

The clinical challenge of delayed interval delivery in multiple pregnancies

O desafio clínico do parto diferido na gravidez múltipla

Fedra Rodrigues*, Joana Pereira**, Teresa Rodrigues***, Nuno Montenegro****

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Centro Hospitalar de S. João, Porto

Abstract

In the past decades, the prevalence of multifetal pregnancies has increased, predominantly because of delayed childbearing and the widespread use of assisted reproductive technology (ART). These pregnancies may be complicated by spontaneous preterm delivery, premature rupture of membranes or by conditions that require delivery so early that pose a high risk of serious morbidity or mortality. In selected cases, when one fetus is delivered very prematurely, the remaining fetus(es) can be retained in the uterus for a delayed-interval delivery, which may improve neonatal survival and decrease morbidity.

Delayed-interval delivery is a clinical challenge because we have to consider the advantage in extending intrauterine stay for the retained sibling(s) improving neonatal outcomes and the risk of maternal infection.

The goal of this review is to assess whether there are advantages in delayed-interval delivery in multifetal pregnancies, what are the risks for the fetuses and for the mother and what is the optimal management.

Keywords: Delayed interval delivery; Multifetal pregnancy; Prematurity; Chorioamnionitis.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a gravidez múltipla têm vindo a aumentar, devido à crescente utilização de técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA) e ao aumento da idade materna¹. Uma das principais complicações da gravidez múltipla é o parto pré-termo, que é responsável por um aumento da morbidade e mortalidade neonatais.

Na gravidez múltipla, define-se parto diferido como aquele que ocorre após um intervalo de tempo involuntariamente longo após o nascimento do primeiro gêmeo. Em 1880 foi publicado o primeiro caso de parto diferido não intencional, que ocorreu com um intervalo de tempo entre os partos de 44 dias². Seguem-se publica-

ções de parto diferido intencional ou ativo, em que são tomadas medidas, como o uso de tocolíticos, a realização de ciclorrafia e a antibioterapia profilática, com o intuito de prolongar a gravidez do(s) co-gêmeo(s), de modo a aumentar a sobrevida e a diminuir a morbidade neonatal, uma vez que, o risco de complicações é inversamente proporcional à idade gestacional (IG), no pré-termo³.

O parto diferido é um desafio clínico. O objectivo deste artigo consiste na pesquisa de respostas às seguintes questões: Existe benefício em diferir o parto do(s) co-gêmeo(s) e em que situações? Quais as contra-indicações? Quais os riscos fetais e maternos? Qual o procedimento recomendado?

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática com recurso à Pubmed utilizando as palavras-chave "delayed interval delivery" e "asynchronous multifetal delivery". A pesquisa foi limitada aos últimos 10 anos e a artigos de língua portuguesa, inglesa ou francesa. Foram obtidos 25 artigos dos quais foram seleccionadas as séries de casos

* Interno da Formação Específica de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Braga, Braga

** Interno da Formação Específica de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar de São João, Porto

*** Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar de São João, Porto. Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**** Diretor do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar de São João, Porto. Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

e os estudos de coorte retrospectivos ou prospectivos, de base hospitalar ou populacional. Foram acrescentados artigos a partir das referências bibliográficas com iguais características, tal como um artigo de um centro em Portugal, perfazendo um total de nove artigos para revisão. Os artigos de casos clínicos foram excluídos, uma vez que, na sua maioria, são casos de sucesso. A ordem de apresentação dos artigos é meramente cronológica (Quadro I).

EXISTE BENEFÍCIO EM DIFERIR O PARTO?

O parto diferido pode ser considerado, quando um abortamento tardio ou um parto pré-termo precoce são inevitáveis embora o co-gémeo possa permanecer *in utero*, com o objectivo de atingir a viabilidade, aumentar a sobrevida, diminuir a morbilidade neonatal e permitir a corticoterapia antenatal para estimulação da maturidade fetal (Quadro II).

A IG é um parâmetro fundamental no processo de decisão e não está estabelecido o limite mínimo e máximo. Os autores do livro Williams Obstetrics (23rd Edition), referem que “o benefício é maior entre as 23 e as 26 semanas”¹³.

Vários estudos incluíram gestações múltiplas com IG mínima de 16 semanas e demonstraram aumento da sobrevida do(s) co-gémeo(s) em que se prolongou a gravidez, logo este poderá ser um limite inferior aceitável^{5,7}. Os estudos com maior tamanho amostral^{9,10} in-

cluíram apenas gestações com menos de 29 semanas. Um dos estudos que incluiu gestações até às 31 semanas, concluiu que o recém-nascido (RN) de parto diferido apresenta um melhor desfecho quando o parto do 1º gémeo ocorre entre as 20-29 semanas⁷. O limite superior da IG poderá ser as 28-29 semanas, pois a probabilidade de sobrevivência é elevada, não compensando os riscos maternas e fetais do parto diferido.

