MARIA CLAUDIA NOGUEIRA AFFONSO

**Fatores preditores de mortalidade em
gêmeos monoamnióticos**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Affonso, Maria Claudia Nogueira

Fatores preditores de mortalidade em gêmeos monoamnióticos / Maria
Claudia Nogueira Affonso. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Adolfo Wenjaw Liao.

Descritores: 1.Gravidez de gêmeos 2.Gêmeos monozigóticos 3.Predição
4.Mortalidade 5.Nascimento prematuro

USP/FM/DBD-348/15

Dedicatória

Para a minha mãe

Agradecimentos Especiais

Ao meu pai Odilon e à minha mãe Maria Aparecida (*in memoriam*), por terem me preparado para a vida com um amor incondicional. Obrigada por tudo o que vocês fizeram por mim.

À minha irmã Maria Silvia e ao meu sobrinho Adriano, por me ensinarem, todos os dias, que com fé podemos tudo.

Às amigas de todo o sempre Janaina Negrão e Rebeca Trentinella, meu porto seguro fora de casa.

Ao Querido Leonardo Marinho Balbino, por estar ao meu lado sempre, mesmo conhecendo os meus defeitos.

Ao meu orientador, Professor Dr. Adolfo Liao, pela paciência, pela confiança, pelos ensinamentos profissionais e pelos conselhos de vida. Minha eterna admiração.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, Professor titular de Obstetrícia, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e oportunidade em realizar esta tese.

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, pelos valiosos ensinamentos em Medicina Fetal, pelo estímulo em finalizar este projeto, pelas observações no exame de qualificação e acima de tudo, pelo exemplo de profissionalismo e integridade.

Ao Prof. Dr. Soubhi Kahhale pela atenção dispensada e contribuição, durante o exame de qualificação, pelo exemplo de médico humanizado e incansável pelo saber.

Ao Prof. Dr. Luiz Claudio Bussamra, pela valiosa contribuição no exame de qualificação e pela amizade.

Aos Professores Dr. Mario Henrique Burlacchini de Carvalho, Dr. Seizo Miyadahira e Dr. Victor Bunduki pelos ensinamentos em Medicina Fetal e pela contribuição profissional e científica.

Às queridas amigas de estágio e pós-graduação Carolina Bastos Maia, Helenice Júlio Kang, Lilia Araújo Oliveira, Julianny Neri Nakano, Marcela Vieira Xavier, Mariana Miyadahira, Verbenia Nunes Costa e Renata Assumpção, pela amizade e por toda a ajuda, em todos os momentos.

A todos os colegas, estagiários e pós-graduandos da Clínica Obstétrica, pelo convívio e aprendizado.

Aos docentes e médicos assistentes da Clínica Obstétrica, por contribuírem para o meu aprendizado em Medicina Fetal.

À Sra. Lucinda Cristina Pereira, pelo carinho, ajuda e orientações durante a pós-graduação e a finalização da tese.

À Sra. Maria Otília Rivas e ao Sr. Amadeu Ferreira, pelo convívio e pela ajuda nas situações mais diversas.

Às gestantes, por serem fundamentais para o meu aprendizado e possibilitarem a realização de pesquisas científicas.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia da A. I. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011

Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in index medicus*

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xv
Lista de Tabelas.....	xvi
Lista de Gráficos	xix
Lista de Figuras	xx
Resumo	xxi
Summary	xxiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 PROPOSIÇÃO.....	7
3 REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1 Definição	10
3.2 Incidência	10
3.3 Diagnóstico ultrassonográfico.....	11
3.4 Acompanhamento pré-natal	13
3.5 Desfechos perinatais e fatores preditores	19
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	37
4.1 Delineamento da pesquisa	38
4.2 Ética em pesquisa	38
4.3 Casuística.....	38
4.4 Método	39
4.4.1 Critérios de inclusão.....	39
4.4.2 Identificação dos casos.....	39
4.4.3 Tamanho amostral	39
4.4.4 Coleta de dados	40
4.4.5 Exame ultrassonográfico.....	41
4.4.6 Determinação da corionicidade e amnionicidade.....	41
4.4.7 Variáveis do estudo.....	42
I Variáveis maternas	42
II Dados da gestação.....	43
III Intercorrências fetais	46
IV Óbito intrauterino.....	47
V Dados do parto.....	47
VI Variáveis perinatais	48
VII Intercorrências puerperais.....	49

VIII desfechos de interesse	50
4.4.8 Armazenamento dos dados	50
4.4.9 Análise estatística	51
5 RESULTADOS.....	53
5.1 Incidência	54
5.2 Variáveis maternas.....	55
5.2.1 Idade materna	55
5.2.2 Cor	55
5.2.3 Antecedentes clínicos	56
5.2.4 História obstétrica	57
5.3 Dados da gestação.....	58
5.3.1 Idade gestacional de chegada ao setor	58
5.3.2 Intercorrências clínicas e obstétricas durante a gestação.....	59
5.4 Intercorrências fetais	61
5.5 Óbito intrauterino	62
5.6 Dados do parto	63
5.6.1 Idade gestacional do parto	63
5.6.2 Indicações da resolução da gestação	64
5.6.3 Via de parto.....	65
5.7 Variáveis perinatais	66
5.8 Intercorrências puerperais	68
5.9 Predição de desfecho perinatal	68
5.9.1 Coeficientes de mortalidade.....	69
5.9.2 Predição do número de crianças vivas no momento da alta hospitalar	70
6 DISCUSSÃO.....	74
7 CONCLUSÃO	87
8. ANEXOS	89
9. REFERÊNCIAS	95

Listas

Abreviaturas e Siglas

CCN	Comprimento cabeça-nádega
CTB	Cardiotocografia basal
DUM	Data da última menstruação
Et al.	E outros
FCF	Frequência cardíaca fetal
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<i>HELLP</i>	<i>Hemolysis, Elevated Liver functions tests, Low Platelets count</i> (Hemólise, aumento de enzimas hepáticas e plaquetopenia)
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IG	Idade Gestacional
MF	Malformação Fetal
n	Número de casos
NA	Não se aplica
ND	Não descrito
OF	Óbito fetal
OIU	Óbito intrauterino
ONN	Óbito neonatal
ONNP	Óbito neonatal precoce
OR	Odds Ratio
RN	Recém-nascido
RPMO	Rotura Prematura das Membranas Ovulares
STFF	Síndrome de Transfusão Feto Fetal
TPP	Trabalho de parto prematuro
USG	Ultrassonografia

