solteiras, tanto caucasóides quanto negróides, evidenciando, inclusive, uma incidência maior à custa de dizigóticos.

Bulmer (1970) observou maior frequência de gêmeos entre os partos ocorridos nos primeiros três meses de casamento e, da mesma forma que Eriksson & Fellman (1967), esse autor justificou esse aumento pela fecundidade maior dessas mulheres, que acabam engravidando mais precocemente, antes mesmo do matrimônio, com probabilidade mais elevada de gerarem gêmeos.

Nylander (1981) em uma amostra da população de Aberdeen, também notou uma taxa mais elevada de gestações múltiplas entre as mulheres que não viviam maritalmente com os pais das crianças, mesmo levando em consideração a idade materna e a paridade.

Murphy e Seagrott (1992) observaram na Escócia, Inglaterra e País de Gales, que, apesar de a incidência de dizigóticos ser maior em gestantes solteiras em todas idades, excetuando-se no grupo etário muito baixo, houve incidência crescente de gêmeos entre as mulheres casadas, sobretudo em 1989. Esse aumento começou a ser evidente a partir de 1970, graças às técnicas de fertilização assistida, culminando na segunda metade dos anos 80, com a fertilização *in vitro*.

Os dados do presente trabalho mostraram que, ao serem classificados segundo o estado marital, isto é, vivendo maritalmente (casadas e amasiadas) ou não (solteiras, desquitadas e viúvas) não foi possível encontrar uma diferença significativa entre as mães de gêmeos e as de parto único, quanto às proporções nessas classes

(Tabela 22). É curioso notar, entretanto, que, ao serem classificadas como casadas legalmente, amasiadas, solteiras, desquitadas e viúvas, as mães de gêmeos mostraram um excesso significativo de casadas em comparação com as de nascimentos únicos (Tabela 22).

Tendo em mente que os dados da ficha de internação são preenchidos com a informação da gestante ou do(a) acompanhante, é possível que as gestantes solteiras tenham informado estado civil diferente do que possuem. Entretanto, não há razão para supor que isso tenha ocorrido preferencialmente entre as mães de gêmeos ou, em oposição, entre as mães do grupo controle.

OCORRÊNCIA DE TRABALHO DE PARTO

Segundo MacLennan (1994), muitas grávidas de gêmeos entram em trabalho de parto espontaneamente, porém, a indução do trabalho de parto pode ser necessária, sobretudo na presença de complicações maternas e/ou fetais. De acordo com esse autor, a indução do trabalho de parto em gravidezes múltiplas deve ser realizada com maior precaução devido à hiper-distensão da parede uterina e à possibilidade de insuficiência placentária.

Não encontramos referências acerca da ocorrência de trabalho de parto em gravidezes de gêmeos comparativamente à de fetos únicos. A maior parte das referências diz respeito ao trabalho de parto em gravidezes gemelares, considerando o aspecto da prematuridade, o qual é discutido em outro tópico. Assim, por exemplo, Anderson (1956) relatou que 77,2% das gestantes de gêmeos entraram em trabalho de parto prematuro espontaneamente. De qualquer forma, no presente trabalho foi possível

observar que não houve diferença significativa entre as parturientes de gêmeos e as de fetos únicos, quanto à ocorrência de trabalho de parto, conforme se pode constatar na tabela 23.

TIPO DE PARTO

Não parece existir um consenso acerca do melhor tipo de parto em gravidezes gemelares. Papiernik *et al.* (1985) encontraram 40% de partos cesáreos em uma amostra de gravidezes gemelares em Paris. Olofsson & Rydhström (1985), na Suécia observaram uma frequência de parto cesáreo em mães de gêmeos de 24,2%, no período entre 1973 e 1982, enquanto Pachi *et al.* (1994), na Itália relataram uma frequência de cesáreas em gestações de gêmeos igual a 72%. Já Cannatelli *et al.* (1994), estudando uma amostra de 76 gêmeos, também na Itália, encontraram uma taxa de cesarianas de 36,8%.

Nas gravidezes gemelares que chegam a termo, a escolha da via de nascimento deve levar em consideração a apresentação fetal, de modo que, quando o primeiro gêmeo estiver em apresentação cefálica, o parto normal deve ser programado (Olofsson & Rydhström, 1985). Pachi *et al.* (1994) também concordam que, nas gravidezes que vão a termo, a apresentação fetal é fundamental para a decisão da via de nascimento. Contudo, esses autores observam que, levando-se em consideração a prematuridade, o parto cesáreo é uma excelente opção, pois permite melhor programação da equipe pediátrica que irá cuidar dos recém-nascidos.

Assim, a cesárea está indicada em gravidezes gemelares abaixo de 36 semanas, ou naquelas em que foi detectado retardamento de crescimento intra-uterino, a

fim de evitar o estresse fetal do parto vaginal (Taylor, 1976; Cetrulo *et al.*, 1980, Olofsson & Rydhström, 1985). Blickstein (1991) mencionou que 86,9% dos obstetras não consideram a discordância de peso entre os gêmeos, detectada durante a gestação, como uma indicação de cesariana.

MacLennan (1994) sugere que a escolha do tipo de parto deve ser feita individualmente, considerando-se o número de fetos, a idade gestacional, presença de complicações maternas e/ou fetais, experiência do obstetra, anestesista e recursos do serviço de neonatologia.

Os achados do presente trabalho se assemelham ao relatado pela maioria dos autores, no concernente à observação de uma frequência significativamente mais alta de cesáreas entre as mães dos gêmeos (60,4%), em comparação ao grupo controle (47,4%), conforme se constatou na tabela 24. Aqui, porém, é interessante ressaltar que essa alta frequência de cesarianas ocorreu apesar de a maioria das gestantes (81,3%) ter entrado em trabalho de parto. Em um hospital universitário de Curitiba, Pilotto, Magna & Beiguelman (1993), analisando 1045 nascimentos de fetos únicos, cujas parturientes não apresentavam doenças crônicas do tipo *diabetes mellitus* e hipertensão arterial, encontraram uma frequência de cesarianas de 28,4%. Em outros países, como nos Estados Unidos, por exemplo, a frequência de cesárias é estimada em apenas 20% (Rezende, 1988).

Devido ao pequeno número de trigêmeos, a análise do tipo de parto fica prejudicada, mas cabe salientar que Knitza *et al.* (1993) recomendam a realização da cesariana em gravidezes múltiplas após 32 semanas de gestação, devido ao aumento da incidência de complicações maternas e/ou fetais. Entre as complicações mais comuns

figuram, ruptura de membranas, retardamento de crescimento intra-uterino, trabalho de parto prematuro e pré-eclâmpsia, entre outros.

IDADE GESTACIONAL

As gestações múltiplas apresentam duração inferior à de conceptos únicos, porque, quanto maior o número de fetos na cavidade uterina, menor o tempo de duração da gravidez (Benirschke & Kim, 1973; Rush *et al.*, 1976; Gedda *et al.*, 1981; Grothe & Rüttgers, 1985; Papiernik *et al.*, 1985; Buckler & Buckler, 1987; Bleker *et al.*, 1988; Luke *et al.*, 1991; Knitza *et al.*, 1993; Keith, 1974; MacLennan, 1994, entre outros).

O parto prematuro, em gravidezes múltiplas, pode ser atribuído ao rápido crescimento e à excessiva distensão da musculatura uterina, não sendo, pois, um fenômeno patológico e sim mecânico (Benirschke & Kim, 1973). Além disso, a maior movimentação fetal e a produção fetal de proteínas com efeito semelhante à ocitocina devem participar no mecanismo determinante da prematuridade (Gedda *et al.*, 1981). Contudo, os gêmeos não são apenas prematuros, eles são também pequenos para a idade gestacional (Grothe & Rüttgers, 1985; Papiernik *et al.*, 1985; Luke *et al.*, 1991). A partir da 35ª semana de gestação, a curva de crescimento dos fetos em gravidezes gemelares corresponde ao percentil 25 da curva de crescimento de fetos únicos (Grothe & Rüttgers, 1985).

Segundo Bleker *et al.* (1988), o retardamento do crescimento intra-uterino em gravidezes múltiplas ocorre a partir da 30ª semana de gestação e é causado por um congestionamento placentário ou uma concorrência precoce por espaço entre o feto e a placenta durante a formação desta e que deve limitar primariamente o

crescimento da placenta e secundariamente o do feto. Outros autores que, também observaram a ocorrência de retardamento de crescimento intra-uterino em gravidezes de gêmeos, assinalaram o início desse retardamento a partir da 27^a ou 28^a semana de gestação (Naeye *et al.*, 1966).

Powers (1973), analisando os dados de McKeown e Record (1952), calculou, para as gravidezes gemelares, uma média de idade gestacional igual a $261,6 \pm 20,8$ dias e para gestações de feto único $280,5 \pm 15,7$ dias. Bonneliyykke *et al.* (1987), baseando-se nesses dados, calcularam uma diferença média de idade gestacional de 20 dias entre gestações de gêmeos e de conceptos únicos. O mesmo pôde ser observado no presente trabalho, pois essa diferença foi calculada em 3 semanas, ou 21 dias, após todos os valores sofrerem transformação logarítmica.

As tabelas 25 e 26 permitem observar que a frequência de prematuridade foi elevada nos nascimentos gemelares (44,9%) e que esse fenômeno ocorreu em 9,4% dos recém-nascidos únicos. Esses dados são muito semelhantes aos mencionados na literatura específica (Rush *et al.*, 1976; Keith, 1994).

Em discordância com os dados da literatura pertinente, que assinalou raros casos de pós-maturidade nos gêmeos (Buckler & Buckler, 1987), no presente trabalho, foram registrados 13 pares de gêmeos (2,5%) nascidos após a 41^a semana de gestação (pós-termo), sendo que esse fato ocorreu em 107 (9,5%) das gestações de conceptos únicos. Não há razão para supor que erros de informação sobre a data da última menstruação tenham ocorrido preferencialmente em gravidezes múltiplas ou de fetos únicos.

As medidas sugeridas para diminuir a frequência da prematuridade entre os gêmeos são as mesmas mencionadas nos tópicos sobre natimortalidade e mortalidade neonatal precoce.

PARIDADE

Da mesma forma que para a idade materna, todos os autores estão de acordo que a frequência de gêmeos aumenta com a paridade, ou seja com o número de partos anteriores cujos conceptos apresentaram mais de 500g (Bulmer, 1959; Shipley *et al.*, 1967; Rola-Janicki, 1974; Krueger & Propping, 1976; Elwood, 1978; Nylander, 1981; Garza-Chapa *et al.*, 1984; Chen *et al.*, 1987; Bertranpetit & Marin, 1988; Picard *et al.*, 1989; Allen & Parisi, 1990; Imaizumi, 1992). Apenas Bønnelykke (1990) não identificou correlação significativa entre a taxa de gêmeos e a paridade na população da Dinamarca, mas, esse fenômeno foi atribuído ao pequeno número médio de filhos e ao efetivo controle de natalidade, nesse país, inclusive com a possibilidade de interrupção da gravidez.

A maioria dos autores observou correlação positiva entre a paridade e a incidência de dizigóticos, sendo que a frequência desses gêmeos aumenta com a paridade em qualquer idade materna (Bulmer, 1959; Shipley *et al.*, 1967; Rola-Janicki, 1974; Krueger & Propping, 1976; Elwood, 1978; Nylander, 1981; Garza-Chapa *et al.*, 1984; Chen *et al.*, 1987; Bertranpetit & Marin, 1988; Picard *et al.*, 1989; Allen & Parisi, 1990; Imaizumi, 1992).

Por outro lado, da mesma forma que para a idade materna, apenas alguns autores correlacionaram a paridade à incidência de gêmeos monozigóticos (Bulmer,

1959; Elwood, 1978; Garza-Chapa *et al.*, 1984; Bertranpetit & Marin, 1988; Picard *et al.*, 1989). Assim, por exemplo, Bertranpetit & Marin (1988) observaram que a ordem de nascimento é o fator mais importante que interfere na frequência de monozigóticos, seguido pela idade materna. O contrário foi observado por esses autores para os gêmeos dizigóticos.

Picard *et al.* (1989) observaram que o aumento de dizigóticos com a paridade ocorre apenas entre os judeus do sudeste de Israel, mas não na população de beduínos, enquanto a incidência de monozigóticos está diretamente associada a paridade apenas nessa última população.

Uma vez que tanto a paridade quanto a idade materna influenciam a incidência de gêmeos, e considerando-se que mulheres com maior número de filhos tendem a ter idade mais avançada, poder-se-ia concluir que o aumento da frequência de gêmeos com o avanço da idade materna seria meramente um reflexo da paridade, ou vice-versa, e que, portanto, apenas um dos fatores influenciaria a taxa de gêmeos. Contudo, os efeitos da paridade e da idade materna sobre a incidência de gêmeos são independentes e seus efeitos não são aditivos, uma vez que a incidência de gêmeos em mulheres com idade avançada e alta paridade não excede a incidência de gêmeos em que apenas a idade materna é elevada (Bulmer, 1959; Shipley *et al.*, 1967; Rola-Janicki, 1974; Krueger & Propping, 1976; Elwood, 1978; Nylander, 1981; Garza-Chapa *et al.*, 1984; Chen *et al.*, 1987; Bertranpetit & Marin, 1988; Picard *et al.*, 1989; Allen & Parisi, 1990; Imaizumi, 1992).

No presente trabalho foi possível observar que a paridade das mães de gêmeos foi significativamente maior que a das mães do grupo controle (Tabela 27).

Assim, entre 1984 e 1993, enquanto o número médio de filhos de genitoras de gêmeos foi 2,40 filhos, esse valor foi de 1,94 entre mães de fetos únicos, o que está em concordância com os dados da literatura.

ABORTAMENTO ESPONTÂNEO

Ao rever a literatura pertinente, a autora encontrou apenas um trabalho sobre a taxa de abortamentos espontâneos, obtida a partir dos antecedentes gestacionais das mães que geraram gêmeos (Hémon, Berger & Lazar, 1979). Nesse trabalho os autores não encontraram diferença significativa entre a frequência de abortamentos espontâneos de mães de gêmeos dizigóticos em comparação com a de mães de recém-nascidos únicos. Também não foi observada diferença significativa entre a frequência de abortamentos espontâneos de mães de conceptos únicos, comparativamente à taxa de perdas fetais de mães também de conceptos únicos mas que apresentaram antecedentes de gêmeos dizigóticos na família.

Em vista disso, os resultados do presente trabalho revestem-se de maior importância, pois foi possível observar que a frequência de abortamentos prévios foi maior entre as mães de gêmeos do que entre as mães de conceptos únicos (Tabela 28). Contudo, quando o número de abortos foi tomado em relação à paridade, não houve diferença entre as mães de gêmeos (15,4%) e o grupo controle (15,9%). Esse fenômeno sugere que o maior número de abortamentos espontâneos anteriores entre as mães de gêmeos se deve à maior fecundidade dessas mulheres e, conseqüentemente, a maior número de partos e de perdas fetais.

NATIMORTALIDADE

A natimortalidade e a mortalidade perinatal e neonatal são claramente definidas. De fato, são considerados natimortos os conceitos com peso superior a 500g ou com mais de 22 semanas completas de gestação e que, ao nascimento não apresentam qualquer sinal vital, batimento do cordão umbilical ou movimentação da musculatura voluntária (Belitzki *et al.*, 1978). Óbitos perinatais são aqueles ocorridos no período compreendido entre a 24^a semana de gestação e uma semana após o nascimento, enquanto que a mortalidade neonatal refere-se às primeiras quatro semanas após o nascimento. A mortalidade neonatal pode, por sua vez, ser classificada em dois períodos, a mortalidade neonatal precoce, ocorrida entre os primeiros sete dias de vida e a tardia, do 7^o até o 28^o dia após o parto (Papiernik *et al.*, 1985; Doherty, 1988; Chen *et al.*, 1992). Apesar de essas definições serem bem objetivas, muitos autores utilizam os termos mortalidade perinatal e neonatal como se fossem equivalentes, ou não especificam se o óbito ocorreu antes ou após o nascimento (Myrianthopoulos, 1970).

Por serem as gravidezes gemelares consideradas de alto risco materno e fetal, e por ser a mortalidade perinatal um excelente indicador das condições de saúde, dos cuidados pré-natais e dos avanços na obstetrícia e na neonatologia, a investigação da morbi/mortalidade em gravidezes múltiplas é um tema fundamental a ser discutido (Chaurasia, 1980).