Quais as contra-indicações?

O parto diferido está contra-indicado nas seguintes situações clínicas: gravidez monoamniótica, suspeita de infecção intra amniótica do(s) co-gémeo(s); rotura de membranas do(s) co-gémeo(s), presença de patologia fetal ou materna que implique terminação urgente da gravidez e parto por cesariana. Não existe consenso se a monocorionicidade é uma contra-indicação. Alguns autores excluem a possibilidade de diferir o parto nestas gestações^{4,5,14}, enquanto outros as incluem e demonstram resultados favoráveis no desfecho neonatal do(s) co-gémeo(s)^{7,8}. No entanto, as gestações monocoriónicas apresentam um tempo de intervalo mais curto, o que pode ser explicado pelo maior risco de infecção nestes casos⁷.

Quais os riscos fetais e maternos?

Quando é proposto à grávida diferir intencionalmente o parto com o objectivo de atingir os benefícios já referidos, deve ser transmitida a informação sobre os eventuais riscos associados ao procedimento. Ao pro-

QUADRO I. ESTUDOS SELECIONADOS DE PARTO DIFERIDO NA GRAVIDEZ MÚLTIPLA

Ano publicação	Autores	Nº casos	Tipo de estudo	Data do estudo
2012	Reinhard et al ⁴	7	Coorte retrospectivo / 1 centro	2005-2011
2011	Roman et al ⁵	19	Coorte prospectivo / 1 centro	1993-2004
2009	Centeno et al ⁶	6	Coorte retrospectivo / 1 centro	2000-2007
2009	Arabin et al ⁷	50	Coorte prospectivo / 1 centro	1991-2007
2005	Rosbergen et al ⁸	29	Coorte prospectivo / 1 centro, onde pelo menos um RN tenha sobrevivido >24 horas	1991-2000
2005	Oyelese et al ⁹	258	Coorte retrospectivo / base populacional* (tempo de intervalo ≥ 1 semana)	1995-1998
2004	Zhang et al ¹⁰	200	Coorte retrospectivo / base populacional* (tempo de intervalo ≥ 2 dias)	1995-1998
2004	Cristinelli et al ¹¹	6	Coorte retrospectivo / 1 centro	1979- 2001
2004	Livingston et al ¹²	14	Coorte retrospectivo / 2 centros	1991-2003

*Utilizada a base de dados populacional “Matched Multiple Birth” do CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e NCHS (Prevention’s National Center for Health Statistics) que contém informação sobre o desfecho fetal de todas as gestações múltiplas nos Estados Unidos da América entre 1995-1998. RN, Recém-nascido

QUADRO II. DESFECHOS NEONATAIS, PROGNÓSTICO A LONGO PRAZO DE CRIANÇAS NASCIDAS APÓS PARTO DIFERIDO E COMPLICAÇÕES MATERNAS