Tabelas

Tabela 1 -	Revisão dos estudos referentes ao acompanhamento pré-natal e resultados perinatais das gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas.....	34
Tabela 2 -	Antecedentes clínicos maternos apresentados por 8 pacientes dentre as 39 gestações monocoriônicas monoamnióticas avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014	56
Tabela 3 -	Intercorrências clínicas e obstétricas observadas em 11 dentre as 39 gestações monocoriônicas monoamnióticas avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014	60
Tabela 4 -	Intercorrências fetais observadas em 16 dentre as 39 gestações monocoriônicas monoamnióticas avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014.....	61
Tabela 5 -	Óbitos fetais observados em 5 dentre as 39 gestações monocoriônicas monoamnióticas avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014.....	62
Tabela 6 -	Descrição das indicações de Resolução das 38 gestações monocoriônicas monoamnióticas acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014	64

Tabela 7 -	Distribuição do número de nascidos vivos de 38 gestações monócóricas monoamnióticas acima de 22 semanas de gestação, avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014.....	66
Tabela 8 -	Distribuição do número de crianças vivas no momento da alta hospitalar de 39 gestações monócóricas monoamnióticas, avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014	68
Tabela 9 -	Número de crianças vivas na alta hospitalar de acordo com as características maternas em 39 gestações monócóricas monoamnióticas, acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014.....	70
Tabela 10 -	Número de crianças vivas no momento da alta hospitalar de acordo com os achados ultrassonográficos em 39 gestações monócóricas monoamnióticas, acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014.....	71
Tabela 11 -	Número de crianças vivas na alta hospitalar de acordo com a idade gestacional do parto em 39 gestações monócóricas monoamnióticas, acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014.....	72

Tabela 12 - Regressão ordinal multivariada para predição do número de crianças vivas no momento da alta hospitalar nas 39 gestações monocoriônicas monoamnióticas, acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014.....	73
--	----

Gráficos

- Gráfico 1 - Histograma de distribuição da Idade gestacional na primeira avaliação ultrassonográfica no Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP de 39 pacientes com gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas – 2004 a 201458
- Gráfico 2 - Histograma de distribuição da Idade gestacional do parto de 38 pacientes acompanhadas no Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP com gestação gemelar monocoriônica monoamniótica – 2004 e 201463
- Gráfico 3 - Distribuição dos pesos dos 67 recém-nascidos vivos das 38 gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas acompanhadas no Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP– 2004 a 201467

Figuras

- Figura 1 - Imagem de exame ultrassonográfico de primeiro trimestre demonstrando gestação gemelar monocoriônica monoamniótica 13
- Figura 2 - Imagens de exame ultrassonográfico de segundo trimestre demonstrando gestação gemelar monocoriônica monoamniótica com entrelaçamento de cordões..... 42

Resumo

Affonso MCN. *Fatores preditores de mortalidade em gêmeos monoamnióticos* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

O presente estudo tem como objetivo descrever a mortalidade fetal e pós-natal em gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas, e analisar fatores preditores do número de crianças vivas no momento da alta hospitalar. Realizado de forma retrospectiva, envolveu pacientes com gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas, com ambos os fetos vivos no primeiro atendimento realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 2004 a 2014. Para a análise da proporção de crianças vivas, de acordo com os subgrupos estudados, foi utilizado o teste chi-quadrado. Regressão ordinal multivariada foi utilizada para investigar os fatores preditores associados. O nível de significância estatística adotado foi de 0,05. Foram incluídas 39 gestantes com idade média de $27,3 \pm 6,3$ anos. Destas, 17 (43,6%) eram nulíparas e 8 (20,5%) apresentavam algum antecedente clínico prévio à gestação. O primeiro exame ultrassonográfico ocorreu em idade gestacional média de $21,7 \pm 6,2$ semanas (intervalo: 12,7 - 36,1). A incidência de complicações obstétricas e/ou clínicas na gestação foi de 28,2% (n=11), e de intercorrências fetais, 30,7% (n=12), dentre as quais: malformações (n=7), alteração da vitalidade fetal (n=1), feto acárdico (n=2), síndrome da transfusão feto fetal (n=1) e infecção congênita (n=1). O óbito intrauterino ocorreu em 12,8% (n=5) das gestações. A idade gestacional média do parto foi de $32,7 \pm 3,7$ semanas, e 94,7% foram cesáreas. O peso médio dos nascidos vivos foi de 1832 ± 591 g, com discordância média de peso ao nascer de $7,5 \pm 7,2\%$; 4 (5,9%) fetos apresentavam restrição de crescimento. Excluindo um caso que evoluiu para abortamento, a taxa de óbitos fetais foi de 9,2% (7/76; IC95% 3,8 - 18,1) e o coeficiente de mortalidade até a alta hospitalar foi de 17,9% (12/67, IC95%: 9,6 - 29,2), sendo a mortalidade global de 25% (19/76; IC95% 15,8 - 36,3). A mortalidade no subgrupo sem malformações foi de 16,7% (10/60; IC95% 8,3 - 28,5). O tempo médio de internação das crianças, que foram de alta vivas, foi de $18,1 \pm 20,5$ dias. Foram fatores significativos para predição do número de crianças vivas: presença de intercorrência fetal (OR 29,3, IC95%: 4,1 - 210; $p=0,001$) e idade gestacional do parto (OR 0,64, IC95%: 0,49 - 0,83; $p=0,001$).

Descritores: gestação gemelar, monoamniótica, mortalidade, predição, intercorrências fetais, prematuridade.