A maioria dos autores assinalou que a frequência de natimortalidade e de mortalidade perinatal assume valores entre duas até oito vezes superior em gêmeos do que em recém-nascidos únicos (Barr & Stevenson, 1961; Osbourne & Patel, 1985; Papiernik *et al.*, 1985; Doherty, 1987, 1988; Lumme & Saarikoski, 1988; Kiely, 1991;

Fraser *et al.*, 1991; Chen *et al.*, 1992; Keith, 1994, entre outros). Evidentemente, as taxas de natimortalidade e de mortalidade perinatal assinaladas dependem muito da época e dos países em que foram observadas.

Atualmente, as causas de natimortalidade de origem materna mais comuns são *diabetes mellitus*, pré-eclâmpsia e isoimunização (Lumme & Saarikoski, 1988), mas elas tendem a ser cada vez menos freqüentes, em decorrência dos avanços terapêuticos, sobretudo no campo da obstetrícia. Em contraste, a natimortalidade de origem fetal possui etiologia mais ampla e de difícil controle, uma vez que, a prematuridade extrema, mais comum entre os gêmeos do que entre os recém-nascidos únicos, e com ela o baixo peso e suas conseqüências, parece ser a principal causa de mortalidade perinatal. A anóxia aguda e crônica, a inserção velamentosa do cordão umbilical, o infarto placentário e a transfusão feto-fetal, são causas importantes e freqüentes, pois respondem por cerca de 50% da natimortalidade dos gêmeos (Anderson, 1956; Barr & Stevenson, 1961; Grothe & Rüttgers, 1985; Papiernik *et al.*, 1985; Osbourne & Patel, 1985; Doherty, 1987, 1988; Lumme & Saarikoski, 1988).

Doherty (1988), analisando a mortalidade perinatal na Austrália, de 1973 a 1980 encontrou, nos gêmeos, uma freqüência de malformações como causa de óbito perinatal igual a 6,56 por mil nascimentos, praticamente o dobro da registrada nos recém-nascidos únicos (3,49 por mil nascimentos). Chen *et al.* (1992) em Taiwan, observou em 1468 gêmeos, morte perinatal por anomalia congênita em 31 conceptos (21,1:1.000), enquanto em 4.573 recém-nascidos únicos, as malformações foram responsáveis por 27 óbitos perinatais (5,9:1.000). As malformações mais freqüentemente mencionadas são defeitos de fusão do tubo-neural, fendas lábio-palatinas, cardiopatias congênitas, síndrome de Down, genitália ambígua e teratópagos (Chen *et al.*, 1992).

As anomalias congênitas são mais freqüentes entre os gêmeos monozigóticos (Myriantopoulos, 1970; Papiernik *et al.*, 1985; Chen *et al.*, 1992). Assim, por exemplo, Chen *et al.* (1992), encontraram 72 dentre 964 gêmeos monozigóticos com malformações (74,7:1.000) enquanto que isso aconteceu em 7 entre 504 gêmeos dizigóticos (13,9:1.000) e em apenas 34 dentre 4573 recém-nascidos únicos (7,4:1.000).

A alta taxa de mortalidade dos gêmeos monozigóticos em relação aos dizigóticos, que pode chegar a ser semelhante a 5:1, deve-se à prematuridade, ao menor peso e às próprias condições intra-uterinas dos primeiros (Barr & Stevenson, 1961; Myriantopoulos, 1970; Doherty, 1978; Rydhström, 1990; Chen *et al.*, 1992). Segundo Chen *et al.* (1992), os gêmeos monozigóticos possuem um ambiente uterino menos favorável, sobretudo se forem monocoriônicos, o que determina seu menor peso e maior risco de óbito. Barr & Stevenson (1961) mencionaram que, além de fatores do ambiente uterino, a existência de genes que determinam a morte fetal ocorreriam, evidentemente, com maior freqüência em ambos os gêmeos monozigóticos do que nos dois componentes dos pares dizigóticos e que a própria monozigiosidade deve determinar um risco maior de óbito por fatores ainda não definidos.

Analisando a natimortalidade e a mortalidade perinatal com relação ao sexo dos gêmeos, o sexo masculino parece sofrer uma seleção maior do que o feminino (Barr & Stevenson, 1961; Myriantopoulos, 1970; Doherty, 1988).

Barr & Stevenson (1961) observaram um excesso de perda fetal entre os gêmeos do sexo masculino pertencentes aos pares concordantes quanto a esse sexo.

Comparando os pares concordantes e discordantes quanto ao sexo, esses autores não notaram diferença significativa quando apenas um dos gêmeos morre. Contudo, quando o óbito ocorre em ambos os componentes do par o excesso de perda fetal se dá às custas dos pares concordantes quanto ao sexo.

Myrianthopoulos (1970) assinalou que a mortalidade entre os pares femininos era numericamente superior aos pares discordantes quanto ao sexo, porém, sem atingir significância estatística. O oposto ocorreu com o sexo masculino, pois a proporção de óbitos foi maior nos pares em que ambos pertenciam ao sexo masculino do que nos pares discordantes quanto ao sexo. Portanto, nos dados de Myrianthopoulos (1970), a natimortalidade é maior nos gêmeos do sexo masculino, sendo que os pares concordantes quanto a esse sexo possuem risco maior de óbito fetal do que os pares concordantes quanto ao sexo feminino. Os pares discordantes quanto ao sexo possuem frequência menor de natimortalidade.

Diferentemente do que ocorre com os recém-nascidos únicos, Doherty (1988) observou diminuição da mortalidade perinatal em gêmeos concordantes quanto ao sexo com o avanço da idade materna, excetuando-se a faixa etária dos 25 aos 29 anos, onde são encontrados os maiores índices (3 a 4,6 por mil nascimentos). Aos 40 anos de idade, esse risco é próximo a um por mil nascimentos. É provável que essa diminuição da mortalidade se deva à redução da proporção de monozigóticos com o aumento da idade materna.

Chaurasia (1980), analisando a mortalidade perinatal em seis países de nível socio-econômico semelhante, observou que, com exceção da Hungria, a

mortalidade perinatal é maior em múltiparas. Contrariamente, Rydhström (1990) constatou mortalidade perinatal três vezes superior entre primigestas.

A maioria dos autores é unânime em que a mortalidade perinatal está intimamente correlacionada com a prematuridade e com o peso ao nascimento, sendo que, entre a 37ª e a 41ª semana de gestação, e em recém-nascidos com peso acima de 2.000 g, encontram-se as menores freqüências de mortalidade perinatal em gêmeos (Anderson, 1956; Chaurasia, 1980; Puissant & Leroy, 1972; Grothe & Rüttgers, 1985; Meehan *et al.*, 1988; Fraser *et al.*, 1991).

A investigação da natimortalidade nos nascimentos gemelares entre 1984 e 1993 permitiu constatar que a taxa de óbito fetal foi, praticamente, o dobro da encontrada no grupo controle (Tabela 31). Tanto entre os natimortos gemelares quanto entre os recém-nascidos únicos, não foi possível observar diferença sexual significativa, pois, entre os gêmeos do sexo masculino, a natimortalidade foi de $14,49 \pm 4,34$ por mil e entre os do sexo feminino essa taxa foi de $16,95 \pm 4,66$ por mil, sendo esses valores para os recém-nascidos únicos $7,97 \pm 0,43$ por mil e $7,65 \pm 0,42$ por mil, respectivamente. Como se vê, os dados do presente trabalho contrariam outros mencionados anteriormente, pois mostram que a proporção de natimortos do sexo masculino não excedeu a do feminino nos gêmeos, nem no grupo controle.

Se na tabela 31, tomarmos por base as taxas de natimortalidade dos recém-nascidos únicos em 1984 e 1993 poderemos estimar em cerca de 60%, a redução da natimortalidade entre os recém-nascidos únicos. A diminuição da natimortalidade e da mortalidade perinatal ao longo dos anos também foi observada por outros autores, que

atribuíram esse fenômeno à melhoria das condições de saúde, com a utilização de ultrassonografia para diagnóstico precoce de gestações múltiplas e cuidados pré-natais com a finalidade de reduzir a prematuridade e o baixo peso extremos (Osbourne & Patel, 1985; Papiernik *et al.*, 1985).

Visto que a maioria dos casos de natimortalidade ocorre antes de iniciado o trabalho de parto e, levando-se em consideração que, acima da 39ª semana de gestação os gêmeos começam a apresentar retardamento de crescimento intra-uterino, vários autores como, Papiernik *et al.* (1985), por exemplo, preconizam a indução do parto ou a realização de cesária para o término da gravidez antes da 39ª semana. Essa medida parece estar indicada sobretudo para as primíparas, uma vez que, segundo Puissant & Leroy (1982) a natimortalidade entre as múltiparas é mais comum quando as gestantes não se submeteram ao acompanhamento pré-natal. Além disso, as principais causas de morte intra-útero, tais como, transfusão feto-fetal, retardamento de crescimento intra-uterino e pré-eclâmpsia são menos freqüentes entre as múltiparas.

MORTALIDADE NEONATAL

Da mesma forma que a natimortalidade, a mortalidade neonatal precoce (ocorrida nos primeiros 7 dias de vida) incide mais freqüentemente nos gêmeos do que nos recém-nascidos únicos (Barr & Stevenson, 1961; Myrianthopoulos, 1970; Osbourne & Patel, 1985; Papiernik *et al.*, 1985; Doherty, 1987, 1988; Lumme & Saarikoski, 1988; Kiely, 1991; Fraser *et al.*, 1991; Chen *et al.*, 1992; Keith, 1994). Assim, por exemplo, Doherty (1988), na Austrália, observou que a mortalidade neonatal em gêmeos foi 6,5 vezes superior à encontrada entre os recém-nascidos únicos.

Dentre os gêmeos que vão à óbito no período neonatal (0 a 28 dias de vida), a maioria falece na primeira semana (óbito neonatal precoce), sendo que o período mais crítico ocorre nas primeiras 24 horas de vida (Barr & Stevenson, 1961; Doherty, 1988).

Os fatores determinantes do óbito neonatal precoce são os mesmos da natimortalidade, porém, somam-se a eles as complicações pós-natais decorrentes da prematuridade, que é a principal causa de óbito na primeira semana de vida (Barr & Stevenson, 1961; Myrianthopoulos, 1970; Puissant & Leroy, 1982; Grothe & Rüttgers, 1985; Osbourne & Patel, 1985; Papiernik *et al.*, 1985; Doherty, 1988; Lumme & Saarikoski, 1988; Meehan *et al.*, 1988; Keith, 1994). A maioria das complicações neonatais que podem comprometer a vida dos recém-nascidos é consequência da prematuridade extrema, a qual é responsável pela síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido ou pela formação da membrana hialina devido à imaturidade pulmonar, pelo risco de lesão cerebral por hemorragia intra-craniana, além de haver frequência maior de hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e anemia (Barr & Stevenson, 1961; Myrianthopoulos, 1970; Puissant & Leroy, 1982; Osbourne & Patel, 1985; Fraser *et al.*, 1991). É por essa razão que, nos gêmeos, a mortalidade neonatal precoce é maior do que a natimortalidade (Anderson, 1956; Myrianthopoulos, 1970).

A exemplo do que ocorre entre os natimortos, a asfixia aguda e crônica e as malformações constituem causa importante de óbito neonatal. Conforme foi referido no tópico anterior, as malformações foram responsáveis pelo dobro de mortalidade perinatal em gêmeos, em comparação com os conceitos únicos (Doherty, 1988). Lumme & Saarikoski (1988), em uma amostra de 1.120 gêmeos nascidos na Finlândia entre 1964 e 1985, encontraram 79 (70,5:1.000) óbitos neonatais, sendo que as malformações foram

responsáveis por 5 neomortos (6,3%), enquanto o trauma obstétrico ocorreu em 1 único caso (1,3%). O restante dos óbitos neonatais foram decorrentes das complicações da prematuridade. Chen *et al.* (1992) encontraram em 1.468 gêmeos, anomalias congênitas como causa de óbito perinatal em 31 conceitos (21,1:1.000) enquanto esse fenômeno ocorreu em 27 dos 4.573 recém-nascidos únicos (5,9:1.000).

Alguns autores sugerem que o fator de risco mais importante para os gêmeos é o baixo peso decorrente da prematuridade e do retardamento de crescimento intra-uterino. Papiernik *et al.* (1985) mencionaram que cerca de 10% dos gêmeos com menos de 1.500g falecem. Grothe & Rüttgers (1985) observaram que 79% dos óbitos perinatais ocorreram em gêmeos que apresentaram, ao nascimento, peso inferior a 1.000g, reduzindo-se essa taxa para 42% quando o peso ao nascimento se encontrava entre 1.000 e 1.500g, e baixando para 2% para aqueles com peso superior a 2.500g. Por outro lado, gêmeos com peso ao nascimento superior a 2.500g apresentam um risco de óbito neonatal duas a quatro vezes superior aos recém-nascidos únicos, sobretudo se nascerem de parto normal (Kiely, 1991).

A mortalidade neonatal dos gêmeos monozigóticos chega a ser o dobro e até o triplo da observada entre os dizigóticos. A explicação para esse fenômeno é semelhante à que foi dada para a natimortalidade, ou seja, o menor peso ao nascimento, a menor duração da gestação e a maior frequência de malformações nos monozigóticos (Barr & Stevenson, 1961; Myrianthopoulos, 1970; Rydhström, 1990; Chen *et al.*, 1992).

Analisando-se a mortalidade neonatal de acordo com o sexo dos gêmeos, o óbito nos primeiros sete dias de vida é mais frequente no sexo masculino. Além disso, os pares concordantes quanto ao sexo masculino apresentam maior mortalidade perinatal

do que os concordantes femininos, enquanto os discordantes quanto ao sexo apresentam os menores índices, conforme foi discutido no tópico sobre a natimortalidade (Barr & Stevenson, 1961; Myrianthopoulos, 1970). Segundo Barr & Stevenson (1961), não existe diferença significativa entre a proporção de gêmeos concordantes e discordantes quanto ao sexo em que apenas um dos componentes do par morre. Porém, o óbito de ambos os conceitos é mais freqüente nos gêmeos concordantes quanto ao sexo do que entre os discordantes, provavelmente pela proporção de monozigóticos.

Myrianthopoulos (1970) afirmou que a proporção de pares em que ambos os elementos vão à óbito é maior do que a proporção de pares em que esse fato ocorreu com apenas um dos recém-nascidos, sendo que essa afirmação é válida tanto para os pares concordantes quanto ao sexo quanto para os discordantes. Alguns autores observaram risco de mortalidade maior para o segundo gêmeo em comparação com o primeiro (Puissant & Leroy, 1982; Lumme & Saarikoski, 1988, Meehan *et al.*, 1988). Contudo, essa diferença tende a desaparecer com os avanços terapêuticos nos campos da obstetrícia e da neonatologia (Puissant & Leroy, 1982).

Os dados a respeito do efeito da idade materna, da paridade e da idade gestacional na incidência da mortalidade neonatal precoce assemelham-se aos que foram discutidos para a natimortalidade, uma vez que, naquele tópico foi discutida a mortalidade perinatal. Apenas Doherty (1988) fez distinção entre natimortalidade e mortalidade neonatal, encontrando uma redução desta última com o avanço da idade materna.

Os dados do presente trabalho permitiram observar que a mortalidade neonatal nos gêmeos do sexo masculino ($44,80 \pm 7,5$ por mil) foi o dobro da observada

nos do sexo feminino ($20,86 \pm 5,16$ por mil). Contudo, não foi anotada diferença sexual significativa na mortalidade neonatal precoce nos recém-nascidos únicos (Tabela 34).