Autores	Nº casos	IG do 1º gêmeo (semanas)	Resultados	
			Neonatais	Complicações maternas*
Reinhard et al ⁴	7	23-26	O gêmeo de parto diferido apresenta maior taxa de sobrevivência (57,1%) em relação ao 1º gêmeo (14,3%) e ao 2º gêmeo de parto não diferido com equivalente IG (0%) (p=0,05)	Não foram observadas
Roman et al ⁵	19	16-26	A taxa de sobrevivência dos 1º gêmeos foi de 15,8% (3/19) e nos gêmeos de parto diferido de 53,8% (14/26) (p= 0,01)	Incidência de 31,6% (6/19)
Centeno et al ⁶	6	18-28	O gêmeo de parto diferido apresenta maior sobrevivência (100%) em relação ao 1º gêmeo (16,6%). Aquando da alta, 37,5% dos RN (3/8) não apresentavam sequelas	Incidência de (4/6)
Arabin et al ⁷	50	16-31	A taxa de mortalidade do 1º gêmeo foi 66% (25/38) e do gêmeo de parto diferido foi de 26% (10/38) p<0,0001. O desfecho perinatal é melhor quando o parto do 1º gêmeo ocorre entre as 20-29 semanas de IG	Incidência de 34% (17/50)
Rosbergen et al ⁸	29	<32	A taxa de mortalidade no 1º gêmeo foi de 60% (12/20) e de 17% (4/23) no gêmeo de parto diferido. A morbidade foi menor no gêmeo de parto diferido em relação ao 1º gêmeo. No gêmeo de parto diferido houve maior prevalência de sépsis (52%, 12/23) em relação ao grupo de referência, RN de gestação única com igual IG, (22%, 5/23). A prevalência de sequelas neurológicas a longo prazo (2 anos) nas crianças de parto diferido foi similar àquelas do grupo de referência	Não foram observadas
Oyelese et al ⁹	258	22-28	Diminuição da mortalidade neonatal e infantil dos 2º gêmeos de parto diferido quando o parto do 1º gêmeo ocorreu entre as 22-23 semanas e com intervalo de tempo entre os partos ≤3 semanas	Estudo não apresenta dados sobre morbidade materna
Zhang et al ¹⁰	200	17-29	Os 2º gêmeos de parto diferido, apresentaram uma taxa de sobrevivência maior ao 1º ano de vida em relação aos 2º gêmeos de parto não diferido, com igual IG (56% vs 24%, p<0,001). O peso ao nascer e o índice APGAR ao 5ºmin foi maior no grupo do parto diferido. O benefício em termos de sobrevivência foi maior entre as 24-29 semanas.	Estudo não apresenta dados sobre morbidade materna
Cristinelli et al ¹¹	6	17-29	O parto diferido aumenta a sobrevivência e diminui a morbidade neonatal do(s) co-gêmeo(s) em relação ao 1º gêmeo.	Incidência de 66% (4/6)
Livingston et al ¹²	14	18-25	A taxa de sobrevivência nos 1º gêmeos foi de 7% (1/14) e nos RN de parto diferido de 37% (7/19). A taxa de sequelas <i>major*</i> foi de 86% (6/7)	Incidência de 57% (8/14)

+Hemorragia uterina pós-parto, corioamnionite ou sépsis.

*Retinopatia da prematuridade estadio III, Displasia broncopulmonar com necessidade de oxigénio mais de 40 dias, Hemorragia intraventricular grau 3 ou 4. RN, Recém-nascido; IG, Idade Gestacional

longar a gravidez de uma IG pré-viável para uma IG peri-viabilidade, em vez de um abortamento tardio existe a possibilidade de nascimento de um prematuro extremo que poderá sobreviver mas com elevada morbidade a curto e longo prazo. O aumento da sobrevivência em idades gestacionais muito precoces é conseguido à custa de um aumento da morbidade neonatal. Livingston e colab. referem uma elevada mortalidade e morbidade neonatal associada à prematuridade nos RN de parto diferido¹² (Quadro II). No entanto, é importante ter em consideração várias limitações deste estudo, como o número reduzido de casos, um intervalo médio entre os partos de 2 dias e IG muito precoce [18-25 semanas], o que pode justificar os piores resultados.

Existe um risco aumentado de complicações maternas que é importante ter em consideração, sendo a mais frequente a corioamnionite, que ocorre em cerca de 30% dos casos^{5,10,14}. O risco infeccioso é provavelmente devido às manipulações decorrentes do parto do primeiro gêmeo, à permanência da placenta e ao contacto do cordão umbilical do primeiro gêmeo com a vagina. O risco de tromboembolismo deve ser também ponderado, uma vez que é recomendado o repouso absoluto, pelo menos na primeira semana.

A corioamnionite aumenta o risco de leucomalácia peri-ventricular e de hemorragia intra-ventricular no pré-termo, o que condiciona sequelas permanentes¹⁵⁻¹⁷. Será que o parto diferido aumenta o risco de infecção intra-amniótica de modo a que estes RN apresentem maior prevalência de sequelas neurológi-

cas? Apenas um estudo avaliou o prognóstico a longo prazo dos RN de parto diferido e demonstrou que o desfecho perinatal desses RN, assim como a prevalência de sequelas neurológicas a longo prazo não diferia dos RN de gestações únicas com igual IG⁸.

Apesar dos riscos, a maioria dos casais decide investir no parto diferido e prolongar a gravidez do(s) co-gêmeo(s)^{4,7}, provavelmente por serem maioritariamente gestações provenientes de técnicas de RMA, logo muito desejadas.

Qual o procedimento recomendado?

A atuação clínica quando se decide diferir o parto na gravidez múltipla não é consensual.

Na maioria dos estudos analisados, após o abortamento tardio/parto pré-termo precoce do primeiro gêmeo os procedimentos efetuados foram: a colheita imediata de exsudado cervical e vaginal para exame cultural; a lavagem vaginal e cervical com solução antisséptica; evitar o dequite; a laqueação do cordão umbilical o mais próximo possível do colo e instituir antibioterapia de largo espectro (Quadro III).