Summary

Affonso MCN. Prediction of mortality in monoamniotic twins [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

The present study, involving monochorionic monoamniotic twin pregnancies, examines fetal e post natal mortality, and investigates predictors of the number of children alive at hospital discharge. It is a retrospective study involving monochorionic monoamniotic twin pregnancies with two live fetuses at the first ultrasound scan at the Department of Obstetrics and Gynecology, São Paulo University Medical School Hospital, between 2004 and 2014. Chi-square test was used for comparison of subgroups according to the number of children alive at hospital discharge. Prediction analysis was performed with multivariate ordinal regression. Significance level was set at 0,05. The study population included 39 women, with mean maternal age of $27,3 \pm 6,3$ years, 17 (43,6%) were nulliparous and 8 (20,5%) presented a previous disease. The first ultrasound examination was performed at $21,7 \pm 6,2$ weeks (range: 12,7 - 36,1). The incidence of obstetric and/or clinical complications during pregnancy was 28,2% (n=11), and fetal complications occurred in 30,7% (n=12), including: major fetal abnormalities (n=7), fetal distress (n=1), acardic twin (n=2), twin-to-twin transfusion syndrome (n=1) and congenital infection (n=1). Stillbirth occurred in 5 (12,8%) pregnancies. Mean gestational age at delivery was $32,7 \pm 3,7$ weeks, and 94,7% were cesarean. The average birthweight was 1832 ± 591 g and mean birth weight discordance was $7,5\% \pm 7,2$; 4 (5,9%) neonates were growth restricted. The rate of stillbirth was 9,2% (7/76; 95%CI 3,8 - 18,1) and death before hospital discharge coefficient was 17,9% (12/67, 95%CI 9,6 - 29,2). Overall mortality rate was 25% (19/76; 95%CI 15,8 - 36,3). In the subgroup without fetal structural defects, mortality was 16,7% (10/60; 95%CI 8,3 - 28,5). Mean length of hospital stay was $18,1 \pm 20,5$ days amongst children that were discharged alive. The number of children alive at hospital discharge was correlated with the occurrence of fetal complications (OR 29,3, 95%CI 4,1 - 210; $p=0,001$) and gestational age at delivery (OR 0,64, 95%CI 0,49 - 0,83; $p=0,001$).

Descriptors: twin pregnancy, monoamniotic, mortality, prediction, fetal complication, preterm delivery.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Em países desenvolvidos como Inglaterra, França e Estados Unidos foi documentado, nos últimos 30 anos, um aumento em torno de 60% nas gestações gemelares, o que pode ser explicado pela introdução de técnicas de reprodução assistida e a maternidade tardia⁽¹⁻³⁾.

As gestações gemelares monoamnióticas correspondem aproximadamente, 1% das gestações monocoriônicas⁽⁴⁾, um evento raro, com incidência em torno de 4,5 em 100.000 nascidos vivos⁽⁵⁾. Embora as gestações monocoriônicas pareçam ter uma frequência constante na população, a sua incidência sofreu um aumento nas últimas décadas, acompanhando o aumento das gestações gemelares como um todo⁽⁶⁾. Entre 2003 e 2006, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo, Assunção et al. relataram incidência de gestações gemelares de 3,4% e destas, 6,6% eram monoamnióticas⁽⁷⁾.

O aumento dessa incidência também pode ser explicado pelo advento da ultrassonografia moderna, possibilitando um diagnóstico mais preciso das gestações monoamnióticas.

As gestações múltiplas exibem risco três a sete vezes maior de resultado perinatal desfavorável quando comparadas às gestações únicas^(8, 9). Por sua vez, as gestações monozigóticas, quando comparadas às gestações dizigóticas, exibem risco muito maior de resultados

perinatais ruins e o risco se eleva quanto mais tardiamente ocorrer a divisão da massa embrionária⁽¹⁰⁾.

Por conseguinte, os gêmeos monoamnióticos que se originam de uma clivagem tardia da massa embrionária (entre o 8º e o 13º dia), compartilham placenta e saco amniótico, correm maior risco de um desfecho adverso^(8,11).

A mortalidade perinatal entre os gêmeos monoamnióticos descrita em estudos dos últimos dez anos varia de 2%, naqueles com pequena casuística, e até 20% nos de maior casuística. Uma significativa melhora quando comparados aos estudos mais antigos que reportaram uma mortalidade perinatal de até 70%⁽¹²⁻²⁰⁾.

Essa variação significativa entre as taxas de mortalidade apresentadas pela literatura internacional atual pode ser atribuída às diferentes práticas nos centros terciários de cuidados perinatais, além de distintos critérios de inclusão nos estudos como a idade gestacional, casos de abortamentos precoces e fetos com malformações que, por ora, entram na casuística e, por ora, são excluídos dos resultados.

Em estudo de 2010 da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, a sobrevida global de pelo menos um recém-nascido vivo nas gestações monocoriônicas monoamnióticas foi de 63,2%, enquanto nas monocoriônicas diamnióticas foi de 80,5%, e nas dicoriônicas de 95,4%. Quando excluídos os casos de complicações e malformações fetais, a

sobrevida foi de 72,7% para os monoamnióticos e de 94,8% para os monocoriônicos diamnióticos⁽⁷⁾.

Os principais fatores atribuídos aos resultados adversos incluem o entrelaçamento dos cordões, as anomalias congênitas, o parto prematuro e as suas consequências, a restrição de crescimento fetal e os eventos relacionados às anastomoses placentárias, como a síndrome de transfusão feto-fetal (STFF)⁽¹⁰⁾.

O entrelaçamento de cordões já foi considerado por muitos autores como a principal causa de morbimortalidade perinatal nas gestações monoamnióticas^(12, 21, 22). Entretanto, nos últimos anos, devido ao diagnóstico mais preciso dessas gestações, a vigilância fetal rigorosa, o planejamento adequado do parto e os avanços nos cuidados neonatais, outros fatores foram considerados de maior importância relativos à morbimortalidade perinatal de gêmeos monoamnióticos.

Dentre os fatores atribuídos ao desfecho perinatal adverso, as malformações fetais estão entre as principais causas, atingindo até 28% dos fetos^(16, 23) e sendo responsáveis por até 30% dos óbitos⁽²⁴⁾, além da prematuridade e ainda fatores inerentes aos gêmeos monocoriônicos como a Síndrome de transfusão feto-fetal, presente em até 10% dessas gestações^(18, 19, 25). Assim, com o diagnóstico mais preciso, ao longo dos anos, medidas preventivas vêm sendo estudadas a fim de diminuir as complicações fetais.

Diferentes protocolos são adotados pelos serviços de perinatologia ao redor do mundo, entretanto, até o momento, a conduta nessas gestações ainda é controversa. Mesmo com o aumento de sua incidência, a gestação monoamniótica ainda é um evento raro, o que torna difícil a realização de estudos prospectivos e randomizados que validem a eficácia das intervenções.

Na literatura das últimas décadas, há apenas um estudo com desenho prospectivo observacional envolvendo gestações monoamnióticas. Realizado por Dias et al. em 2010, o estudo teve a duração de 8 anos e foram identificadas 32 gestações monoamnióticas, porém apenas 18 foram incluídas na análise, o que exemplifica a dificuldade em se realizar estudos prospectivos⁽¹⁵⁾.