A tabela 34 permite observar, ainda, que, se tomarmos por base os anos de 1989 e de 1993, pode-se dizer que houve uma redução de 59,7% na mortalidade neonatal precoce dos recém-nascidos únicos. Por outro lado, o coeficiente de correlação entre os anos do período de 1989 a 1993 e a taxa de morte neonatal precoce é significativamente negativo ($r=-0,88$; $t_{(3)}=-3,209$; $P<0,05$). Tomando-se por base os mesmos anos e o mesmo período, pode-se constatar na tabela 31 que houve uma redução de 64,9% na taxa de natimortalidade dos recém-nascidos únicos obtendo-se um coeficiente de correlação entre os anos do período e a taxa de mortalidade de $-0,95$; $t_{(3)}=5,269$; $P<0,05$. Visto que esses dois coeficientes de correlação não diferem significativamente ($t_{(\infty)}=0,456$; $0,60<P<0,70$) pode-se, pois, afirmar que, entre 1989 e 1993, tanto a natimortalidade quanto a mortalidade neonatal precoce sofreram, igualmente, grande redução, demonstrando melhora importante dos cuidados pré e pós-natais, pelo menos na Maternidade de Campinas

O encontro de uma taxa maior de mortalidade neonatal precoce nos gêmeos do que nos recém-nascidos únicos ($\chi^2_{(1)}=279,99$; $P<<0,001$), e superior ainda à natimortalidade anotada entre os gêmeos ($\chi^2_{(1)}=9,36$; $P<<0,001$) está de acordo com outros autores (Myrianthopoulos, 1970; Doherty, 1987).

Com relação à mortalidade perinatal, a tabela 35 evidencia que não houve diferença significativa entre a proporção de pares em que ambos os elementos foram a

óbito e a dos pares nos quais esse fenômeno ocorreu em apenas um dos conceitos, diferentemente do que foi observado por Myrianthopoulos (1970).

Quanto maior o número de fetos em gestações múltiplas, maior o risco de morbi/mortalidade perinatal. Todas as intercorrências perinatais discutidas para os gêmeos ocorrem ainda com maior frequência nas gestações múltiplas com maior número de indivíduos (Anderson, 1956; MacLennan, 1994). Growther & Hamilton (1989), por exemplo, estudando 315 trigêmeos entre 1975 e 1984, em Zimbábue, encontraram 30 natimortos (95,2:1.000) e 73 recém-nascidos (231,7:1.000) que morreram nos primeiros sete dias de vida. No presente trabalho, apesar de não ter sido observado nenhum caso de natimortalidade entre os trigêmeos, a mortalidade neonatal foi extremamente alta ($282,1 \pm 72,1$ por mil).

Considerando-se que a prematuridade, e com ela o baixo peso, bem como o retardamento de crescimento intra-uterino são os principais fatores determinantes da natimortalidade e da mortalidade neonatal precoce, várias medidas foram sugeridas na tentativa de aumentar o peso de nascimento e a duração da gravidez dos gêmeos.

Papiernik *et al.* (1985), na França, estão entre os primeiros a organizar um programa específico de acompanhamento das gravidezes múltiplas. Esse programa é constituído, basicamente, pelo acompanhamento ultra-sonográfico sistemático, iniciado entre a 12^a e a 14^a semana de gestação, com a finalidade de diagnosticar precocemente a gemelaridade, além de avaliar a idade gestacional e detectar possíveis complicações. Além disso, esses autores sugeriram a criação de clínicas especializadas para essas gestantes, onde elas recebam apoio psicológico e orientação, sobretudo para o reconhecimento de contrações uterinas e suas atividades desencadeantes. Papiernik *et al.*

(1985) ainda sugeriram a redução de atividades físicas desgastantes e tensão psicológica, além do uso preventivo da beta-metasona para a prevenção da membrana hialina. Esses autores não recomendam a utilização de uterolíticos e indicam a indução do parto antes de completada a 39ª semana de gestação.

Osbourne & Patel (1985) indicaram a internação hospitalar a partir da 28ª semana de gestação, além do uso de medicação uterolítica, como medidas efetivas para aumentar o tempo de gravidez e reduzir a prematuridade.

Knitza *et al.* (1993) sugeriram que, em gravidezes de trigêmeos ou de maior número de fetos, o parto deve ser induzido antes de completada a 32ª semana de gestação. Isso porque, segundo eles, após esse período, além de aumentarem as complicações maternas, como descompensação cardíaca e respiratória, o peso dos conceptos não se eleva consideravelmente em gravidezes múltiplas.

O diagnóstico ultra-sonográfico precoce das gestações múltiplas, a orientação da gestante e a utilização do diagnóstico pré-natal de cromossomopatias (as gestações múltiplas estão correlacionadas à idade materna) são medidas reconhecidamente efetivas para a redução da mortalidade perinatal, mas, não existe um consenso sobre a hospitalização precoce, a sutura cervical e a utilização de agentes beta-adrenérgicos ou tocolíticos (MacLennan, 1994).

PESO AO NASCIMENTO

Segundo a OMS, em 1979, mais de 20 milhões de recém-nascidos (17%) apresentaram baixo peso ao nascimento, isto é, peso inferior a 2.500g e, portanto, sujeitos a risco maior de complicações neonatais, havendo, ainda, implicações para o crescimento e desenvolvimento normais da criança (Gedda *et al.*, 1981). O baixo peso ao nascer está diretamente associado a problemas respiratórios, metabólicos, imunológicos, neurológicos, inclusive à mortalidade perinatal (Erhardt *et al.*, 1964; Harper & Wiener, 1965; Fitzhardinge & Steven, 1972; Chandra, 1975; Laski *et al.*, 1975).

A maioria dos autores concorda que a média de peso ao nascimento de gêmeos é inferior à de recém-nascidos únicos (Potter & Fuller, 1947; Czeizel & Acsádi, 1974; Gedda *et al.*, 1981; Leroy *et al.*, 1982; Alfieri *et al.*, 1987; Buckler & Buckler, 1987; Bleker *et al.*, 1988; Luke *et al.*, 1991; entre outros).

Gedda *et al.* (1981) são de opinião que o limite inferior de normalidade de peso aceito para os recém-nascidos únicos não deve ser usado para os gêmeos, pois a prematuridade e, conseqüentemente, o baixo peso de conceptos únicos decorre, geralmente, de alterações patológicas maternas e/ou fetais, enquanto que, nos gêmeos, a prematuridade deve-se, sobretudo, a efeitos mecânicos e químicos, conforme já se mencionou no tópico sobre a idade gestacional.

Vários autores constataram que a diferença na média de peso ao nascimento a favor dos recém-nascidos únicos inicia-se, de forma mais evidente, a partir do início do terceiro trimestre de gestação (Gedda *et al.*, 1981; Leroy *et al.*, 1982; Williams *et al.*, 1982; Bleker *et al.*, 1988; Luke *et al.*, 1991). Bleker *et al.* (1988)

observaram que, a partir da 24ª semana, a média de peso das placentas de gêmeos é inferior à de conceptos únicos. Após a da 36ª semana de gravidez, essas proporções podem chegar a ser semelhantes. Portanto, esses autores justificaram a existência do retardamento do crescimento intra-uterino, em gestações gemelares como decorrente de um congestionamento placentário, levando a uma concorrência das placentas por espaço, o que limitaria, primariamente o crescimento placentário e, secundariamente, o crescimento dos gêmeos.

Vários autores afirmaram que, de forma semelhante ao que ocorre com recém-nascidos únicos, a média de peso ao nascimento dos gêmeos do sexo masculino é superior à do sexo feminino (Guttmacher & Kohl, 1958; Ramos-Arroyo *et al.*, 1988; Blickstein & Weissman, 1990; Orlebeke *et al.*, 1993, entre outros). Alfieri *et al.* (1987), analisando o peso ao nascimento de 100 pares de gêmeos dizigóticos (50 pares MM e 50 pares FF), observaram que a média de peso ao nascimento para os pares masculinos foi $2.620 \pm 707\text{g}$ e para os pares femininos, esse valor foi de $2.509 \pm 373\text{g}$. Esses dados permitem concluir que a média do peso ao nascimento dos pares dizigóticos do sexo masculino não difere significativamente da do sexo feminino ($t_{(90)}=1,389; 0,10 < P < 0,20$). Esses autores calcularam a média de peso ao nascimento de 100 gêmeos monozigóticos do sexo masculino ($2.608 \pm 600\text{g}$) e de 100 do sexo feminino ($2.580 \pm 430\text{g}$), o que permite concluir que, também para os pares monozigóticos, não houve diferença significativa na média de peso ao nascimento em relação ao sexo dos gêmeos ($t_{(90)}=0,379; 0,60 < P < 0,70$). Luke *et al.* (1991) não encontraram diferença significativa de peso ao nascimento de 269 gêmeos do sexo masculino ($2.208 \pm 649\text{g}$) em comparação com 278 do sexo feminino ($2.167 \pm 644\text{g}$; $t_{(90)}=0,7415; 0,40 < P < 0,50$). Esses autores

supuseram, incorretamente, que o tamanho amostral poderia ter sido insuficiente para atingir significância estatística.

Corey *et al.* (1979) sugeriram que o estado coriônico exerce grande influência no peso ao nascimento dos gêmeos, porque placentas muito próximas teriam um número maior de anastomoses e competiriam *in utero* por nutrientes mais do que placentas mais distantes. Como os gêmeos dizigóticos são sempre dicoriônicos e os monozigóticos podem ser monocoriônicos ou dicoriônicos, e, levando-se em consideração a afirmação de Corey *et al.* (1979), era de se esperar que os gêmeos dizigóticos apresentassem peso maior do que os monozigóticos. Alfieri *et al.* (1987) encontraram em 100 gêmeos dizigóticos MM, média de peso ao nascimento de $2.620 \pm 707\text{g}$ e em 100 monozigóticos do sexo masculino, esse valor foi de $2.608 \pm 600\text{g}$. A média de peso ao nascimento de 100 gêmeos dizigóticos FF foi $2.509 \pm 373\text{g}$ e de 100 gêmeos monozigóticos do sexo feminino, foi $2.580 \pm 430\text{g}$. Esses dados permitem concluir que não houve diferença significativa no peso ao nascimento em função da zigosidade ($t_{(\infty)}=0,129; 0,80 < P < 0,90$ para a comparação dos pares dizigóticos com os monozigóticos do sexo masculino e $t_{(\infty)}=1,247; 0,20 < P < 0,30$ para os pares do sexo feminino). Ramos-Arroyo *et al.* (1988) comparando 101 pares de gêmeos monozigóticos com 69 pares dizigóticos, nos quais as placentas foram analisadas, observaram que os gêmeos dizigóticos possuem peso superior ao dos monozigóticos monocoriônicos. Não foi observada diferença entre os gêmeos monozigóticos dicoriônicos e os dizigóticos no tocante ao peso ao nascimento.

Alguns autores relataram diferença na média de peso de acordo com a ordem de nascimento dos gêmeos. Blickstein & Weissman (1990) estudando 153 pares

de gêmeos discordantes quanto ao sexo em Israel, observaram que os gêmeos do sexo masculino nascem com peso significativamente maior que o feminino apenas quando o elemento masculino é o primeiro a nascer ($t_{(\infty)}=2,158; 0,02 < P < 0,05$ para os pares MF e $t_{(\infty)}=1,092; 0,20 < P < 0,30$, para os pares FM). Boomsma *et al.* (1992) assinalaram que a média de peso do primeiro gêmeo a nascer é superior à do segundo, porém, infelizmente, esses autores não forneceram o desvio-padrão dos valores ponderais. Orlebeke *et al.* (1993) assinalaram que, para os gêmeos monozigóticos e para os dizigóticos concordantes quanto ao sexo, o peso do primeiro gêmeo a nascer é significativamente superior ao do segundo, porém, nos pares discordantes quanto ao sexo em que o elemento feminino é o primeiro a nascer, o peso do segundo gêmeo é significativamente superior ao do primeiro. É importante ressaltar que as informações sobre a ordem de nascimento, a zigosidade e o peso ao nascimento foram obtidas por intermédio de um questionário enviado às mães dos gêmeos o que, obviamente, está sujeito a *viés*.

Com relação ao peso ao nascimento dos gêmeos, cabe ainda ressaltar que, quando um deles apresenta peso muito diferente do outro, diz-se que existe discordância de peso, mas não existe um consenso para a definição do limite de disparidade de peso ao nascimento. Alguns autores consideram o limite de diferença de peso maior ou igual a 10% do peso do menor em relação ao mais pesado, outros consideram 15%, 20%, 25%, podendo chegar até a 36% (Babson & Phillips, 1973; Tan *et al.*, 1979; Blickstein & Weissman, 1990; Blickstein, 1991; Shah *et al.*, 1992; Jakobovits, 1993; Essel & Tetteh, 1994; Hsieh *et al.*, 1994).

Acredita-se que vários fatores patológicos possam determinar discordância quanto ao peso, sendo os mais comuns, a insuficiência placentária, o local

de implantação inapropriado, as alterações cromossômicas ou anatômicas fetais, a diferença de utilização de nutrientes, a diferença de suporte sanguíneo e a transfusão feto-fetal (Blickstein, 1991; Jakobovits, 1993; Essel & Tetteh, 1994).

Os dados do presente trabalho estão de acordo com a maioria dos autores ao mostrar que a média de peso dos gêmeos ao nascimento foi inferior à do grupo controle, do mesmo modo que a proporção de gêmeos com peso inferior a 2.500g foi maior que a observada no grupo controle. De fato, enquanto 8,2% dos controles do sexo masculino apresentavam baixo peso ao nascer, esse fato foi observado em 59,9% dos pares do sexo masculino e em 54,7% dos componentes masculinos nos pares discordantes quanto ao sexo. Entre os recém-nascidos únicos do sexo feminino, 7,6% apresentaram peso ao nascimento inferior a 2.500g, enquanto entre os gêmeos concordantes quanto ao sexo, essa proporção foi de 68,6% e, de 59,1% entre os elementos femininos dos pares discordantes quanto ao sexo (Tabelas 37 e 38).

Na tabela 38 foi possível observar, ainda, que, apesar de as médias de peso ao nascimento dos gêmeos terem sido inferiores às do grupo controle, o oposto ocorreu com as variâncias. Tal fato evidencia que o peso ao nascimento de recém-nascidos únicos apresenta menores variações do que o dos gêmeos.

A média do peso ao nascer dos pares do sexo masculino foi superior à dos pares do sexo feminino, a exemplo do que ocorreu no grupo controle, porém, não foi observada diferença significativa na média do peso ao nascimento dos pares do sexo masculino em comparação com os componentes masculinos dos pares discordantes quanto ao sexo. Resultado idêntico foi observado nos pares femininos comparados com os elementos femininos dos pares discordantes quanto ao sexo. Quando os elementos

masculinos dos pares discordantes quanto ao sexo foram comparados aos componentes femininos desses pares, não foi observada diferença significativa na média de peso ao nascer (Tabela 38).

É possível que esse fato seja consequência da menor proporção de crianças com peso inferior a 2.500g entre os elementos do sexo feminino dos pares discordantes quanto ao sexo (59,1%) em comparação à proporção observada nos pares do sexo feminino (68,6%) e muito semelhante à proporção de crianças de baixo peso observada nos pares do sexo masculino (59,9%).

Visto que os gêmeos monozigóticos estão incluídos entre os de mesmo sexo, seria de esperar que o coeficiente de correlação intraclasse do peso ao nascimento dos pares concordantes quanto ao sexo fosse significativamente superior ao dos pares discordantes pois, por sua origem única, os monozigóticos deveriam mostrar menor diferença intra-par. Contudo, como se pode constatar na tabela 39, somente o coeficiente de correlação intraclasse dos pares masculinos ($r_i=0,90$) foi significativamente mais alto do que o dos pares discordantes quanto ao sexo ($r_i=0,82$), sendo que esse último não diferiu significativamente dos pares femininos ($r_i=0,84$). Além disso, o coeficiente de correlação intraclasse dos pares masculinos foi significativamente superior ao dos pares femininos ($t_{(\infty)}=2,919; P<0,01$). Esses achados sugerem que não deve haver um componente genético importante para a determinação do peso ao nascimento.

Com relação à ordem de nascimento, não foi observada diferença significativa no peso ao nascimento entre os pares do sexo masculino ($n=268$; $t_{(\infty)}=1,945; 0,05<P<0,10$), nem entre os pares do sexo feminino ($n=274$;

$t_{(\infty)}=0,849;0,30<P<0,40$). Também não foi observada diferença significativa quando o componente masculino dos pares discordantes quanto ao sexo foi o primeiro a nascer ($n=101;t_{(\infty)}=1,639;0,10<P<0,20$), porém, quando o componente feminino foi o primeiro a nascer, a gêmea apresentava, em média, peso ao nascimento menor do que o elemento do sexo masculino ($n=101;t_{(\infty)}=-2,297;0,02<P<0,05$), o que está de acordo com os dados de Orlebeke et al. (1993).