O esquema de antibioterapia não está definido mas deve incluir fármacos de largo espectro com cobertura para os agentes habitualmente responsáveis pela corioamnionite e que também são aqueles implicados no parto pré-termo de causa infecciosa. Uma revisão da Cochrane de 2010 analisou o efeito da antibioterapia na morbidade materna, na morbidade neonatal e no desenvolvimento a longo prazo nas situações de rotura prematura de membranas (RPM) pré-termo e con-

QUADRO III. ATUAÇÃO CLÍNICA NO PARTO DIFERIDO

Autores	Protocolo	Antibioterapia	Tocólise	Ciclorrafia	Tempo médio de intervalo entre os partos (dias)
Reinhard et al ⁴	Uniforme	100%	100%	100%	9,7 [1-18]
Roman et al ⁵	Não uniforme	100%	84%*	47%	16 [0-152]
Centeno et al ⁶	Não uniforme	100%	100%	50%	20,5[7-71]
Arabin et al ⁷	Uniforme	100%	100%	0%	19 [1-106]
Rosbergen et al ⁸	Não uniforme	100%	?*	0%	19.9 [2-75]
Oyelese et al ⁹	•	•	•	•	•
Zhang et al ¹⁰	•	•	•	•	•
Cristinelli et al ¹¹	Não uniforme	100%	67%	67%	7[2-93]
Livingston et al ¹²	Não uniforme	100%	100%	14%	2[1-70]

*Apenas se contractilidade uterina.

•Sem referência ao protocolo de atuação clínica. A base de dados populacional "Matched Multiple Birth" inclui exclusivamente informação sobre os recém-nascidos de gravidez múltipla nos Estados Unidos da América entre 1995-1998, provenientes de vários hospitais com atuações clínicas diferentes.

cluiu que a associação da amoxicilina ao ácido clavulânico deve ser evitada em mulheres com risco de parto pré-termo, uma vez que aumenta o risco de enterocolite necrotizante neonatal¹⁸. A associação da amoxicilina ao ácido clavulânico foi utilizada em dois dos estudos^{7,8} que são prévios a essa revisão. A profilaxia antibiótica recomendada nas situações de RPM pré-termo poderá ser extrapolada para as situações de parto diferido, uma vez que os agentes infecciosos são similares e o que se pretende prevenir é a infecção intra-amniótica (um esquema possível: ampicilina 2g de 6/6h + eritromicina 500mg de 6/6h por via endovenosa nas primeiras 48h e posteriormente amoxicilina 500 mg e eritromicina 500mg oral de 8/8h durante 8 dias)¹⁸⁻²⁰.

Nas situações de parto diferido, o uso profilático e a duração da tocolise não estão estabelecidos. A indometacina é uma opção frequente em IG precoces. Os resultados perinatais nas situações de ameaça de parto pré-termo não são melhores quando decidida a manutenção dos tocolíticos ou tratamentos agudos de repetição^{21,22}, pelo que nenhuma destas práticas deve ser recomendada no parto diferido.

Enquanto a antibioterapia e os tocolíticos são comumente recomendados, a ciclorrafia é mais controversa (Quadro III). Para alguns autores é procedimento de rotina^{4,14,23}, para outros é preconizada se a etiologia for a insuficiência cervical^{5,6,11,12} e para outros nunca faz parte do protocolo de atuação^{7,8,24}. Segundo Zhang e colab. a ciclorrafia aumenta o tempo de intervalo entre os partos, sem aumentar o risco de infecção intrauterina²⁵.

O insucesso/interrupção do procedimento ocorre, principalmente nos primeiros sete dias e as principais razões são a infecção materna e a RPM pré-termo ou parto pré-termo do(s) co-gémeo(s). É, portanto, fundamental, vigiar: sinais clínicos e laboratoriais de corioamnionite; bem-estar fetal; perda de líquido amniótico e a perda hemática vaginal. Preconiza-se o repouso absoluto no leito, nos primeiros sete dias, associado ao uso de heparina de baixo peso molecular em dose profilática, para profilaxia do tromboembolismo. Os estudos recomendam também evitar a exploração digital do colo durante o internamento de modo a diminuir o risco infeccioso.