A hospitalização rotineira das pacientes com diagnóstico de gestação monoamniótica a partir da viabilidade é medida bastante controversa na literatura. Enquanto alguns autores mostraram benefícios em relação à mortalidade perinatal quando as pacientes foram hospitalizadas, outros sugerem um acompanhamento ambulatorial rigoroso com avaliações da vitalidade fetal semanais ou mais próximas, a partir da viabilidade e com os mesmos resultados perinatais das pacientes internadas eletivamente^(14, 18, 26).

Quanto ao parto, a grande maioria dos estudos concorda com a cesárea eletiva e a idade gestacional de realização ainda é controversa, girando em torno de 32 a 34 semanas^(10, 14, 26-29).

O diagnóstico e o acompanhamento antenatal adequados são essenciais para um resultado perinatal de sucesso nas gestações gemelares.

A Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) é um serviço terciário e de referência para as gestações múltiplas. Ao receber encaminhamentos do Estado de São Paulo e também de outros estados, torna primordial o conhecimento de fatores que contribuam para os resultados maternos e perinatais dessa condição rara que é a gestação monoamniótica.

Neste estudo, envolvendo a revisão da experiência acumulada, nesta Instituição, no atendimento dessas gestações, durante um amplo período temporal, buscamos conhecer os fatores preditores do desfecho perinatal. Ferramenta fundamental para auxiliar o aconselhamento de futuros casais, na tomada de decisões, durante o período gestacional e o parto.

2 Proposição

2 PROPOSIÇÃO

O presente estudo, envolvendo gestações gemelares monoamnióticas, teve como objetivos descrever a mortalidade fetal e pós-natal, e investigar os fatores preditores associados.

3 Revisão de Literatura

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DEFINIÇÃO

A gestação gemelar monoamniótica, a qual necessariamente é monocoriônica, tem por definição a presença de dois fetos que compartilham a mesma cavidade amniótica, resultantes da divisão do disco embrionário entre 8 e 13 dias após a fertilização⁽³⁰⁾.

3.2 INCIDÊNCIA

Os gêmeos representam cerca de 1 a 2 % de todas as gestações, sendo dois terços dizigóticos e um terço, monozigóticos. Todos os dizigóticos e cerca de um terço dos monozigóticos são dicoriônicos. Assim, cerca de 20% de todos os gêmeos são monocoriônicos⁽⁶⁾.

A ocorrência das gestações monocoriônicas parece ser constante na população (1:250 gestações), diferente das dicoriônicas que têm incidência influenciada pela raça, hereditariedade, idade materna, paridade, uso de medicações e fertilização assistida⁽³¹⁾, embora seja descrito um aumento significativo da divisão zigótica após a utilização de indutores da ovulação⁽³⁾.

A gestação monoamniótica é um evento raro, ocorrendo em aproximadamente 1% de todas as gestações monocoriônicas⁽⁴⁾. Portanto, a sua incidência é em torno de 4,5 por 100.000 gestações⁽⁵⁾.

Em estudo realizado por Assunção et al., no Hospital das Clínicas da FMUSP, entre janeiro de 2003 e dezembro de 2006, a incidência de gestação gemelar foi de 3,3%, totalizando 303 casos. Quanto à corionicidade, das 289 gestações incluídas no estudo, 60,5% eram dicoriônicas, 30,8 % eram monocoriônicas diamnióticas, 6,6% eram monocoriônicas monoamnióticas e 2,1% não tiveram a corionicidade definida⁽⁷⁾.

Nas últimas décadas, observou-se um aumento da incidência das gestações gêmeares monoamnióticas devido principalmente à introdução de técnicas de reprodução assistida e ao advento da ultrassonografia moderna, a qual possibilitou um diagnóstico mais preciso dessas gestações.

3.3 DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO

O diagnóstico da amnionicidade deve ser feito idealmente, no primeiro trimestre da gestação. Segundo vários autores, o diagnóstico tem como base os seguintes achados ultrassonográficos: ausência de membrana amniótica separando os fetos, presença de uma única vesícula vitelínica, proximidade entre as inserções dos cordões umbilicais na placenta e a proximidade dos fetos de forma não habitual^(6, 27, 32).

Entretanto, Bishop relata que o número de vesículas vitelínicas não é preditor de amnionicidade. Em seu estudo, apresentou um caso em que a ultrassonografia inicial confirmou a presença de duas vesículas

vitelínicas, porém o Doppler mostrou o enovelamento de cordões e a monoamnionicidade foi confirmada após o nascimento⁽³³⁾.

Em 1999, Overton et al., demonstraram o enovelamento de cordões, já no primeiro trimestre, por meio da visualização de distintos padrões de ondas arteriais com frequências cardíacas diferentes na mesma amostragem do Doppler pulsado⁽³²⁾.

Aisenbrey et al., em 1995, concluíram que a não visualização da membrana amniótica pela ultrassonografia, em uma gestação tardia, pode representar uma ruptura da membrana espontânea ou iatrogênica em gestações monocoriônicas diamnióticas, denominada gestação pseudomonoamniótica e elas podem complicar com o entrelaçamento de cordão umbilical e, portanto, devem ter o seu seguimento semelhante às gestações monoamnióticas⁽³⁴⁾.

Assim sendo, o diagnóstico da monoamnionicidade deve ser baseado na não visualização da membrana amniótica entre os fetos e a presença de enovelamento dos cordões⁽³³⁾.

Figura 1 - Imagem de exame ultrassonográfico de primeiro trimestre demonstrando gestação gemelar monócoriônica monoamniótica

O diagnóstico precoce assim como a vigilância adequada dessas gestações têm contribuído para uma expressiva melhora na sobrevida dos gêmeos monoamnióticos quando comparado com décadas anteriores⁽²⁷⁾.

3.4 ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL

Por se tratar de um evento raro e devido à maioria dos trabalhos serem retrospectivos e de pequeno tamanho amostral, a padronização de um protocolo de assistência a essas gestações torna-se complexa. Entretanto, algumas condutas fazem parte da rotina de acompanhamento dessas gestações, nos principais centros terciários, e são concordantes entre vários autores.