Como na amostra total de gêmeos estava-se considerando aqueles com peso muito baixo (peso menor que 1.000g) e aqueles com discrepância no peso ao nascimento, ou seja, aqueles em que alguma anomalia fetal poderia estar associada, os dados acima foram recalculados excluindo-se os pares em que um dos componentes apresentava peso inferior a 1.000g, bem como aqueles em que a diferença entre os pesos do par fosse superior a 1.000g. Esse novo cálculo permitiu observar diferença significativa na ordem de nascimento de pares masculinos, sendo que o primeiro gêmeo a nascer apresentou peso superior ao segundo ($n=246;t_{(\infty)}=2,180;0,02<P<0,05$). Não foi observada diferença significativa nos pares femininos ($n=258;t_{(\infty)}=0,720;0,40<P<0,50$), nem nos pares discordantes quanto ao sexo em que o elemento masculino foi o primeiro a nascer ($n=95;t_{(\infty)}=1,598;0,10<P<0,20$), ou quando esse fato ocorreu com o componente feminino ($n=98;t_{(\infty)}=1,669;0,05<P<0,10$).

Cabe ainda ressaltar que, com relação ao peso ao nascimento, os dados do presente trabalho não estão sujeitos a viés, uma vez que, diferentemente da maioria dos outros autores, foram tomados todos os nascimentos de gêmeos nos últimos dez anos, em comparação com uma amostra controle de recém-nascidos no mesmo local e exatamente na mesma época, pois, para cada par de gêmeos, eram anotados os dados de

dois recém-nascidos únicos, nascidos imediatamente após e concordantes com o sexo dos gêmeos. Dessa forma, afastou-se a possibilidade de eventuais efeitos ambientais ou distorções a nível de tomada dos valores antropométricos, uma vez que a equipe que recepcionava o par de gêmeos e seu controle era a mesma.

ESTATURA AO NASCER

Os autores que investigaram a estatura dos gêmeos à época do nascimento concordam que a estatura média desses recém-nascidos de ambos os sexos e com qualquer idade gestacional é inferior à dos conceptos únicos (Leroy *et al.*, 1982; Alfieri *et al.*, 1987; Buckler & Buckler, 1987; Boomsma *et al.* 1992).

Segundo Buckler & Buckler (1987), os gêmeos dizigóticos e monozigóticos que apresentam, ao nascer, peso adequado à idade gestacional, mostram estatura semelhante à de recém-nascidos únicos. Já os gêmeos que apresentam baixo peso ao nascimento, também mostram menor estatura. Visto que nos gêmeos o baixo peso é mais freqüente do que entre os recém-nascidos únicos, é claro que nos primeiros se verifica uma redução da média de estatura. Apesar de a estatura dos gêmeos que nascem com peso adequado ser semelhante à de recém-nascidos únicos, ela é menor do que a dos irmãos de gêmeos nascidos de parto único.

Analisando os dados de Alfieri *et al.* (1987) sobre 400 pares de gêmeos em comparação com 400 recém-nascidos únicos, não foi possível observar diferença significativa entre os pares monozigóticos e dizigóticos do sexo masculino quanto à estatura ($t_{(\infty)} = 1,59$; $0,10 < P < 0,20$). Em oposição, nos pares do sexo feminino, os dizigóticos nasceram com estatura superior aos monozigóticos ($t_{(\infty)} = 2,0833$;

0,02<P<0,05). Independentemente da zigosidade, os pares do sexo masculino mostraram estatura maior do que os do sexo feminino ($t_{(\infty)} = 1,9728$ 0,02<P<0,05 para os dizigóticos e $t_{(\infty)} = 2,3250$; 0,02<P<0,05 para os monozigóticos), o mesmo ocorrendo para os recém-nascidos únicos ($t_{(\infty)} = 2,7855$; P<0,01).

Boomsma *et al.* (1992), na Holanda, avaliando uma amostra de 1.378 pares de gêmeos, afirmaram que, da mesma forma que para o peso, a estatura dos gêmeos do sexo masculino é maior do que a dos do sexo feminino. Por outro lado, os pares dizigóticos são maiores do que os monozigóticos. Infelizmente, porém, esses autores não forneceram o desvio-padrão das médias das estaturas, de modo que não é possível saber se as diferenças por eles observadas são significativas ou não.

A tabela 40 do presente trabalho mostra que a proporção de crianças nascidas com menos de 44cm de estatura foi significativamente maior entre os gêmeos do que entre os recém-nascidos únicos de ambos os sexos. Como se pode observar nessa tabela, 2,5% dos recém-nascidos únicos do sexo masculino nasceram com estatura inferior a 44cm, enquanto que 25,7% dos pares do sexo masculino ($\chi^2_{(1)}=134,65$;P<<0,001) e 20,3% dos elementos masculinos dos pares discordantes quanto ao sexo ($\chi^2_{(1)}=85,97$;P<<0,001) apresentaram a mesma característica. Entre os recém-nascidos do sexo feminino, essas proporções foram de 4,1% para o grupo controle, 35,4% para os pares femininos ($\chi^2_{(1)}=181,17$;P<<0,001) e 29,1% para os elementos femininos dos pares discordantes quanto ao sexo ($\chi^2_{(1)}=118,73$;P<<0,001).

Visto que os pares monozigóticos somente são encontrados entre os concordantes quanto ao sexo, poder-se-ia esperar que a proporção de pares masculinos e femininos nascidos com menos de 44cm de estatura fosse superior à encontrada entre os

elementos dos pares MF do sexo correspondente, desde que as afirmações de Alfieri *et al.* (1987) e de Boomsma *et al.* (1992) pudessem ser estendidas aos dados do presente trabalho. Entretanto, no presente trabalho, a proporção de pares masculinos com estatura ao nascimento inferior a 44cm não diferiu da observada nos elementos masculinos dos pares discordantes quanto ao sexo ($\chi^2_{(1)}=1,76; 0,10 < P < 0,20$), o mesmo ocorrendo com os pares femininos em relação aos componentes femininos dos pares discordantes quanto ao sexo ($\chi^2_{(1)}=1,99; 0,10 < P < 0,20$). Além disso, de acordo com a tabela 41, não foi encontrada diferença significativa entre as médias da estatura dos gêmeos MM ou FF quando comparados aos de mesmo sexo dos pares discordantes, nem quando os pares MM foram comparados aos FF. Portanto, na casuística estudada no presente trabalho, a zigosidade e o sexo dos gêmeos parecem não ter grande influência na estatura ao nascimento.

Apesar de não ter sido encontrada diferença sexual significativa na proporção de crianças nascidas com estatura inferior a 44cm entre os recém-nascidos únicos nem entre pares discordantes quanto ao sexo, e, apesar de a análise das médias e das variâncias das estaturas não ter mostrado diferença entre os diversos tipos de pares de gêmeos, os pares femininos apresentaram proporção maior de crianças nascidas com menos de 44cm de estatura do que os pares masculinos ($\chi^2_{(1)\text{corrigido}}=5,10; P < 0,05$).

De forma semelhante ao que ocorreu com a análise do peso ao nascimento, as médias da estatura dos gêmeos ao nascer foram significativamente inferiores às médias apresentadas pelos controles, ocorrendo o inverso com as variâncias (Tabela 41). Esse fenômeno mostra que, também no caso da estatura, os gêmeos apresentam dispersão maior em torno da média do que os recém-nascidos únicos.

Na tabela 42 é possível verificar que todos os tipos de pares de gêmeos mostram correlação intra-classe alta e significativa quanto à estatura ao nascer ($r_{iMM}=0,79$; $r_{iMF}=0,76$; $r_{iFF}=0,72$), sendo que não foram observadas diferenças significativas entre esses coeficientes de correlação, o que pode significar que não existe um componente genético importante para estatura.

Semelhantemente ao que foi afirmado para os pesos, a análise sobre a estatura não deve estar sujeita a algum *viés* pois as medidas dos gêmeos e dos controles foram tomadas pela mesma equipe e foram consideradas como controles as crianças nascidas de parto único imediatamente após o nascimento do gêmeos.

ÍNDICE DE APGAR

O índice de Apgar é uma medida qualitativa da capacidade adaptativa do recém-nascido à vida extra-uterina e fundamenta-se na observação de 5 critérios objetivos: frequência cardíaca, frequência respiratória, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele. A cada um desses critérios atribui-se uma nota de 0 a 2 de acordo com padrões estabelecidos e comentados no tópico sobre investigação do índice de Apgar do capítulo de resultados (Apgar, 1953; Fanaroff *et al.*, 1994).

O baixo índice de Apgar no primeiro minuto de vida indica que a criança necessita de cuidados especiais, inclusive manobras de ressuscitação logo após o nascimento e não tem correlação com a evolução futura do neonato. No primeiro minuto, valores do índice de Apgar iguais ou menores do que 3 indicam asfixia grave, de

4 a 6, asfixia moderada e valores entre 7 e 10 mostram estabilidade do recém-nascido (Committee on fetus and newborn, 1986).

O valor do índice de Apgar no quinto minuto de vida e, sobretudo, a variação desse valor do primeiro para o quinto minuto é um indicador do sucesso das manobras de ressuscitação e indica, quando inferior a 4, maior risco de comprometimento do desenvolvimento neurológico da criança (Drage e Berendes, 1966; Committee on Fetus and Newborn, 1986; Farraroff *et al.*, 1994).

A correlação do índice de Apgar com o desenvolvimento neurológico aumenta à medida que são considerados valores de índice de Apgar mais tardios, isto é, com 10, 15 e 20 minutos de vida (Grothe & Rüttgers, 1985; Committee on fetus and newborn, 1986).

É importante ressaltar que a avaliação do índice de Apgar em recém-nascidos pré-termo é questionável, pois essas crianças, geralmente, apresentam valores de índice de Apgar mais baixos devido a reflexos menos intensos decorrentes da prematuridade e não estão, necessariamente, associados a asfixia (Marlow, 1992). Catlin *et al.* (1986) avaliando o índice de Apgar de recém-nascidos pré-termo, em comparação com os de termo, constataram que tanto a frequência cardíaca quanto a cor da pele se modificam pouco com a idade gestacional. Ao contrário, a frequência respiratória, o tônus muscular e a movimentação reflexa estão positiva e significativamente correlacionados com a idade gestacional.

Da mesma forma que o índice de Apgar está correlacionado à idade gestacional, ele também correlaciona-se positivamente com o peso ao nascimento, sendo

que o índice de Apgar no décimo minuto de vida correlaciona-se mais fortemente com o peso ao nascimento do que o avaliado no quinto minuto, estando o índice de Apgar no primeiro minuto de vida menos correlacionado ao peso ao nascimento (Grothe & Rüttgers, 1985).

Burt *et cols.* (1988), avaliando os riscos do parto cesáreo, observaram, entre 1980 e 1983, em Washington, que mulheres com cesárea anterior, e que na última gravidez haviam sido submetidas a parto operatório, apresentaram proporção maior de recém-nascidos com índice de Apgar inferior a 7 do que as gestantes que deram à luz por parto normal.

A evolução dos recém-nascidos de gestações múltiplas é assunto de profundo interesse dos obstetras e neonatologistas, porém muitos trabalhos publicados não permitem comparação adequada, uma vez que não utilizaram grupo controle, ou dizem respeito a períodos longos em que as condutas médicas, obstétricas e neonatais mudaram, ou, ainda, por não permitirem análise estatística.

Nakamo e Takemura (1988) analisando 103 pares de gêmeos nascidos em Taiwan, entre 1975 e 1984, observaram que os índices de Apgar no primeiro e no quinto minuto de vida do primeiro gêmeo a nascer são significativamente superiores aos do segundo gêmeo, porém não encontraram diferença significativa entre os gêmeos quanto ao peso ao nascer.

Contrariamente, Bartinicki *et al.* (1992), analisando 59 pares de gêmeos adequados para a idade gestacional, não constataram diferença significativa nos índices de Apgar do primeiro em relação ao segundo gêmeo a nascer. O mesmo foi observado

por esses autores com relação a 27 pares de gêmeos pequenos para a idade gestacional. Cabe ressaltar que não foi anotada diferença significativa nos índices de Apgar dos gêmeos adequados para a idade gestacional em relação aos pequenos para a idade gestacional, ou seja aqueles que apresentaram retardamento de crescimento intra-uterino.

Analisando os dados de Rashdi *et al.* (1992) sobre os índices de Apgar no primeiro minuto de vida em 498 gêmeos e no quinto minuto de vida em 558 pares, foi possível concluir que o valor do índice de Apgar no primeiro minuto de vida (≥ 7 e < 7) é independente da ordem de nascimento dos gêmeos ($\chi^2_{(1)\text{corrigido}}=3,697; 0,05 < P < 0,10$). Entretanto, no quinto minuto de vida, houve maior proporção de indivíduos com índice de Apgar menor do que sete entre os gêmeos nascidos em segundo lugar ($\chi^2_{(1)\text{corrigido}}=3,883; 0,02 < P < 0,05$).

Spellacy *et al.* (1990), nos Estados Unidos, avaliaram 1.253 pares de gêmeos nascidos entre 1982 e 1987, em comparação com 5.119 recém-nascidos únicos. Esse autores observaram, claramente, que o índice de Apgar do primeiro gêmeo a nascer é superior ao do segundo gêmeo, sendo que ambos são inferiores aos índices calculados para os recém-nascidos únicos. Esse fenômeno foi observado para o índice de Apgar do primeiro e do quinto minuto de vida. Por outro lado, considerando-se a proporção de crianças com índice de Apgar igual ou inferior a três, calculado no quinto minuto de vida, não foi observada diferença significativa entre o primeiro e o segundo gêmeo a nascer em comparação com os recém-nascidos únicos.

Com relação ao tipo de parto, Lumme (1984), na Finlândia, observou que o segundo gêmeo a nascer apresenta-se duas vezes mais deprimido do que o primeiro em

partos normais, enquanto nenhuma diferença foi assinalada no parto cesáreo (*cf.* Lumme & Sarikoske, 1988).

Segundo Nakano e Takemura (1988) não houve diferença nos valores de Apgar atribuídos ao primeiro e ao segundo gêmeo a nascer, tanto no primeiro quanto no quinto minuto de vida, quando o parto foi normal, contanto que ambas as crianças se encontrassem em apresentação cefálica.

Os dados do presente trabalho permitem concluir que os índices de Apgar do primeiro e do segundo gêmeo não são independentes nos pares masculinos e femininos e nos pares discordantes quanto ao sexo em que o elemento masculino é o primeiro a nascer. Curiosamente, quando o componente feminino nasce primeiro, os valores do índice de Apgar no primeiro e no quinto minuto de vida do primeiro e segundo gêmeo são independentes (Tabelas 43 e 44).

Apesar de os índices de Apgar estarem significativamente associados, os gêmeos que nascem em primeiro lugar apresentam proporção maior de índices entre 7 e 10. Muito embora essa diferença seja significativa apenas nos pares de mesmo sexo, foi possível assinalar em todos os pares de gêmeos, uma tendência do primeiro gêmeo a nascer com índice de Apgar melhor que o segundo, o que está de acordo com a literatura específica.

Com relação ao tipo de parto, não foi observada diferença sexual significativa em relação ao índice de Apgar no primeiro minuto de vida de conceptos únicos nascidos de parto normal. Quando o parto foi do tipo cesáreo, houve maior proporção de crianças do sexo feminino com maiores valores de primeiro índice de

Apgar. Essa diferença sexual deixou de existir quando a análise foi feita para o segundo índice de Apgar. Esses dados permitem concluir que, quando o parto é do tipo cesáreo, os recém-nascidos do sexo feminino apresentam melhores reações na sala de parto, porém, os recém-nascidos do sexo masculino atingem as mesmas condições que os femininos até o quinto minuto de vida. A autora não encontrou referências bibliográficas que analisassem índice de Apgar de acordo com o sexo dos recém-nascidos.

Na tabela 47 é possível constatar que, para os recém-nascidos únicos do sexo feminino não existe diferença significativa no índice de Apgar se o parto for normal ou cesáreo, porém, nos recém-nascidos únicos do sexo masculino existe uma proporção maior de crianças com valores de primeiro índice de Apgar mais elevados quando o parto é normal do que quando ele é do tipo cesáreo. Em relação ao segundo índice de Apgar, não foi anotado efeito do tipo de parto nos recém-nascidos únicos de ambos os sexos.