CONCLUSÃO

Em casos específicos, quando não é possível evitar o abortamento tardio/parto pré-termo precoce do pri-

meiro gémeo, poderá ser diferido, intencionalmente, o parto do(s) co-gémeo(s), prolongando a gravidez de modo a aumentar a sobrevida e a diminuir a morbidade neonatal, tendo em consideração a morbidade materna. Os dados sobre o desenvolvimento a longo prazo dos gémeos de parto diferido são escassos, uma vez que é um procedimento relativamente recente e com uma frequência baixa, mas parece ser similar aos RN provenientes de uma gestação única com igual IG, o que indicará que diferir o parto não aumenta o risco de sequelas neurológicas a longo prazo.

É fundamental o aconselhamento à grávida sobre os eventuais benefícios e riscos, quando é proposto um parto diferido e na maioria das vezes, esta opta por prolongar a gravidez. Não existe consenso quanto à IG mínima ou máxima, mas tendo em consideração os riscos maternos associados ao procedimento, depois das 30 semanas não se justificará diferir o parto. A atuação clínica no caso de se optar por diferir o parto não está estabelecida, no entanto existe consenso em evitar o dequite, proceder à laqueação alta do cordão umbilical, administrar antibióticos de largo espectro e usar tocolíticos.

São necessários mais estudos sobre parto gemelar diferido na gravidez múltipla, idealmente multicêntricos pois possibilitam um maior número de casos, de modo a obter mais certezas em relação aos riscos e benefícios, principalmente no desenvolvimento a longo prazo, e à atuação clínica ideal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aston KI, Peterson CM, Carrel DT. Monozygotic twinning associated with assisted reproductive technologies: a review. *Reproduction*. 2008;136:377-386.
2. Carson JCL. Twins born with an interval of forty-days. *BMJ*. 1980;1:241-242.
3. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:378-384.
4. Reinhard J, Reichenbach L, Ernst T, Reitter A, Antwerpen I, Herrmann E, et al. Delayed interval delivery in twin and triplet pregnancies: 6 years of experience in one perinatal center. *J Perinat Med*. 2012;40:551-555.
5. Roman AS, Fishman S, Fox N, Klauser C, Saltzman D, Rebarber A. Maternal and neonatal outcomes after delayed-interval delivery of multifetal pregnancies. *Am J Perinatol*. 2011;28:91-96.
6. Centeno M, Clode N, Tuna M, Mendes-da-Graça L. Parto diferido - evolução materna e perinatal. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2009;3:128-133.
7. Arabin B, van Eyck J. Delayed-interval delivery in twin and triplet pregnancies: 17 years of experience in 1 perinatal center. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200:154.e1-8.

8. Rosbergen M, Vogt HP, Baerts W, van Eyck J, Arabin B, van Nimwegen-Hamberg JM, van Lingen RA. Long-term and short-term outcome after delayed-interval delivery in multi-fetal pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;122:66-72.
9. Oyelese Y, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Delayed interval delivery in twin pregnancies in the United States: Impact on perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:439-444.
10. Zhang J, Hamilton B, Martin J, Trumble A. Delayed interval delivery and infant survival: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:470-476.
11. Cristinelli S, Fresson J, André M, Monnier-Barbarino P. Management of delayed-interval delivery in multiple gestations. *Fetal Diagn Ther.* 2005;20:285-290.
12. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Sibai BM. Second-trimester asynchronous multifetal delivery results in poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2004;103:77-81.
13. Multifetal gestation. In: *Williams Obstetrics (23rd Edition)*. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom ST, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY(eds). McGraw-Hill; 2010:859-885.
14. Farkouh LJ, Sabin ED, Heyborne KD, Lindsay LG, Porreco RP. Delayed-interval delivery: extended series from a single maternal-fetal medicine practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1499-1503.
15. Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res.* 1997;42:1-8.
16. Diseases and injuries of the fetus and newborn. In: *Williams Obstetrics (23rd Edition)*. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom ST, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY(eds). McGraw-Hill; 2010: 605-643.
17. Wu YM, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA.* 2000; 284:1417-1424.
18. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD001058.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.80: Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1007-1019.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.120: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet Gynecol.* 2011;117:1472-483.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.43: Management of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;82:127-135.
22. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline No. 1b. 2011.
23. Hamersley SL, Coleman SK, Bergauer NK, Bartholomew LM, Pinckert TL. Delayed-interval delivery in twin pregnancies. *J Reprod Med.* 2002;47:125-130.
24. Van der Straeten FM, De Ketelaere K, Temmerman M. Delayed interval delivery in multiple pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;99:85-89.
25. Zhang J, Johnson CD, Hoffman M. Cervical cerclage in delayed interval delivery in a multifetal pregnancy: a review of seven case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108:126-130.