No Setor de Gestação Múltipla da Clínica Obstétrica do HCMFUSP, o protocolo de acompanhamento das gestações monoamnióticas tem

como regra consultas de pré-natal agendadas em intervalos de quatro semanas até a 30ª semanas e após a cada duas ou uma semana. Os exames laboratoriais solicitados são os mesmos das gestações únicas⁽³⁵⁾.

Quanto à avaliação ultrassonográfica, o seguimento no Setor concorda com o que é proposto por Prefumo *et al.*, em que a biometria fetal é realizada a cada quatro semanas. A cada duas é feita a avaliação do líquido amniótico pela medida do maior bolsão, além da descrição da aparência da bexiga urinária de ambos os fetos e a realização da dopplerfluxometria da artéria umbilical e artéria cerebral média, com a avaliação do índice de pulsatilidade e velocidade do pico sistólico. A avaliação detalhada da anatomia fetal deve ser feita entre 18 e 21 semanas^(27, 35).

Recomenda-se a realização da ecocardiografia fetal, devido à alta taxa de malformações cardíacas fetais entre as gestações gemelares monocoriônicas, com incidência em torno de 5,5%^(36, 37).

Manning *et al.*, em 2006, realizaram uma coorte com 165 gestações gemelares monocoriônicas e encontraram uma taxa de 9,1% (15/165) de anomalias cardíacas congênitas em pelo menos um dos fetos, sendo que, entre os gêmeos monocoriônicos diamnióticos, a referida taxa foi de 7% (11/158), e entre os monoamnióticos, de 57,1% (4/7). Ademais, quando um gêmeo foi diagnosticado com defeito cardíaco, a incidência do cogerelar também apresentar tal alteração foi de 26,7%⁽³⁸⁾.

Além disso, é proposto como idade gestacional ideal de parto 32 a 34 semanas de gestação, devido ao risco de morte intrauterina superar o risco de morte perinatal, após esse período, e a via de parto mais indicada é a cesárea devido ao risco de acidentes de cordão, durante o trabalho de parto⁽¹¹⁾.

Vários autores propõem vigilância fetal rigorosa, a partir da viabilidade fetal, na tentativa de melhorar os resultados perinatais ^(18, 26, 29, 39).

Heyborne et al. realizaram um estudo de coorte retrospectivo com 96 gestações gemelares monoamnióticas que apresentavam os dois fetos vivos com pelo menos 12 semanas de gestação, de onze diferentes centros de Perinatologia dos Estados Unidos, entre 1993 e 2003. Foram excluídos os casos de pseudomonoamnionicidade, fetos acárdicos, gêmeos unidos e gestação de ordem maior⁽¹⁸⁾.

Nesse estudo, oitenta e sete gestações com ambos os fetos vivos, com mais de 24 semanas, foram divididas em 2 subgrupos. As pacientes internadas eletivamente (n= 43, 49%) apresentaram mediana de idade gestacional na internação de 26,5 semanas, e foram acompanhadas com cardiotocografia 2 a 3 vezes ao dia. Não houve óbitos fetais nesse grupo. Já as gestantes que seguiram um acompanhamento ambulatorial (n=44, 51%), realizavam cardiotocografia 1 a 3 vezes na semana e foram internadas por indicação obstétrica ou para o parto eletivo. Apresentaram mediana de idade gestacional na internação de 30,1 semanas. Ocorreram 13 óbitos (14,8%, $p < 0.001$), sendo 2, após 32 semanas. Dentre as

pacientes que tiveram alguma indicação clínica ou obstétrica para a internação a taxa de óbitos foi de 12,8% (11/86), o que também foi significativo ($p < 0,001$). No grupo de gestantes com internação eletiva, quando comparados com aquele em acompanhamento ambulatorial, os partos foram mais tardios (33 vs 31,3 semanas), o peso combinado ao nascimento foi maior (3750g vs 3470g), a morbidade neonatal foi menor (29 vs 50, excluindo-se os casos com síndrome de angústia respiratória e sepses) e tiveram mais partos devido ao padrão fetal não tranquilizador (22 vs 14). Todos esses achados tiveram significância estatística ($p < 0,005$), concluindo-se que a internação eletiva com monitorização fetal intensa pode melhorar a morbidade e a mortalidade perinatal. Os autores propõem o parto com 34 semanas, desde que haja uma vigilância pré-natal adequada⁽¹⁸⁾.

Os mesmos autores relataram ainda 18 óbitos fetais antes de 24 semanas, 13 acima de 24 semanas e 7 neonatais (5 por anomalias letais e 2 por prematuridade extrema). A taxa de mortalidade global, desde o diagnóstico até 28 dias de vida do recém-nascido, foi de 19,8%. A mortalidade perinatal (>20 semanas até 28 dias de vida) foi de 15,4% e a mortalidade perinatal excluindo-se os casos de anomalias letais, de 12,6%⁽¹⁸⁾.

DeFalco et al. também realizaram um estudo retrospectivo multicêntrico, com 23 gestações gemelares monoamnióticas, entre 1991 e 2000, nos Estados Unidos. Após excluídos os casos com malformações fetais “major” ou alterações cromossômicas, as gestantes foram divididas

em dois grupos, de acordo com a vigilância pré-natal. As pacientes acompanhadas ambulatorialmente (n=12) realizavam perfil biofísico fetal 3 vezes por semana e eram internadas de acordo com a indicação médica. Ocorreram 3 (12,5%) óbitos fetais. A idade gestacional de parto foi de 27 a 34 semanas e todos os partos foram cesáreas. Dentre os 21 nascidos vivos, 17 (70%) apresentaram alguma complicação neonatal, sendo as mais frequentes a síndrome da angústia respiratória, a sepse e outras complicações referentes à prematuridade. As pacientes internadas (n=11) eram admitidas no hospital, entre 24 e 28 semanas para intensa monitorização fetal. Não houve perdas fetais e a idade gestacional de parto variou entre 30 e 36 semanas, e todos os partos foram cesáreas. Dentre os 22 nascidos vivos, 15 (68,1%) apresentaram alguma intercorrência neonatal, sendo mais frequentes a síndrome da angústia respiratória, as anomalias congênitas e a hemorragia intraventricular. Portanto, foram 100% de nascidos vivos no grupo de pacientes com internação eletiva, e 87,5%, no grupo de pacientes com acompanhamento ambulatorial ($p=0,23$)⁽¹⁴⁾.