As tabelas 45, 46 e 47 demonstraram que os valores do segundo índice de Apgar foram significativamente menores nos gêmeos em comparação aos recém-nascidos únicos ($\chi^2_{(2)}=45,18$; $P<0,001$).

Com relação ao primeiro índice de Apgar, a tabela 48 mostra inexistência de diferença sexual em ambos os tipos de parto porém, diferentemente dos recém-nascidos únicos, existe uma proporção maior de gêmeos nascidos de parto de cesáreo, com valores mais elevados de índice de Apgar. A comparação com os recém-nascidos únicos de ambos os sexos mostrou que os gêmeos possuem índices menores de Apgar em ambos os tipos de parto.

É provável que a prematuridade existente com maior frequência entre os gêmeos seja um dos fatores responsáveis pelos maiores índices de Apgar entre eles em comparação com os recém-nascidos únicos.

CONCLUSÕES

Os dados do presente trabalho permitem extrair as seguintes conclusões:

1. A incidência de pares dizigóticos que, no período entre 1984 e 1993 foi estimada em $4,71 \pm 0,92$ por 1.000, está decrescendo desde 1925. Nos últimos anos, os fatores que podem estar influenciando essa queda são a diminuição da idade materna e da paridade.
2. A incidência de gêmeos monozigóticos, depois de um período de declínio, encontra-se em franca ascensão desde a década de 60. Entre 1984 e 1993, a média anual de nascimento de monozigóticos foi $4,09 \pm 1,1$ por 1.000.
3. A incidência de gêmeos como um todo diminuiu drasticamente no presente século, mas essa tendência desapareceu nos últimos anos, sendo agora, a taxa anual média estimada em $8,8 \pm 0,87$ por 1.000.
4. A incidência de nascimento de trigêmeos foi estimada em $0,15 \pm 0,16$ por 1.000.
5. Não foi detectado nenhum padrão de sazonalidade ou correlação com fatores climáticos nos nascimentos de gêmeos dizigóticos e monozigóticos ocorridos em Campinas no período de 1984 a 1993, sendo que, os gêmeos como um todo mostraram apenas uma distribuição cíclica com períodos de um ano e meio.

6. No período entre 1984 e 1993, não houve diferença significativa entre a razão de sexo secundária dos gêmeos (99:100) e a dos recém-nascidos únicos (104,5:100). Contudo, as variações mensais e anuais da razão de sexo dos gêmeos foram significativamente superiores às dos recém-nascidos únicos, o que mostra que os gêmeos têm distribuição diferente daquela apresentada pelos nascimentos únicos.

7. A razão de sexo dos gêmeos mostrou-se correlacionada negativamente com a idade materna ($r=-0,82$; $t_{(4)}=-2,885$; $P<0,05$).

8. A média de idade das mães de gêmeos ($26,80\pm5,84$) foi superior à daquelas que tiveram parto único ($24,92\pm5,83$), o mesmo ocorrendo para a idade dos pais de gêmeos ($30,87\pm6,17$) com relação ao grupo controle ($28,02\pm5,87$).

9. A proporção de parturientes negróides elevou-se de 7,8% (entre 1980 e 1984) para 17,4%, mas a proporção de parturientes negróides que deram à luz gêmeos não diferiu significativamente daquela observada entre as gestantes de partos únicos.

10. Não houve diferença entre as mães de gêmeos e de recém-nascidos únicos com relação à cidade de residência.

11. Na amostra estudada, a categoria social parece não influenciar a incidência de gêmeos.

12. O estado marital não influencia a incidência de gêmeos, porém, as mães de gêmeos mostraram um excesso de casadas legalmente em relação às mães de nascimentos únicos.

13. A gemelaridade não interfere na ocorrência de trabalho de parto espontâneo.

14. O parto cesáreo foi mais freqüente entre as parturientes de gêmeos (60,4%) em comparação ao grupo controle (47,4%). A freqüência de cesáreas em gestantes de conceptos únicos na Maternidade de Campinas foi mais elevada do que as registradas em hospitais universitários (28,4%).

15. A prematuridade foi mais freqüente nos nascimentos de gêmeos (44,9%) do que nos de conceptos únicos (9,4%). As gravidezes gemelares duram, em média, três semanas a menos do que as de fetos únicos. A proporção de pós-maturidade foi maior nas gravidezes de fetos únicos (9,5%) do que nas de gêmeos (2,5%).

16. A paridade das mães de gêmeos foi superior à das de conceptos únicos. Entre 1984 e 1993, o número médio de partos das mães de gêmeos foi 2,4 e das de recém-nascidos únicos foi de 1,94.

17. As mães de gêmeos apresentaram maior número de abortamentos espontâneos prévios do que as de conceptos únicos, como consequência do maior número de gestações, ou seja, da maior fecundidade dessas mulheres.

18. No período de 1984 a 1993, a natimortalidade dos gêmeos ($15,73 \pm 3,19$ por 1.000) foi praticamente o dobro da registrada para os fetos únicos ($8,23 \pm 0,31$ por 1.000).

19. Não houve diferença sexual significativa com relação à natimortalidade tanto para as gravidezes gemelares quanto para as de fetos únicos.

20. A mortalidade neonatal precoce nos gêmeos, entre 1984 e 1993 foi de $32,77 \pm 7,51$ por 1.000, sendo que para os gêmeos do sexo masculino ($44,80 \pm 7,5$ por 1.000), ela foi o dobro da observada nos do sexo feminino ($20,86 \pm 5,16$ por 1.000).

21. No período entre 1989 e 1993, a mortalidade neonatal precoce dos recém-nascidos únicos foi $3,50 \pm 0,29$ por 1.000, sendo que não houve diferença sexual significativa.

22. Tomando-se como base os anos de 1989 e 1993, a natimortalidade sofreu uma queda de 64,9% e a mortalidade neonatal precoce reduziu-se em 59,7%. Esses dados refletem a melhoria dos cuidados pré e pós-natais.

23. A mortalidade neonatal precoce foi superior à natimortalidade entre os gêmeos e a proporção de óbitos de ambos os elementos do par não diferiu da proporção em que esse fato ocorreu com apenas um dos elementos.

24. Não foi anotado nenhum natimorto nos trigêmeos, mas a mortalidade neonatal precoce foi de $282,1 \pm 72,1$ por 1.000.

25. Os gêmeos apresentaram grandes variações de peso ao nascimento, porém a média dessa variável foi inferior à dos recém-nascidos únicos. A proporção de recém-nascidos com baixo peso ($<2.500\text{g}$) foi maior entre os gêmeos.

26. A média de peso dos pares MM foi significativamente maior do que a dos pares FF. Não houve diferença na média de peso ao nascimento dos pares MM em comparação com os componentes masculinos dos pares MF. Resultado idêntico pôde ser observado nos pares FF comparados aos elementos femininos dos pares MF. Não houve diferença na média de peso ao nascimento quando os elementos masculinos foram comparados aos femininos dos pares MF.

27. A ordem de nascimento parece não influenciar o peso dos pares masculinos e femininos. Nos pares MF em que o elemento masculino é o primeiro a nascer, as gêmeas apresentaram, em média, peso inferior ao seu par. Excluindo-se os pares em que pelo menos um dos gêmeos tivesse nascido com menos de 1.000g , ou a diferença entre ambos fosse maior do que 1.000g , apenas nos pares MM, o primeiro gêmeo apresentou média de peso ao nascer superior ao segundo.

28. A média de peso ao nascimento dos recém nascidos únicos do sexo masculino ($3.206 \pm 534,73\text{g}$) foi superior à dos do sexo feminino ($3.123 \pm 488,10\text{g}$).

29. A média da estatura ao nascimento dos gêmeos foi inferior à dos recém-nascidos únicos. Não houve diferença sexual na média de estatura ao nascimento

nos diversos pares de gêmeos, porém, os pares femininos apresentaram proporção maior de crianças com menos de 44cm do que os masculinos.

30. A média de estatura ao nascimento de recém-nascidos únicos do sexo masculino ($48,59 \pm 2,27$ cm) foi superior à do sexo feminino ($47,89 \pm 2,38$ cm).

31. Os dados de correlação intraclasse sobre o peso e a estatura ao nascimento permitem supor que ambas as variáveis não devem ser determinadas por um componente genético importante.

32. O primeiro e o segundo índices de Apgar não foram independentes para os pares MM, FF e MF em que o componente masculino foi o primeiro a nascer. Os gêmeos que nasceram em primeiro lugar apresentaram maior proporção de índices de Apgar entre sete e dez, embora essa proporção tenha sido significativa apenas para os pares do mesmo sexo.

33. Não houve diferença sexual em relação ao primeiro índice de Apgar quando o parto foi normal, porém quando o parto foi do tipo cesáreo, as crianças do sexo feminino apresentaram proporção maior de índices de Apgar mais elevados. Não houve diferença no segundo índice de Apgar com relação ao tipo de parto.

34. Nos recém-nascidos únicos, não houve diferença sexual significativa tanto para o parto normal quanto cesáreo, porém uma proporção maior de crianças apresentaram melhores índices de Apgar quando o parto foi normal.

SUMÁRIO

Foram coletados dados a respeito de todos os nascimentos múltiplos (763 gêmeos e 13 trigêmeos) e únicos (86.028) ocorridos entre 1984 e 1993 na *Maternidade de Campinas*. Essa maternidade, além de ser a maior de Campinas, atende às parturientes de todos os estratos sócio-econômicos da população dessa cidade e de cidades vizinhas.

As informações coletadas a respeito das mães de gêmeos incluíram idade, cor da pele, estado civil, cidade de residência, categoria de internação hospitalar, número de partos anteriores, número de abortamentos, data da última menstruação, ocorrência de trabalho de parto e tipo de parto. De uma pequena quantidade de pais de gêmeos foi possível obter a idade à época do parto. No concernente aos gêmeos anotou-se a data do nascimento, sexo, peso, estatura, valor do primeiro e do segundo índice de Apgar dado a cada recém-nascido, natimortalidade e óbito neonatal precoce.

A amostra controle foi formada por dois recém-nascidos únicos nascidos imediatamente após os gêmeos e cujas crianças apresentavam o mesmo sexo dos gêmeos. A respeito dessa amostra foram coletadas as mesmas informações extraídas das mães dos gêmeos e de seus filhos. No concernente aos outros partos únicos foram anotadas informações sobre a data de nascimento, o sexo dos recém-nascidos, natimortalidade e óbitos neonatais precoces.

A cor da pele das mães serviu para classificá-las em dois grandes grupos raciais, caucasóides e negróides. Em consequência da raridade de mães originárias de populações do Extremo Oriente, elas foram excluídas deste estudo.

Foram excluídos os abortos e, entre os óbitos neonatais, foram contabilizados apenas os casos de morte neonatal precoce (até o sétimo dia de vida). Para fins de comparação internacional, foram considerados apenas os natimortos com peso maior do que 1.000g.

A incidência dos gêmeos foi definida como sendo o número de partos gemelares por mil recém-nascidos vivos ou mortos, exclusão feita aos abortos. A proporção de pares dizigóticos e monozigóticos entre os gêmeos foi estimada pelo método diferencial de Weinberg (1901). No concernente à incidência de gêmeos, os dados do presente trabalho foram, ainda, combinados com os dados coletados por Moraes, Beiguelman & Krieger (1989) e por Beiguelman & Villarroel-Herrera (1993), também da Maternidade de Campinas, o que permitiu analisar a variação quinquenal da incidência de gêmeos de 1925 em diante.

Informações a respeito das temperaturas máximas e mínimas, bem como os índices pluviométricos na cidade de Campinas durante o período de 1984 e 1993 foram obtidos no Centro de Ensino e Pesquisa em Agricultura (CEPAGRI) da Universidade Estadual de Campinas.

Os dados do presente trabalho permitiram extrair as seguintes conclusões:

1. A incidência de pares dizigóticos que, no período entre 1984 e 1993 foi estimada em $4,71 \pm 0,92$ por 1.000, está decrescendo desde 1925. Nos últimos anos, os fatores que podem estar influenciando essa queda são a diminuição da idade materna e da paridade.

2. A incidência de gêmeos monozigóticos, depois de um período de declínio, encontra-se em franca ascensão desde a década de 60. Entre 1984 e 1993, a média anual de nascimento de monozigóticos foi $4,09 \pm 1,1$ por 1.000.

3. A incidência de gêmeos como um todo diminuiu drasticamente no presente século, mas essa tendência desapareceu nos últimos anos, sendo agora, a taxa anual média estimada em $8,8 \pm 0,87$ por 1.000.

4. A incidência de nascimento de trigêmeos foi estimada em $0,15 \pm 0,16$ por 1.000.

5. Não foi detectado nenhum padrão de sazonalidade ou correlação com fatores climáticos nos nascimentos de gêmeos dizigóticos e monozigóticos ocorridos em Campinas no período de 1984 a 1993, sendo que, os gêmeos como um todo mostraram apenas uma distribuição cíclica com períodos de um ano e meio.

6. No período entre 1984 e 1993, não houve diferença significativa entre a razão de sexo secundária dos gêmeos (99:100) e a dos recém-nascidos únicos (104,5:100). Contudo, as variações mensais e anuais da razão de sexo dos gêmeos foram significativamente superiores às dos recém-nascidos únicos, o que mostra que os gêmeos têm distribuição diferente daquela apresentada pelos nascimentos únicos.

7. A razão de sexo dos gêmeos mostrou-se correlacionada negativamente com a idade materna ($r = -0,82$; $t_{(4)} = -2,885$; $P < 0,05$).

8. A média de idade das mães de gêmeos ($26,80 \pm 5,84$) foi superior à daquelas que tiveram parto único ($24,92 \pm 5,83$), o mesmo ocorrendo para a idade dos pais de gêmeos ($30,87 \pm 6,17$) com relação ao grupo controle ($28,02 \pm 5,87$).

9. A proporção de parturientes negróides elevou-se de 7,8% (entre 1980 e 1984) para 17,4%, mas a proporção de parturientes negróides que deram à luz gêmeos não diferiu significativamente daquela observada entre as gestantes de partos únicos.

10. Não houve diferença entre as mães de gêmeos e de recém-nascidos únicos com relação à cidade de residência.

11. Na amostra estudada, a categoria social parece não influenciar a incidência de gêmeos.

12. O estado marital não influencia a incidência de gêmeos, porém, as mães de gêmeos mostraram um excesso de casadas legalmente em relação às mães de nascimentos únicos.

13. A gemelaridade não interfere na ocorrência de trabalho de parto espontâneo.

14. O parto cesáreo foi mais freqüente entre as parturientes de gêmeos (60,4%) em comparação ao grupo controle (47,4%). A freqüência de cesáreas em

gestantes de conceptos únicos na Maternidade de Campinas foi mais elevada do que as registradas em hospitais universitários (28,4%).

15. A prematuridade foi mais freqüente nos nascimentos de gêmeos (44,9%) do que nos de conceptos únicos (9,4%). As gravidezes gemelares duram, em média, três semanas a menos do que as de fetos únicos. A proporção de pós-maturidade foi maior nas gravidezes de fetos únicos (9,5%) do que nas de gêmeos (2,5%).

16. A paridade das mães de gêmeos foi superior à das de conceptos únicos. Entre 1984 e 1993, o número médio de partos das mães de gêmeos foi 2,4 e das de recém-nascidos únicos foi de 1,94.

17. As mães de gêmeos apresentaram maior número de abortamentos espontâneos prévios do que as de conceptos únicos, como consequência do maior número de gestações, ou seja, da maior fecundidade dessas mulheres.

18. No período de 1984 a 1993, a natimortalidade dos gêmeos ($15,73 \pm 3,19$ por 1.000) foi praticamente o dobro da registrada para os fetos únicos ($8,23 \pm 0,31$ por 1.000).

19. Não houve diferença sexual significativa com relação à natimortalidade tanto para as gravidezes gemelares quanto para as de fetos únicos.

20. A mortalidade neonatal precoce nos gêmeos, entre 1984 e 1993 foi de $32,77 \pm 7,51$ por 1.000, sendo que para os gêmeos do sexo masculino ($44,80 \pm 7,5$ por 1.000), ela foi o dobro da observada nos do sexo feminino ($20,86 \pm 5,16$ por 1.000).

21. No período entre 1989 e 1993, a mortalidade neonatal precoce dos recém-nascidos únicos foi $3,50 \pm 0,29$ por 1.000, sendo que não houve diferença sexual significativa.

22. Tomando-se como base os anos de 1989 e 1993, a natimortalidade sofreu uma queda de 64,9% e a mortalidade neonatal precoce reduziu-se em 59,7%. Esses dados refletem a melhoria dos cuidados pré e pós-natais.

23. A mortalidade neonatal precoce foi superior à natimortalidade entre os gêmeos e a proporção de óbitos de ambos os elementos do par não diferiu da proporção em que esse fato ocorreu com apenas um dos elementos.

24. Não foi anotado nenhum natimorto nos trigêmeos, mas a mortalidade neonatal precoce foi de $282,1 \pm 72,1$ por 1.000.

25. Os gêmeos apresentaram grandes variações de peso ao nascimento, porém a média dessa variável foi inferior à dos recém-nascidos únicos. A proporção de recém-nascidos com baixo peso ($<2.500\text{g}$) foi maior entre os gêmeos.

26. A média de peso dos pares MM foi significativamente maior do que a dos pares FF. Não houve diferença na média de peso ao nascimento dos pares MM em

comparação com os componentes masculinos dos pares MF. Resultado idêntico pôde ser observado nos pares FF comparados aos elementos femininos dos pares MF. Não houve diferença na média de peso ao nascimento quando os elementos masculinos foram comparados aos femininos dos pares MF.

27. A ordem de nascimento parece não influenciar o peso dos pares masculinos e femininos. Nos pares MF em que o elemento masculino é o primeiro a nascer, as gêmeas apresentaram, em média, peso inferior ao seu par. Excluindo-se os pares em que pelo menos um dos gêmeos tivesse nascido com menos de 1.000g, ou a diferença entre ambos fosse maior do que 1.000g, apenas nos pares MM, o primeiro gêmeo apresentou média de peso ao nascer superior ao segundo.

28. A média de peso ao nascimento dos recém nascidos únicos do sexo masculino ($3.206 \pm 534,73\text{g}$) foi superior à dos do sexo feminino ($3.123 \pm 488,10\text{g}$).

29. A média da estatura ao nascimento dos gêmeos foi inferior à dos recém-nascidos únicos. Não houve diferença sexual na média de estatura ao nascimento nos diversos pares de gêmeos, porém, os pares femininos apresentaram proporção maior de crianças com menos de 44cm do que os masculinos.

30. A média de estatura ao nascimento de recém-nascidos únicos do sexo masculino ($48,59 \pm 2,27\text{cm}$) foi superior à do sexo feminino ($47,89 \pm 2,38\text{cm}$).

31. Os dados de correlação intraclasse sobre o peso e a estatura ao nascimento permitem supor que ambas as variáveis não devem ser determinadas por um componente genético importante.

32. O primeiro e o segundo índices de Apgar não foram independentes para os pares MM, FF e MF em que o componente masculino foi o primeiro a nascer. Os gêmeos que nasceram em primeiro lugar apresentaram maior proporção de índices de Apgar entre sete e dez, embora essa proporção tenha sido significativa apenas para os pares do mesmo sexo.

33. Não houve diferença sexual em relação ao primeiro índice de Apgar quando o parto foi normal, porém quando o parto foi do tipo cesáreo, as crianças do sexo feminino apresentaram proporção maior de índices de Apgar mais elevados. Não houve diferença no segundo índice de Apgar com relação ao tipo de parto.

34. Nos recém-nascidos únicos, não houve diferença sexual significativa tanto para o parto normal quanto cesáreo, porém uma proporção maior de crianças apresentaram melhores índices de Apgar quando o parto foi normal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akanlawon, A.O. & Ejiwunmi, A.B. - Biological factors in multiple births in Lagos. *East. Afr. Med. J.*, 63: 115-120, 1986.
- Alfieri, A., Gatti, I. & Alfieri, A.C. - Weight and height growth in twins and children born in the last decade. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 36:209-211, 1987.
- Allen, G. & Parisi, P. - Trends in monozygotic and dizygotic twinning rates by maternal age and parity. Further analysis of italian data, 1949-1985, and rediscussion of U.S. data, 1964-1985. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 39: 317-328, 1990.
- Allen, G. & Schachter, J. - Ease of conception in mothers of twins. *Soc. Biol.*, 18: 18-27, 1971.
- Alikani, M.; Noyes, N.; Cohen, J. & Rosenwaks, Z. - Monozygotic twinning in the human is associated with the zona pellucia architecture. *Human Reproduction*, 9:1318-1321, 1994.
- Anderson, W.J.R. - Stillbirth and neonatal mortality in twin pregnancy. *J. Obstet. Gynaec.* 63: 205-215, 1956.
- Apgar, V. - A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth. & Analg.*, 32: 260-267, 1953.
- Arizawa, M., Suehara, N., Takemura, T. & Nakayama, M. - Monozygotic twins discordant for sex. *Acta Obstet. Gynecol. Jpn.*, 40: 1479-1482, 1988.
- Asch, R.H., Ellsworth, L.R., Balmaceda, J.P. & Wong, P.C. - Pregnancy after translaparoscopic gamete intra-fallopian transfer [letter]. *Lancet*, 2: 1034-1035, 1984.
- Azubuike, J.C. - Multiple births in Igbo women. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 89: 77-79, 1982.
- Babson, S.G., Phillips, D.S. - Growth and development of twins dissimilar in size at birth. *N. Engl. J. Med.* 298:937-940, 1973.
- Barr, A. & Stevenson, A.C. - Stillbirths and infant mortality in twins. *Ann. Hum. Genet.*, 25: 131-140, 1961.
- Bartnicki, J., Meyenburg, M. & Saling, E. - Small for gestational age twins: a retrospective analysis of clinical and acid-base status immediately after delivery. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 37:97-98, 1992.
- Beatty, R.A. - Genetic aspect of spermatozoa. In Coutinho, E.M. & Fuchs, F.C. (Eds.) *Physiology and genetics of reproduction*, part a. Plenum Press, New York, NY, 1974.
- Beiguelman, B. - *Citogenética humana*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1982.
- Beiguelman, B. - *Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações*, publicação da Revista Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, SP, 1994_a.

Beiguelman, B. - *Curso Prático de Bioestatística*, publicação da Revista Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, SP, 1994_b.

Beiguelman, B., Marchi, A., Hama, T., Amin, C.C., Godoi, M.N.C. & Baptista, T.A. - Fecundidade e lepra. *Revta. Paul. Med.*, 66: 207-213, 1965.

Beiguelman, B. & Villarroel-Herrera, H.O. - Seasonal variation in twin birth rates in Brazil. *Rev. Brasil. Genet.*, 15: 703-706, 1992_a.

Beiguelman, B. & Villarroel-Herrera, H.O. - Sex ratio of twins in a southeastern brazilian population. *Rev. Brasil. Genet.*, 15: 707-711, 1992_b.

Beiguelman, B. & Villarroel-Herrera, H.O. - Factors influencing the decline of twinning incidence in a southeastern brazilian population. *Rev. Brasil. Genet.*, 16: 793-801, 1993.

Belitzky, R., Fescina, R.E. & Ucieda, F. - Definición y terminologías aplicables al período perinatal. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y modificaciones de la F.I.G.O. *Publicación Científica del CLAP*, 757: 136, 1978.

Benirschke, K. - Normal development. In *Maternal fetal medicine - principles and practice*. Creasy R.K. & Resnik, R. (Eds.), 3^a ed., Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, EUA, 1994_a.

Benirschke, K. - Multiple gestation, incidence, etiology and inheritance. In *Maternal fetal medicine - principles and practice*. Creasy R.K. & Resnik, R. (Eds.), 3^a ed., Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, EUA, 1994_b.

Benirschke, K. & Kim, C.K. - Multiple pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 288: 1329-1336, 1973.

Bernstein, M.E. - Studies in the human sex ratio: a genetic explanation of the wartime increase in the secondary sex ratio. *Am. J. Hum. Genet.*, 10: 68-70, 1958.

Bertranpetit, J. & Marin, A. - Demographic parameters and twinning: a study in Catalonia, Spain. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 37: 127-135, 1988.

Bleker, O.P., Oosting, J. & Hemrika, D.J. - On the cause of the retardation of fetal growth in multiple gestations. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 37:41-46, 1988.

Blickstein, I. - The definition, diagnosis and management of growth-discordant twins: an international census survey. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 40: 345-351, 1991.

Blickstein, I. & Weissman, M.D. - Birth weight discordancy in male-first and female-first pairs of unlike-sexed twins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162:661-663, 1990.

Boklage, C. E. - The organization of the oocyte and embryogenesis in twinning and fusion malformations. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 36:421-431, 1987.

Bomse-Helmreich, O. & Papiernik-Berkhauer, E. - Delayed ovulation and monozygotic twinning. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 25:73-76, 1976

Bonnelykke, B. - Maternal age and parity as predictors of human twinning. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 39: 329-334, 1990.

Bonnelykke, B., Sogaard, J. & Nielsen, J. - Seasonality in twin birth rates, Denmark, 1936-84. *J. Epidemiol. Comm. Health*, 41: 338-343, 1987.

Boomsma, D.I., Orlebeke, J.F. & Van Baal, G.C.M. - The Dutch twin register: growth data on weight and height. *Behav. Genet.*, 22 : 247-251, 1992.

Brackenridge, C. J. - The secular variation of Australian twin births over fifty years. *Ann. Hum. Biol.*, 4: 559-564, 1977.

Bressers, W.M., Eriksson, A.W., Kostense, P.J. & Parisi, P. - Increasing trend in the monozygotic twinning rate. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 36: 397-408, 1987.

Buckler, J.M.H. & Buckler, J.B. - Growth characteristics in twins and higher order multiple births. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 36:197-208, 1987.

Bulmer, M.G. - The effect of parental age, parity and duration of marriage on the twinning rate. *Ann. Hum. Genet.*, 23: 454-458, 1959.

Bulmer, M.G. - The twinning rate in Europe and Africa. *Ann. Hum. Genet.*, 24: 121-125, 1960.

Bulmer, M.G. - *The biology of twinning in man*. Oxford, Clarendon Press, 1970.

Burt, R.D., Vaughan, T.L. & Daling, J.R. - Evaluating the risks of cesarean section: low Apgar score in repeat c-section and vaginal deliveries. *Am. J. Public Health* 78:1312-1314, 1988.

Campbell, D.M., Campbell, A.J. & MacGillivray, I. - Maternal characteristics of women having twin pregnancies. *J. Biosoc. Sci.*, 6: 463-470, 1974.

Cannatelli, L., Gitto, E., Prudente, D., Cordaro, V., Cordaro, S., Liotta, C. & Barberi, I. - An epidemiologic study on the correlation between clinical symptomatology and modality of birth in twins, 1990 to 1993. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 43: 108-109, 1994.

Carpenter, G. - Receptor for epidermal growth factor and other polypeptide mitogens. *Annu. Rev. Biochem.*, 56: 881-914, 1987.

Castilla, E.E., Lopez-Camelo, J.S., Orioli, I.M., Sánchez, O. & Paz, J.E. - The epidemiology of conjoined twins in Latin America. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 37: 111-118, 1988.

Catlin, E.A., Carpenter, M.W., Brann, B.S. 4th, Mayfield, S.R., Shaul, P.W., Goldstein, M., Oh, W. - The apgar score revisited: influence of gestational age. *J. Pediatr.* 109:865-868, 1986.

Cetrulo, C.L., Ingardia, C.J. & Sbarra, A.J. - Management of multiple gestation. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 23: 533-548, 1980.

- Chandra, R.K. - Fetal malnutrition and postnatal immunocompetence. *Amer. J. Dis. Child.*, 129: 450-454, 1975.
- Channing, C.P. & Tsafiriri, A. - Mechanism of action of luteinizing hormone on ovary *in vitro*. *Metabolism*, 26: 413-468, 1977.
- Chaurasia, A.R. - Perinatal mortality in twins. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 29:237-239, 1980.
- Chen, C.J, Lin, T.M., Chang, C. & Cheng, Y.J.- Epidemiological characteristics of twinning rates in Taiwan. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 36: 335-342, 1987.
- Chen, C.J, Wang, C. J., Yu, M.W. & Lee, T.K. - Perinatal mortality and prevalence of major congenital malformations of twins in Taipei City. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 41: 197-203, 1992.
- Ciocco, A. - Variation in the sex ratio at birth in U.S. *Hum. Biol.*, 10: 36-64, 1938.
- Ciocco, A. - Sex differences in morbidity and mortality. *Quant. Rev. Biol.*, 15: 59-73, 192-210, 1940.
- Committee on fetus and newborn. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 78: 1148-1149, 1986.
- Cohen, J., Elsner, C., Kort, H., Malter, H., Massey, J., Mayer, M.P. & Weimer, K. - Impairment of hatching process following IVF in the human and improvement of implantation by assisting hatching using micromanipulation. *Hum. Reprod.* 5: 7-13, 1990.
- Corey, L.A., Nance, W.E., Kang, K.W. & Christian, J.C. - Effects of type of placentation on birthweight and its variability in monozygotic and dizygotic twins. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 28:41-50, 1979.
- Coutinho, E.M., Maia, H. & Xavier da Costa, R. - The effect of a continuous low dose progestin on tubal and uterine motility.: 161-166, 1973.
- Couzinet, B., Lestrat, N., Brailly, S., Forest, M. & Schaison, G. - Stimulation of ovarian follicular maturation with pure follicle-stimulating hormone in women with gonadotropin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 66: 552-556, 1988.
- Crowther, C.A. & Hamilton, R.A. - Triplet pregnancy: a 10-year review of 105 cases at Harare maternity hospital, Zimbabwe. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 38:271-278, 1989.
- Czeizel, A. - Unexplainable demographic phenomena of multiple births in Hungary. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 22: 214-218, 1974.
- Czeizel, A. & Acsádi, G. - Demographic characteristics of multiple births in Hungary. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 20: 301-313, 1971.
- Dandekar, P.V., Martin, M.C. & Glass, R.H. - Maturation of immature oocytes by coculture with granulosa cells. *Fertil. Steril.*, 55: 95-99, 1991.

Dandekar, P.V. & Talbot, P. - Perivitelline space of mammalian oocytes: Extracellular matrix of unfertilized oocytes and formation of a cortical grannule envelope following fertilization. *Mol. Reprod. Dev.*, 31: 135-143, 1992.

Das Chaudhuri, A.B., Basu, S. & Chakraborty, S. - Twinning rate in the muslim population of West Bengal. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 42: 35-39, 1993.

Delascio, D. & Guariento, A. - Recém-nascido. Assistência. In *Obstetrícia normal - Briquet*. 3ª ed., Sarvier, São Paulo, SP, 1987.

Dicionário de especialidades farmacêuticas (DEF 94/95) Melo, J.M.S. (Eds.). Editora de Publicações Científicas Ltda. Rio de Janeiro, Rj, 1995.

Doherty, J.D.H. - Fertility, fecundity and twinning: a comparison of the trends in births and twinning in Australia from 1854 to 1982. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 37: 119-125, 1988_a.

Doherty, J.D.H. - Perinatal mortality in twins, Australia, 1973-1980: II maternal age, lethal congenital malformations and sex. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 37:321-329, 1988_b.

Doherty, J.D.H. & Lancaster, P.A.L. - The secular trend of twinning in Australia, 1853-1982. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 35: 61-76, 1986.

Drage, J.S. & Berendes, H. - Apgar scores and outcome of the newborn. *Pediatr. Clin. North Am.*, 13: 637-643, 1966.

Edmonds, D.K., Lindsay, K.S., Miller, J.F., Williamson, E. & Wood, P.J. - Early embryonic mortality in women. *Fertil. Steril.*, 38: 447-453, 1982.

Edwards, J.H. - Season and rate of conception. *Nature*, 3590: 357, 1938.

Edwards, J.H., Dent, T. & Kahn, J. - Monozygotic twins of different sex. *J. Med. Genet.*, 3: 117-123, 1966.

Elwood, J.M. - Changes in the twinning rate in Canada 1926-70. *Brit. J. Prev. Soc. Med.*, 27: 236-241, 1973.

Elwood, J.M. - Maternal and environmental factors affecting twin births in canadian cities. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 85: 351-358, 1978.

Enders, A.C. - Fertilization, cleavage and implantation. In *Reproduction and breeding techniques for laboratory animals*. Hafez, E.S.E. (Ed.), Lea & Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, EUA, 1970.