Em revisão sistemática da literatura, Rossi e Prefumo analisaram 68 gestações de 6 diferentes artigos, entre 2000 e 2011, em que o acompanhamento pré-natal foi realizado: em 51,5% (35/68) das gestações com ultrassonografia seriada para avaliar crescimento fetal e Dopplerfluxometria; em 22,1% (15/68) com perfil biofísico e monitorização da frequência cardíaca fetal diária após 26-28 semanas; em 25% (17/68) com ultrassonografia, de acordo com as condições maternas e fetais e,

em um caso (1,5%), realizado apenas monitorização da frequência cardíaca fetal. Entre os gêmeos que fizeram avaliações seriadas, a taxa de sobrevivência global foi de 94% (96/102) e a morbidade neonatal ocorreu em 39% dos conceptos. No grupo de pacientes com manejo de acordo com as condições materno-fetais (17 casos), 88% (30/34) dos gêmeos sobreviveram, em 2/17 (12%) gestações não houve sobreviventes e em 15/17 (88%) ambos sobreviveram, com mortalidade perinatal de 11,7% (4/34), sendo 75% (3/4) de óbitos intrauterinos e 25% (1/4) de óbito neonatal⁽⁴⁰⁾.

Em estudo retrospectivo multicêntrico recente, de 2014, Van Mieghem et al. avaliaram 193 gestações (386 fetos), entre 2003 e 2012. Os casos foram diagnosticados em idade gestacional média de $12,9 \pm 3,9$ semanas. Foram excluídos da análise fetos unidos, com sequência da perfusão arterial reversa e gestações de ordem maior. Quanto à incidência de morte ou complicação neonatal não respiratória, os autores não observam diferença entre dois subgrupos analisados: o primeiro foi submetido à internação eletiva antes de 29 semanas (14/106, 13,2%), e o segundo acompanhado com vigilância ambulatorial após 28+6 semanas (15/142, 10,5%)⁽²⁶⁾.

Nesse estudo, foram observados 70 óbitos fetais em 42 gestações (18,1%). Cinquenta e três fetos em 45 gestações (23,3%) apresentavam anomalia congênita (um terço eram defeitos cardíacos), e foram observados 5/193 (2,6%) casos de síndrome de transfusão feto-fetal (STFF). Em todos os hospitais participantes do estudo foi realizada

corticoterapia para maturação pulmonar fetal entre 26 e 28 semanas. Ao todo, 295 fetos de 153 gestações nasceram vivos, após 23 semanas, com mediana de $32,2 \pm 2,2$ semanas, peso de 1749 ± 442 g, e discordância entre os pesos de nascimento de $7,9\% \pm 6,6$. O parto ocorreu abaixo de 28 semanas em 4,6% (7/153) e antes de 32 semanas em 35,3% (54/153). A via de parto foi cesárea em 96,7% dos casos. Os óbitos neonatais somaram 17 (5,8%) casos. E o risco de complicação neonatal caiu nitidamente, após 32 semanas, de tal forma que a curva do risco de complicações não respiratórias cruzou a curva do risco prospectivo de OIU com 32 semanas e 4 dias (IC 95%: 32+0 - 33+4)⁽²⁶⁾.

Assim, os autores inferem que o aconselhamento aos pais deve incluir explicações sobre o alto risco de anomalias fetais e óbito intrauterino, e que tal risco pode ser minimizado com uma vigilância rigorosa, a partir de 28 semanas, ambulatorialmente, ou com a internação eletiva. O parto deve ser programado ao redor de 33 semanas, após a administração de corticoterapia⁽²⁶⁾.

3.5 DESFECHOS PERINATAIS E FATORES PREDITORES

Até a década de 90, estudos relatam mortalidade de 30 a 70% entre os gêmeos monoamnióticos, porém trabalhos mais recentes apontam importante melhora nas taxas de sobrevida perinatal, com índices de mortalidade entre 2 e 15%^(17, 19, 27).

Os elevados índices devem-se, em grande parte, à alta incidência de anomalias congênitas (acima de 26%), aliada à sequência da perfusão arterial reversa e aos gêmeos unidos. Ainda, a ocorrência de mortalidade deve-se ao fato de os dois fetos dividirem a placenta e o saco amniótico, resultando anastomoses placentárias e entrelaçamento de cordões, levando a acidentes de cordão, aguda mudança de volume sanguíneo de um feto para o outro e, mais raramente, a síndrome de transfusão feto-fetal^(26, 41). Por fim, ainda existem as complicações inerentes aos gêmeos, sobretudo aos monócôricos, que são devidas ao parto pré-termo e ao baixo peso ao nascimento⁽¹⁹⁾.

Diversos autores realizaram estudos em diferentes centros de perinatologia, buscando descrever as reais taxas de morbimortalidade, além de possíveis fatores responsáveis pelo desfecho desfavorável dessas gestações^(12, 13, 15-17, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 42).

Allen et al. realizaram um estudo retrospectivo, com 25 gestações gemelares monoamnióticas do Complexo Perinatal da Universidade de Toronto, entre 1993 a 2000. Os critérios de exclusão foram: gestações de ordem maior, gestações pseudomonoamnióticas, gêmeos unidos, parto antes de 20 semanas, uso de medicações amniorredutoras (*Sulindac* ou indometacina) e gestações com o diagnóstico da monoamnionicidade no pós-natal. A avaliação fetal incluía cardiotocografia de uma a duas vezes ao dia, em pacientes internadas (n=19), e de nenhuma até duas vezes por semana nas ambulatoriais (n=6). A avaliação do líquido amniótico e do Doppler das artérias umbilicais era realizada de uma a três vezes na

semana, nas internadas, e, semanalmente, nas ambulatoriais. A corticoterapia era realizada entre 24 e 31 semanas. A cesárea eletiva foi realizada em 10 pacientes, entre 32 e 35 semanas e, em 13 casos, antes de 32 semanas (4 por alterações da vitalidade fetal e 9 por RPMO e/ou início de trabalho de parto). O parto vaginal ocorreu em 2 casos. A mortalidade perinatal global (>24 semanas) foi de 10% (5/50), sendo 4 óbitos intrauterinos e 1 neonatal e destes, 60% (3/5) apresentavam anomalias congênitas (2 acárdicos e uma cardiopatia complexa)⁽¹²⁾.