Enders, T. & Stern C. - The frequency of twins, relative to age of mothers, in American populations. *Genetics*, 33:263-268, 1948.

Erhardt, C.L., Joshi, G.B., Nelson, F.G., Kroll, B.H. & Weiner, L. - Influence of weight and gestational age on perinatal and neonatal mortality by ethnic group. *Am. J. Publ. Health*, 54: 1841-1855, 1964.

Erhardt, C.L., Nelson, F.G. & Pakter, J. - Seasonal patterns of conception in New York City. *Am. J. Publ. Health*, 61: 2246-2258, 1971.

Erikson, J.D. - The secondary sex ratio in the United States 1969-1974. Association with race, parental age, birth order, paternal education and legitimacy. *Ann. Hum. Genet.*, 40: 205-212, 1976.

Eriksson, A.W. - Twinning in families of triplets. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 39: 279-293, 1990.

Eriksson, A.W. & Fellman, J. - Twinning and legitimacy. *Hereditas*, 57:395-402, 1967.

Eriksson, A.W. & Fellman, J. - Differences in the twinning trends between Finns and Swedes. *Am. J. Hum. Genet.*, 25: 141-151, 1973.

Eriksson, A.W. & Forsius, H. - Studies on human population genetics and anthropology in isolates on Åland Islands. Symp. on "The methodology of isolates". *J. Génét. Hum.* 13: 60-75, 1964.

Essel, J.K. & Opai-Tetteh, E.T. - Twin birth-weight discordancy in transkei. *S. Afr. Med. J.* 84:69-71, 1994.

Fanaroff, A.A. & Martin, R.J. - Delivery room resuscitation of newborn. In *Neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant*. 5^a ed., vol.2, MOSBY-Year Book, New York, NY, 1992_a.

Fanaroff, A.A. & Martin, R.J. - Central nervous system disturbances. In *Neonatal-perinatal medicine : diseases of the fetus and infant*. 5^a ed., vol.2, MOSBY-Year Book, New York, NY, 1992_b.

Feitosa, M.F. - Aspectos genético demográficos da razão sexual em alguns países da América Latina. Tese de doutorado. USP - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 1990.

Fitzhardinge, P.M. & Steven, E.M. - The small-for-date infant II - Neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics*, 50: 50-57, 1972.

Forrest, J.D. & Singh, S. - The sexual and reproductive behavior of american women, 1982-1988. *Fam. Plann. Perspect.*, 22: 206-214, 1990.

Fox, R.R. & Laird, C.W. - Sexual cycles. In *Reproduction and breeding techniques for laboratory animals*. Hafez, E.S.E., Lea & Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, EUA, 1970.

Fraser, D., Picard, R. & Picard, E. - Factors associated with neonatal problems in twin gestations. *Acta. Genet. Med. Gemellol.*, 40:193-200, 1991.

Fredricsson, B., Björkman, N. - Morphologic alterations in the human oviduct epithelium induced by contraceptive steroids. *Fertil. Steril.* 24:19-30, 1973.

Fujimoto, A., Boelter, W.D., Sparkes, R.S., Lin, M.S. & Battersby, K. - Monozygotic twins of discordant sex both with 45,X/46,X,idic(Y) mosaicism. *Am. J. Med. Genet.*, 41: 239-245, 1991.

Garza-Chapa, R., Escobar, M.S., Cerda, R. & Leal-Garza, H. - Factors related to the frequency of twinning in the State of Nuevo León, México during 1977 and 1978. *Human. Biol.*, 56(2):277-290, 1984.

Gedda, L. - Twin study today. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 43: 3-15, 1994.

Gedda, L., Brenci, G. & Carrega, R. - Seasonality in twins vs single births. *Abstracts of Sixth Int. Cong. on Twin Studies, Acta Genet. Med. Gemellol.*, 38: 131, 1989.

Gedda, L., Brenci, G. & Gatti, I. - Low birth weight in twins versus singletons: separate entities and different implications for child growth and survival. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 30:1-8, 1981.

Gedda, L., Brenci, G. & Tripodi, F. - Twin research: past and present. *Human Genetics, Part A: The unfolding genome*, Bonné-Tamir, B. (Ed.), Alan R. Liss, Inc.: 345-350, 1982.

Gedda, L., Martins, M. & Parisi, P. - Twinning in the palestinian population of Jerusalem and the West Bank. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 41: 1-3, 1992.

Gilula, N.B., Epstein, M.L. & Beers, W.H. - Cell-to-cell communication and ovulation: a study of the *cumulus-oocyte* complex. *J. Cell. Biol.*, 78: 58-75, 1978.

Giudice, L.C. - Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil. Steril.*, 61: 1-17, 1994.

Glass, R.H. - Gamete transport, fertilization, and implantation. In *Maternal fetal medicine. Principles and Practice*. Creasy, R.K. & Resnik, R. (Eds.), 3^a ed., Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, EUA, 1994.

Goldgar, D.E. & Kimberling, W.J. - Genetic expectations of polar body twinning. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 30: 257-266, 1981.

Gómez, E., Tarín, J.J. & Pellicer, A. - Oocyte maturation in humans: the role of gonadotropins and growth factors. *Fertil. Steril.*, 60: 40-46, 1993.

Goshen, R., Ben-Rafael, Z., Gonik, B., Lustig, O., Tannos, V., de Groot, N. & Hochberg, A.A. - The role of genomic imprinting in implantation. *Fertil. Steril.*, 62: 903-910, 1994.

Goswami, H.K. & Wagh, K.V. - Twinning in India. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 24:347-350, 1975.

Grothe, W. & Rüttgers, H. - Twin pregnancies: an 11-year review. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 34: 49-58, 1985.

Guerrero, R. - Sex ratio: a statistical association with the type and time of insemination in the menstrual cycle. *Int. J. Fertil.*, 15: 221-225, 1970.

Guerrero, R. - Association of the type and time of insemination within the menstrual cycle with the human sex ratio at birth. *N. Engl. J. Med.*, 291: 1056-1059, 1974.

Guttmacher, A.F. & Kohl, S.G. - The fetus of multiple gestations. *Obstet. Gynecol.* 12: 528-541, 1958.

Hafez, E.S.E. - Female reproductive cycles. In *Reproduction and breeding techniques for laboratory animals*. Lea & Febiger, Philadelphia, Pennsylvania, EUA, 1970.

Harlap, S. - Multiple births in former oral contraceptive users. *British J. Obst. Gyn.* 86:557-562, 1979.

Harper, P.A. & Wiener, G. - Sequelae of low birth-weight. *Ann. Rev. Med.* 16: 405-420, 1965.

Hartman, J.F. & Gwatkin, R.B.L. - Alteration of sites on the mammalian sperm surface following capacitation. *Nature*, 234: 479-481, 1971.

Hémon, D., Berger, C. & Lazar, P. - The etiology of human dizygotic twinning with special reference to spontaneous abortions. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 28:253-258, 1979.

Hémon, D., Berger, C. & Lazar, P. - Some observations concerning the decline of dizygotic twinning rate in France between 1901 and 1968. In Gedda, L., Parisi, P., Nance, W.E. (Eds.): *Twin research 3: twin biology and multiple pregnancy*. The New York: Alan R. Liss, pp. 49-56, 1981.

Hoshi, K., Sugano, T., Endo, C., Yoshimatsu, N., Yanagida, K. & Sato, A. - Induction of the acrosome reaction in human spermatozoa by human zona pellucida and effect of cervical mucus on zona-induced acrosome reaction. *Fertil. Steril.*, 60: 149-153, 1993.

Hsieh, T., Chang, T., Chiu, T., Hsu, J. & Chao, A. - Growth discordancy, birth weight, and neonatal adverse events in third trimester twin gestations. *Gynecol. Obstet. Invest.* 38: 36-40, 1994.

Husby, H., Holm, N.V., Gernow, A., Thomsen, S.G., Kock, K. & Gürtler, H. - Zygosity, placental membranes and Weinberg's rule in a Danish consecutive twin series. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 40: 147-152, 1991.

Imaizumi, Y. - Twinning rates in Japan, 1951-1990. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 41: 165-175, 1992.

Imaizumi, Y. & Inouye, E. - Analysis of multiple birth rates in Japan. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 28: 107-124, 1979.

Inouye, E. - Twins and genetic studies of man. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 41: 91-96, 1992.

International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Conjoined twins an epidemiological study based on 312 cases. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 40: 325-335, 1991.

Jacobs, P.A., Szulman, A.E., Funkhouser, J., Matsuura, J.S. & Wilson, C.C. - Human triploidy : relationship between parental origin of the additional diploid complement and development of partial hydatiform mole. *Am. Hum. Genet.* 46: 223-231, 1982.

Jakobovits, A.A. - The significance of birth weight discordance in twins. *Acta Med. Hungarica* 49:195-200, 1993.

James, W.H. - Cycle day of insemination, coital rate and sex ratio. *Lancet*, 1: 112-114, 1971.

James, W.H. - Secular changes in dizygotic twinning rates. *J. Biosoc. Sci.*, 4: 427-434, 1972.

James, W.H. - Possible bias associated with the use of Weinberg's rule. *J. Reprod. Med.*, 13: 199, 1974.

James, W.H. - The secular decline in dizygotic twinning rates in Italy. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 24: 9-14, 1975_a.

James, W.H. - Sex ratio in twin births. *Ann. Hum. Biol.*, 2: 365-378, 1975_b.

James, W.H. - Seasonality in twin births. *Am. Hum. Biol.*, 3: 193-195, 1976_a.

James, W.H. - Timing of fertilization and sex ratio of offspring. A review . *Ann. Hum. Biol.*, 3: 549-556, 1976_b.

James, W.H. - Is Weinberg's differential rule valid? *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 28: 69-71, 1979.

James, W.H. - Secular changes in twinning rates in England and Wales. *Ann. Hum. Biol.*, 7: 485-487, 1980_a.

James, W.H. - Seasonality in twin and triplet births. *Am. Hum. Biol.*, 7: 163-175, 1980_b.

James, W.H. - Second survey of secular trends in twinning rates. *J. Biosoc. Sci.*, 14: 481-497, 1982.

James, W.H. - The sex ratio of japanese twins. *Hum. Hered.*, 33: 109-111, 1983.

James, W.H. - Coitus-induced ovulation and its implications for estimates of some reproductive parameters. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 33: 547-555, 1984_a.

James, W.H. - Twins. *N. Engl. J. Med.*, 311:58, 1984_b.

James, W.H. - Recent secular trends in dizygotic twinning rates in Europe. *J. Biosoc. Sci.*, 18: 497-504, 1986.

James, W.H. - Twinning rate in Finland. *Neurology*. 38:997, 1988.

Jansen, R.P.S. - Fallopian tube secretions: implications for tubal microsurgery. *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynecol.*, 21: 140-142, 1981.

Jean, Y., Langlais, J., Roberts, K.D., Chapdelaine, A. & Gilles, B. - Fertility of a woman with nonfunctional ciliated cells in the fallopian tubes. *Fertil. Steril.*, 31: 349-350, 1979.

Jeanneret, O., MacMahon, B. - Secular changes in rates of multiple births in the United States. *Am. J. Hum. Genet.*, 14: 410-425, 1962.

Kamimura, K. - Epidemiology of twin births from a climatic point of view. *Br. J. Prev. Soc. Med.*, 30: 175-179, 1976.

Karp, L., Bryant, J.I., Tagatz, G., Giblett, E. & Fialkow, P.J. - The occurrence of gonadal dysgenesis in association with monozygotic twinning. *J. Med. Genet.*, 12: 70-78, 1975.

Kataki, A. & Kouvatsi, A. - Twinning in Greece. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 37: 147-150, 1988.

Katsouyiannopoulos, V. - The falling twin rate in Greece. *J. Epidemiol. Community Health*, 35: 218-219, 1981.

Keith, L. - Mortality and morbidity among twins: recent observations from the United States. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 43: 25-31, 1994.

Khoury, M.J. & Erikson, J.D. - Maternal factors in dizygotic twinning: evidence from interracial crosses. *Ann. Hum. Biol.*, 10: 409-416, 1983.

Khoury, M.F., Erikson, J.D. & James, L.M. - Paternal effects on the human sex ratio at birth: evidence from interracial crosses. *Am. J. Hum. Genet.*, 36: 1103-1111, 1984.

Kiely, J.L. - Time trends in neonatal mortality among twins and singletons in New York City, 1968-1986. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 40: 303-309, 1991.

Knitza, R.; Ott, M.; Hasbargen, U. & Hepp, H. - Duration of multifetal gestations, birth weight and infant prognosis. *J. Perinat. Med.*, 21: 295-298, 1993.

Komai, T. & Fukuoka, G. - Frequency of multiple births among the Japanese and related peoples. *Amer. J. Phys. Anthropol.*, 21: 433 1936.

Kroneld, R. - Human twinning rate in Iniö in the south-west of Finland. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 37: 143-146, 1988.

Krueger, J. & Propping, P. - Twinning frequencies in Baden-Wurttemberg according to maternal age and parity from 1955 to 1972. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 25: 36-40, 1976.

Kurosawa, K., Kuromaru, R., Imaizumi, K., Nakamura, Y., Ishikawa, F., Ueda, K. & Kuroki, Y. - Monozygotic twins with discordant sex. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 41: 301-310, 1992.

Langman, J. - Da ovulação à implantação. In *Embriologia médica*. 3ª ed. Atheneu Editora, São Paulo, SP, 1977a.

Langman, J. - Formação do disco germinativo bilaminar. *In Embriologia médica*. 3ª ed. Atheneu Editora São Paulo, SP, 1977.

Laski, R.E., Lechting, A., Delgado, H., Klein, R.E., Engle, P., Yarbrough, C. & Martorell, R. - Birthweight and psychomotor performance in rural Guatemala. *Amer. J. Dis. Child.*, 129: 566-570, 1975.

Lawler, S.D. - Genetic studies on hydatiform moles. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 176:147-161, 1984.

Lazar, P. - Effects des avortements spontanés sur la fréquence des naissances gemellaires. *Cr. Acad. Sc. Paris* 282:243-246, 1976.

Lee, S. & Takano, K. - Sex ratio in human embryos obtained from induced abortion: histological examination of the gonod in 1.452 cases. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 108: 1294-1296, 1970.

Lehninger, A.L. - Hormônios. *In Princípios de Bioquímica*. Sarvier, São Paulo, SP, 1989.

Leroy, B., Lefort, F., Neveu, P., Risse, R.J., Trévisse, P. & Jeny, R. - Intrauterine growth charts for twin fetuses. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 31:199-206, 1982.

Lessey, B.A., Castelbaum, A.J., Buck, C.A., Lei, Y., Yowell, C.W. & Sun, J. - Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil. Steril.*, 62: 497-506, 1994.

Linder, D., McCaw, B.K. & Hecht, F. - Parthenogenetic origin of benign ovarian teratomas. *N. Eng. J. Med.*, 292:63-66, 1975.

Luke, B., Witter, F.R., Abbey, H., Feng, T., Namnoum, A.B., Paige, D. M. & Johnson, T.R.B. - Gestational age-specific birthweights of twins versus singletons. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 40: 69-76, 1991.

Lumme, R.H. & Saarikoski, S.V. - Perinatal deaths in twins pregnancy : a 22-years review. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 37:47-54, 1988.

MacLennan, A.H. - Multiple gestation: clinical characteristics and management. *In Maternal fetal medicine-principles and practice*. Creasy R.K. & Resnik, R. (Eds.), 3ª ed. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1994.

Manual Merck de Medicina. Berkow, R. (Ed.), 15ª ed. Livraria Roca Ltda., São Paulo, SP, 1992.

Marinho, A.O., Ilesanmi, A.O., Ladele, O.A., Asuni, O.H., Omigbodun, A. & Oyejide, C.O. - A fall in the rate of multiple births in Ibadan and Igbo Ora, Nigeria. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 35:201-204, 1986.

Marlow, N. - Do we need an Apgar score ? *Arch. Dis. Child.* 67:765-767, 1992.

Martin, N.G., Shanley, S., Butt, K., Osborne, J. & O'Brien, G. - Excessive follicular recruitment and growth in mothers of spontaneous dizygotic twins. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 40: 291-301, 1991.

Maruffo, C.A., Casavilla, F., van Nynatten, B. & Perez, V. - Modifications of the human endometrial fine structure induced by low-dose progestogen therapy. *Fertil. Steril.* 25:778-787, 1974.