Em revisão sistemática da literatura, entre 1990 e 2002, Roqué et al. selecionaram 6 artigos, compreendendo 152 gestações monoamnióticas. Foram excluídos os casos de gestações de ordem maior, gêmeos unidos e gestações que foram interrompidas eletivamente. Com isso, 133 gestações formaram o grupo de estudo⁽²⁹⁾.

Nesse estudo, a taxa de mortalidade perinatal global foi de 23,3% (62/266), dos quais, 61,2% envolvia a morte de ambos os fetos e, em 38,8%, a morte de apenas um feto. Em 13/133 gestações, ocorreu o óbito de ambos os fetos e, em 16/133, o óbito de apenas um feto antes da viabilidade. Foram 104 gestações com o nascimento de ambos os fetos vivos, e destes houve o óbito neonatal duplo em 2 casos e óbito de apenas um neonato em 14 casos. As anomalias fetais corresponderam a 42,9% dos casos de óbito perinatal. Houve um aumento significativo na taxa de óbitos neonatais, nos intervalos de 33 a 35 semanas (11%) e 36 a 38 semanas (21,9%), quando comparadas às perdas no intervalo de 30 a 32 semanas (5,8%)⁽²⁹⁾.

Em outro estudo retrospectivo realizado em uma maternidade de Paris, em 2004, por Demaria et al., foram analisadas 19 gestações monoamnióticas que progrediram além de 22 semanas entre 1993 e 2001. As pacientes seguiam um protocolo de atendimento com uma vigilância ambulatorial intensificada, a partir de 24 semanas, com ultrassonografia a cada 15 dias para avaliação de crescimento, morfologia, perfil biofísico e Dopplerfluxometria das artérias umbilicais. Anomalias dos cordões (entrelaçamento e nós) não eram sistematicamente avaliadas. A partir de 28 semanas, realizavam cardiotocografia 2 vezes na semana. O parto era programado por volta de 36 semanas⁽²⁵⁾.

Nesse estudo, os autores encontraram idade gestacional média de parto de 31+ 5 semanas e a taxa de parto vaginal de 53% (incluindo os casos de óbito fetal). Três das 19 gestações apresentavam importantes alterações morfológicas (fetos unidos, anencéfalo e acárdico). Ao todo, foram 9 (24%) óbitos intrauterinos com mais de 24 semanas (em 4 gestações, óbito duplo, e, em uma gestação ocorreu o óbito único com 29 semanas). Não houve diferença estatística quanto aos resultados neonatais entre as pacientes que tiveram parto vaginal e cesárea. Três neonatos morreram devido à prematuridade extrema. Ao todo, em 63% (12/19) das gestações, ambos os gêmeos sobreviveram no período perinatal e, em 10,5% (2/19), apenas um gêmeo sobreviveu. A taxa global de mortalidade perinatal foi de 32% (12/38)⁽²⁵⁾.

Por sua vez, Ezra et al., em estudo retrospectivo multicêntrico com 30 gestações gemelares monoamnióticas de 1986 a 2002, em Israel, encontraram uma taxa de mortalidade perinatal de 25%. Ao todo, 60% (36/60) dos fetos nasceram vivos, uma morte neonatal ocorreu após 10 dias por sepse. Os óbitos intrauterinos totalizaram 8 casos até 25 semanas (ambos os fetos) e 6, após 25 semanas (2 casos de apenas um feto e 4, de ambos). Em 80% (8/10) das perdas duplas foi documentado o entrelaçamento de cordões⁽²⁸⁾.

Nesse estudo, a maioria das pacientes hospitalizadas foram admitidas após 25 semanas e a vigilância fetal incluiu cardiotocografia três vezes por dia, Doppler e perfil biofísico fetal, duas vezes por semana, além da estimativa de peso a cada 2 semanas. Nenhuma das mortes intrauterinas ocorreu nas pacientes hospitalizadas. Dois pares de gêmeos do grupo de pacientes em acompanhamento ambulatorial morreram após 32 semanas (33 e 34 semanas) devido ao entrelaçamento de cordão⁽²⁸⁾.

Cordero et al. realizaram um estudo retrospectivo com 36 gestações monoamnióticas no Centro Médico Universitário de Ohio, Estados Unidos, entre 1990 e 2005. As gestações de ordem maior e os gêmeos unidos foram excluídos. Ao todo foram 71 (99%) nascidos vivos. O único óbito intrauterino ocorreu por volta de 22 semanas e o cogemelar nasceu vivo com 32 semanas. As complicações pré-natais incluíram: 4 (11%) casos de discordância de crescimento fetal, 4 (11%) casos de restrição de crescimento fetal de um ou ambos os fetos, 3 (9%) casos de pré-eclâmpsia, 4 (11%) de malformações congênitas (sendo uma

gestação com os dois fetos acometidos e três com apenas um feto acometido) e 3 (9%) casos de síndrome de transfusão feto-fetal. O entrelaçamento de cordões foi diagnosticado no momento do parto em 15 (42%) gestações. Quanto à idade gestacional do parto, em 5 (14%) casos, o parto ocorreu antes de 30 semanas, em 19 (53%), entre 31 e 32 semanas e, em 12 (33%) entre 33 e 34 semanas. O peso médio de nascimento foi de $1780 \pm 335\text{g}$ para o feto maior e $1666 \pm 387\text{g}$ para o menor. Ao todo, foram 6 óbitos neonatais: 4 por malformações, um devido à síndrome de transfusão feto-fetal e um por prematuridade com 26 semanas. A taxa de mortalidade perinatal global foi de 8% (6/71)⁽¹³⁾.

Em 2006, Pasquini et al. realizaram um estudo retrospectivo em um centro terciário de medicina fetal, em Londres, com 20 gestações gemelares monoamnióticas a partir de 20 semanas. Os critérios de exclusão foram: gêmeos unidos, gestações de ordem maior, fetos com malformações “major” e gestações com sequência da perfusão arterial reversa. A mediana da idade gestacional de chegada ao setor foi 15+ 2 semanas (8+4 –27+3). As pacientes eram acompanhadas com ultrassonografia seriada, em uso da medicação *Sulindac* (anti-inflamatório não hormonal com efeito amniorredutor), mantida por um tempo médio de 10 semanas e 6 dias e ajustada com o objetivo de o índice de líquido amniótico se manter entre 5 e 8 cm. Para a detecção de sinais de constrição do ducto arterioso era realizada uma avaliação dos corações fetais a cada 4 semanas. As gestantes recebiam

corticosteroide para maturação pulmonar fetal 2 a 7 dias antes do parto, programado para 32 semanas⁽²²⁾.