Maruri, F. & Azziz, R. - Laparoscopic surgery for ectopic pregnancies: technology assessment and public health implications. *Fertil. Steril.*, 59: 487-498, 1993.

Mastroiannis, C. - Gamete intrafallopian transfer: ethical considerations, historical development of the procedure, and comparison with other advanced reproductive technologies. *Fertil. Steril.*, 60: 389-402, 1993.

McKeown, T. & Lowe, C.R. - The sex ratio of stillbirths related to cause and denotion of gestation. *Human Biol.*, 23: 41-46, 1951.

McKeown, T. & Record, R.G. - Observations on foetal growth in multiple pregnancy in man. *J. Endocrinol* 5:387-401, 1952.

McLaughlin, D.S., Troike, D.E., Tegenkamp, T.R. & McCarthy, D.G. - Tubal ovum transfer: a catholic approved alternative to *in vitro* fertilization [letter]. *Lancet*, 1: 214, 1987.

Meehan, F.P., Magani, I.M. & Mortimer, G. - Perinatal Mortality in multiple pregnancy patients. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 37: 331-337, 1988.

Mellender-Araújo, A. - *Estrutura populacional e malformações congênitas na população de Porto Alegre*. Tese de Dout., Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1973.

Milham, S. Jr. - Pituitary gonadotrophin and dizygotic twinning. *Lancet*, 2: 566, 1964.

Miller, J.F., Williamson, E., Glue, J., Gordon, Y.B., Grudzinskas, J.G. & Sykes, A. - Fetal loss after implantation: a prospective study. *Lancet*, 2: 554-556, 1980.

Moraes, M.H.B., Beiguelman, B. & Krieger, H. - Decline of the twinning rate in Brazil. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 38: 57-63, 1989.

Mosteller, M., Townsend, I., Corey, A. & Nace, W.E. - Twinning rates in Virginia: secular trends and the effects of maternal age and parity. In Gedda, L., Parisi, P., Nance, W.E. (Eds.): *Twin Research 3: Twin Biology and Multiple Pregnancy*. New York: Alan R. Liss, 57-69, 1981.

Murphy, M. & Botting, B. - Twinning rates and social class in Great Britain. *Arch. Dis. Child.*, 64:272-274, 1989.

Murphy, M. & Seagroatt, V. - Twin peaks, extramarital conceptions, and virgin births: is there a connection ? *Arch. Dis. Child.*, 67 : 189-191, 1992.

Myrianthopoulos - An epidemiologic survey of twins in a large prospectively studied population. *Am. J. Hum. Genet.*, 22:611, 1970.

Naeye, R.L., Benirschke, K., Hagstrom, J.W. & Marcus, C.C. - Intrauterine growth of twins as estimated from liveborn birth-weight data. *Pediatrics* 37:409-416, 1966.

Nakano, R. & Takemura, H. - Birth order in delivery of twins. *Gynecol. Obstet. Invest.* 25:217-222, 1988.

Neme, B. - *Obstetricia Básica*. Ed. Savier, São Paulo SP, 1994.

Nielsen, J., Hommiz, A., Isaksen, B. & Bertelsen, A. - Incidence of twin births in Denmark from 1911-1974. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 27: 45-50, 1978.

Nonaka, K. & Miura, T. - Incidence of twinning in London from 1581 to 1760. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 36: 365-372, 1987.

Nonaka, K., Miura, T. & Peter, K. - Seasonal effects on twinning in a fertile population, the Hutterites. *Abstracts of the Sixth Int. Cong. in Twin Studies, Acta Genet. Med. Gemellol.*, 38: 112-113, 1989.

Nylander, P.P.S. - Serum levels of gonadotrophins in relation to multiple pregnancy in Nigeria. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth.* 80: 651-653, 1973.

Nylander, P.P.S. - The factors that influence twinning rates. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 30:189-202, 1981.

Nylander, P.P.S. & Osunkoya, B.O. - Unusual monochorionic placentation with heterosexual twins. *Obstet. Gynecol.*, 36: 621-625, 1970.

Ohlsson, R., Nyström, A., Pfeifer-Ohlsson, S., Töhönen, V., Hedborg, F., Schofield, P., Flam, F. & Ekström, T. J.- IgF2 is parentally imprinted during human embryogenesis and in the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat. Genet.*, 4: 94-97, 1993.

Olofsson, P. & Rydhström, H. - Management in second stage of labor in term twin delivery. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 34: 213-216, 1985.

Olsen, J. & Knudsen, L.B. - Twinning rates by residence in Denmark 1978 to 1982. *Scand. J. Soc. Med.*, 14:2147-150, 1986.

Orlebeke, J.F., Caroline, G., van Baal, M., Boomsma, D.I. & Neeleman, D. - Birth weight in opposite sex twins as compared to same sex dizygotic twins. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 50: 95-98, 1993.

Osbourne, G.K. & Patel, N.B. - An assessment of perinatal mortality in twin pregnancies in Dundee. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 34:193-199, 1985.

Pachi, A., Paesano, R., Giorgetti, T., Conti-Puorger, C., Petrelli, V., Ianiro, G., Rocino, M.T. & Spera, G. - Obstetrical implications in multiple pregnancies. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 43: 33-43, 1994.

- Papiernik, E., Mussy, M.A., Vial, M. & Richard, A. - A low rate of perinatal deaths for twin births. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 34: 201-206, 1985.
- Parazzini, F., Villa, A., Moroni, S., Tozzi, L. & Restelli, S. - The epidemiology of multiple pregnancies. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 43: 17-23, 1994.
- Parisi, P. & Caperna, G. - The changing incidence of twinning : one century of Italian statistics. Em Gedda, L., Parisi, P. & Nance, W.E. (Eds.) - *Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy*, Alan R. Liss, New York: 35-48, 1981.
- Parisi, P. & Caperna, G. - Twinning rates, fertility, and industrialization: a secular study. In Bonné-Tamir, B. (Ed.): *Human Genetics, Part A: The Unfolding Genome*. Alan R. Liss, New York: 375-394, 1982.
- Pedreira, C.M., Peixoto, L.I.S. & Ito-Rocha, L.M.G. - Estudo da gemelaridade na população de Salvador, Bahia. *Anais I Reunião Brasil. Genét. Hum.* (Curitiba): 137-140, 1959.
- Phelan, M.C., Pellock, J.M. & Nance, W.E. - Discordant expression of fetal hydantoin syndrome in heteroparental dizygotic twins. *N. Engl. J. Med.*, 307: 99-101, 1982.
- Philippe, P. - Genetic epidemiology of twinning: a population-based study. *Am. J. Med. Genet.*, 20: 97-105, 1985.
- Picard, R., Fraser, D., Hagay, Z.J. & Leiberman, J. R. - Twinning in southern Israel; secular trends, ethnic variation and effects of maternal age and parity. *Europ. J. Gynecol. Reprod. Biol.*, 33: 131-139, 1989.
- Picard, R., Fraser, D., Hagay, Z.J. & Leiberman, J. R. - Twinning in southern Israel. seasonal variation and effects of ethnicity, maternal age and parity. *J. Reprod. Med.*, 35: 163-167, 1990.
- Picard, R., Fraser, D. & Picard, E. - Ethnicity and sex ratio in twin births. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 40: 311-317, 1991.
- Pilotto, R.F., Magna, L.A., Beiguelman, B. - Factors influencing human birth weight in normal pregnancy: a prospective study in a brazilian university hospital. *Rev. Brasil. Genet.*, 16: 457-469, 1993.
- Pollard, G.M. - Multiple births in Australia. *J. Biosoc. Sci.* 1:389-404, 1969.
- Potter, E.L. & Fuller, H. - Multiple pregnancies at the Chicago lying in hospital, 1941-1947. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 58: 139-146, 1949.
- Potter, R.G. & Parker, M.P. - Predicting the time required to conceive. *Popul. Stud.*, 18: 99-116, 1984.
- Powers, W.F. - Twin pregnancy, complications and treatment. *Obstet. Gynecol.* 42:795-808, 1973.
- Puissant, F. & Leroy, F. - A reappraisal of perinatal mortality factors in twins. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 31:213-219, 1982.

Ramos-Arroyo, M.A.; Ulbright, T.M.; Yu, P.U. & Christian, J.C. - Twin study: relationship between birth weight, zygosity, placentation, and pathologic placental changes. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 37:229-238, 1988.

Rachdi, R., Fekih, M.A., Mouelhi, C.H. & Brahim, H. - Problèmes posés par l'accouchement de la grossesse gémellaire. *Rev. Fr. Gynécol. Obstét.* 87:295-298, 1992.

Reindollar, R.H., Byrd, J.R., Hahn, D.H., Haseltine, F.P. & McDonough, P.G. - A cytogenetic and endocrinologic study of a set of monozygotic isokaryotic 45,X/46,XY twins discordant for phenotypic sex: mosaicism versus chimerism. *Fertil. Steril.*, 47: 626-633, 1987.

Renkonen, K.O. - Problems connected with the birth of male children. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 14: 177-185, 1964.

Renkonen, K.O. - The mothers of twins and their fertility. *Ann. Med. Exp. Fenn.*, 44: 322-325, 1966.

Renkonen, K.O. - Heterogeneity among first post-nuptial deliveries. *Ann. Hum. Genet.*, 33: 319-321, 1970.

Rezende, J. - *Obstetricia*. 5^a ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, RJ, 1988.

Roelfzema, W.H., Roelofsen, A.M. & Copius, J.H.J. - Light microscopic aspects of the rat placenta after chronic cadmium administration. *Science Environ.*, 42: 181-184, 1985.

Rohde, W., Postmann, T. & Dörner, G. - Migration of Y bearing human spermatozoa in cervical mucus. *J. Reprod. Fertil.*, 33: 167-169, 1973.

Rola-Janicki, A. - Multiple Births in Poland in 1949-1971. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 22: 202-209, 1974.

Rush, W.R., Keirse, M.J.N.C., Howat, P. & Baum, J.D., Anderson, A.B.M., Turnbull, A.C., *et al* - Contribution of preterm delivery to perinatal mortality. *Br. Med. J.*, 2: 965-968, 1976.

Rydström, H. - The Effects of maternal age, parity and sex of the twins on twin perinatal mortality. A population based study. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 39: 401-408, 1990.

Schmidt, R., Sobel, E.H., Nitowsky, H.M., Dar, H. & Allen, F.H. - Monozygotic twins discordant for sex. *J. Med. Genet.*, 13: 64-79, 1976.

Schneider, L., Bessis, R. & Simonnet, T. - The frequency of ovular resorption during the first trimester of twin pregnancy. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 28: 271-272, 1979.

Schinzler, A.A.G.L., Smith, O.W. & Miller, J.R. - Monozygotic twinning and structural defects. *J. Pediatr.*, 95: 921-930, 1979.

Selvin, S. & Janerich, D.T. - Seasonal variation in twin births. *Nature*, 237: 289-290, 1972.

Shah, Y.G., Gragg, L.A., Moodley, S. & Williams, G.W. - Doppler velocimetry in concordant and discordant twin in gestations. *Obstet. Gynecol.*, 80:272-276, 1992.

Sheps, M.C. - On the time required for conception. *Popul. Stud.*, 18: 85-97, 1964.

Shipley P.W., Wray, J.A., Hechter, H.H., Arellano, M.G. & Borhant, N.O. - Frequency of twinning in California. Its relationship to maternal age, parity and race. *Amer. J. Epiderm.*, 85:147-156, 1967.

Shoham, Z., Jacobs, H.J. & Insler, V. - Luteinizing hormone: its role, mechanism of action, and detrimental effect when hypersecreted during the follicular phase. *Fertil. Steril.*, 59: 1153-1161, 1993.

Siegel, S. - Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento (Trad. de Farias, A.A.). *Mc Grow-H do Brasil Ltda.* Rio de Janeiro, 350p., 1975.

Smith, A. - Observations on the determinants of human multiple birth. *Annual Report of the Registrar General for Scotland*, 1964-1974, 1974.

Snedecor, G.W. - Statistical methods, 5a. ed., 9a. reimpressão. *The Iowa State University Press Ames*, Iowa, 1966.

Sorgo, G. - Das problem der superfolcundatio in Vaterschaftsgutachten. *Beitr. Gerchtl. Med.*, 30: 415-421, 1973.

Spellacy, W.M., Handler, A. & Ferre, C.D. - A case-control study of 1253 twin pregnancies from 1982-1987 perinatal data base. *Obstet. Gynecol.* 75:168-171, 1990.

Spielmann, W. & Kühnl, P. - The efficacy of modern blood group genetics with regard to a case of probable superfecundation. *Helmatol. Hung.*, 13: 75-85, 1980.

Stocks, P. - Recent statistics of multiple births in England and Wales. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 1: 8-13, 1952.

Stranziger, G., Doff, G., Fries, R. & Stocker, H. - Some rare cases of chimerism in twin cattle and their proposed use in determining germinal cell migration. *J. Hered.*, 72: 360-362, 1981.

Susanne, C. & Corbisier, J.V. - Les naissances gémellaires en Belgique (1960-1961). *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 18: 294-320, 1969.

Tan, K.L., Tan, R., Tan, S.H. & Tan, A.N. - The twin transfusion syndrome. *Clin. Pediat.*, 18: 111-114, 1979.

Taylor, E.S. - Editorial. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 31: 535-536, 1976.

Terasaki, P.I., Gjertson, D., Bernoco, I., Perdues, S., Mickey, M.R. & Bond, J. - Twins with two different fathers identified by HLA. *N. Engl. J. Med.*, 299: 590-592, 1978.

Tesarik, J., Mendoza, C., Ramirez, J.P. & Moos, J. - Solubilized human zona pellucida competes with a fucosylated neoglycoprotein for binding sites on the human sperm surface. *Fertil. Steril.*, 60: 344-350, 1993.

Tietze, C. - A note on the sex ratio of abortion. *Human Biol.*, 20: 156-160, 1948.

Timonen, S. & Carper, E. - Multiple pregnancies and photoperiodicity. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.*, 57: 135-138, 1968.

Tricoli V., Sen, D. & Solech, G. - The sexratio of male to female embryos as determined by sex cromatin. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 79: 504-509, 1960.

Turpin, R., Lejeune, J., Lafourcade, J., Chigot, P.L. & Salmon, C. - Présomption de monozygotisme en dépit d'un dimorphisme sexuel supt masculin XY et nyet mentre haplo X. *C.R.Acad-Su. Paris*, 252: 2945-2946, 1961.

Vlietinck, R., Derom, R., Van Den Bergue, H. & Thiery, M. - The validity of Weinberg's rule in the East Flanders prospective twin Survey (EFPTS). *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 37:137-147, 1988.

Weinberg, W. - Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Mehrlingsgebur ten beim Menschen. *Pflügers Arch.*, 88: 346-430, 1901.

Wenk, R.E., Brooks, M. & Houtz, T. - Heteropaternal dizygotic twinning evidence of human superfecundation. *Lab. Med.*, 17: 526-528, 1986.

Wenk, R.E., Houtz, T., Brooks, M. & Chiafari, F.A. - How frequent is heteropaternal superfecundation? *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 41: 43-47, 1992.

Williams, R.L., Creasy, R.K., Cunningham, C.G., Hawes, W.E., Norris, F.D. & Tashiro, M. - Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet. Gynecol.*, 59: 624-632, 1982.

Whittingham, D.G. - *In-vitro* fertilization, embryo transfer and storage. *Brit. Med. Bull.*, 35: 105-111, 1979.

Wyshak, G. & White, C. - Genealogical study of human twinning. *Am. J. Public. Health*. 55: 1586-1593, 1965

Yaron, Y., Botchan, A., Amit, A., Peyser, M.R., David, M.P. & Lessing. J.B. - Endometrial receptivity in the light of modern assisted reproductive technologies. *Fertil. Steril.*, 62: 225-232, 1994.

Yovich, J.L., Stanger, J.D., Grauaug, A., Barter, R.A., Lunay, G., Dawins, R.L. & Mulcahy, M.T. - Monozygotics twins from in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 41:833-837, 1984.

Zahalkova, M. - Multiple Births in Southern Moravia. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 22: 210-213, 1974.

Zahalkova, M., Zuldova, Z. Spontaneous abortions and twinning. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 33: 25-26, 1984.

Zugaib, M. e Cols - Prenhez ectópica. Estudo de 5122 casos consecutivos. *J. Bras. Ginecol.* 95: 17-21, 1985.