Nesse estudo, não ocorreram óbitos intrauterinos ou neonatais. A mediana da idade gestacional do parto foi de 32+1 semanas (31+0 - 33+1). Todos os conceptos nasceram em boas condições, com Apgar médio de primeiro minuto igual a 9 (5 - 9), peso médio de nascimento de 1609g (1020g - 2300g) e mediana de dias de internação em UTI neonatal de 28 dias (3 - 64). Não houve casos de constrição do ducto arterioso. Os autores concluem que a prevenção do óbito intrauterino deve ser realizada com vigilância e prevenção dos acidentes de cordão⁽²²⁾.

Hack et al., em 2009, realizaram um estudo retrospectivo, no período de 2000 a 2007, com 98 gestações gemelares monoamnióticas de 10 Centros de Perinatologia da Holanda. O diagnóstico de monoamnionicidade foi determinado no primeiro trimestre da gestação e os fetos acárdicos foram excluídos. Em geral, todos os Centros incluídos no estudo acompanhavam essas gestações com ultrassonografia a cada 15 dias. Em quatro Centros, as gestantes eram internadas entre 30 e 32 semanas para a monitorização da frequência cardíaca fetal duas vezes ao dia. O parto era programado entre 32 e 34 semanas após a realização de corticoterapia para maturação pulmonar⁽¹⁹⁾.

Nesse trabalho, em 6 gestações, ocorreu o óbito de ambos os fetos antes de 20 semanas. Os óbitos intrauterinos (>20 semanas) totalizaram 22 fetos, sendo que 4 casos foram após 32 semanas. A mediana da idade gestacional do parto foi de 33 2/7 semanas (24 4/7 - 39 0/7 semanas). A

cesariana foi realizada em 57 (58%) casos por indicação eletiva, alteração fetal ou materna e, em 41 (42%), o parto foi via vaginal, indicado pelo não reconhecimento da monoamnionicidade, óbito de um ou ambos os fetos, feto inviável ou trabalho de parto espontâneo. O peso médio ao nascimento foi de 1984 ± 1057 g. Os óbitos neonatais totalizaram 12 casos (10 únicos e 1 duplo) e destes, 7 foram por malformação congênita letal. Dos 164 nascidos vivos, 87 (53%) necessitaram de cuidados de terapia intensiva; destes 7 (4%) apresentavam malformação cardíaca e 8 (5%), alteração cerebral grave. A taxa global de mortalidade perinatal foi de 19% (34/184, IC 95%: 12- 24%) e quando excluídas as malformações letais, foi de 17% (28/170, IC 95%: 11- 23%)⁽¹⁹⁾.

Dias et al., em 2010, publicaram um estudo prospectivo observacional, realizado entre 2001 e 2008, em um centro terciário de medicina fetal em Londres, com 32 gestações monocoriônicas monoamnióticas entre 11 e 16 semanas. Foram excluídos os gêmeos unidos, sequência da perfusão arterial reversa, abortamentos antes de 16 semanas e casos de interrupção da gestação por anomalia fetal. Ao todo 18 gestações foram incluídas na análise. As pacientes eram acompanhadas com ultrassonografias a cada 4 semanas e o parto programado para 34 semanas. Foram 34 nascidos vivos e uma perda de ambos os fetos com 19 semanas e 2 dias. A mediana da idade gestacional do parto foi de 34 + 2 semanas (30 + 6 – 37 + 0). A mediana do peso ao nascimento foi de 2020g (1514g – 3080g) para o gêmeo maior e 1635g (1170g – 2520g) para o gêmeo menor e discordância de peso ao

nascimento de 10,2% (0,9 – 31,0). Ocorreram 2 óbitos neonatais por malformações cardíacas⁽¹⁵⁾.

Nesse trabalho, a taxa de mortalidade perinatal foi de 5,9% (2/34) após 20 semanas. A taxa de mortalidade global, ou seja, não excluindo os casos de perdas antes de 20 semanas, acárdicos, malformações letais e gêmeos unidos, foi de 44% (28/64)⁽¹⁵⁾.

Ainda, em 2010, Baxi et al. realizaram um estudo de coorte retrospectivo, entre 2001 e 2009, no Centro Médico da Universidade de Columbia, nos Estados Unidos. Foram analisadas 25 gestações monoamnióticas que tiveram parto acima de 20 semanas. As gestantes foram seguidas com rigoroso protocolo antenatal e internação eletiva, entre 26 e 28 semanas, para monitorização a fetal diária (cardiografia, duas vezes ao dia, perfil biofísico semanal e avaliação de crescimento e sinais de STFF, a cada 3 semanas). A corticoterapia era realizada entre 26 e 28 semanas. O parto cesárea era indicado para todos os casos e realizado até 34 semanas nas gestações sem complicações. Três (12%) gestações tiveram parto entre 24+0 e 25+0 semanas, 7 (28%), entre 26 + 0 e 31 + 6 semanas e 15 (60%), entre 32+0 e 34+0 semanas, sendo todos os partos cesáreas. A maioria dos fetos era feminina (92%). Ao todo foram 49 (98%) nascidos vivos. Ocorreu um óbito intrauterino de um feto anencéfalo e 3 óbitos neonatais, sendo que dois tinham cardiopatia grave e o outro, complicações da prematuridade⁽¹⁶⁾.

Os autores encontraram taxa de mortalidade perinatal de 8% (4/50; IC 95% 2,18% - 20,48%) e quando excluídos os fetos com anomalia

congenita “major”, essa taxa foi de 2,4% (1/41; IC 95% 0,06- 13,59%). A incidência de anomalia congênita “major” foi de 18% (9/50), sendo 7 casos de cardiopatia. Em duas gestações, ambos os fetos apresentavam malformações. Não foram descritos casos de acidente de cordão. Nesse estudo, a principal causa de mortalidade foi a malformação congênita (80%, 4/5 fetos)⁽¹⁶⁾.

Em 2012, Morikawa et al. realizaram um estudo retrospectivo, multicêntrico onde analisaram 101 gestações gemelares monoamnióticas, com parto acima de 22 semanas, entre 2002 e 2009, no Japão. Foram avaliados os óbitos intrauterinos (OIU) e neonatais precoces até 7 dias de vida (ONNP). A idade média do parto foi de $31,8 \pm 3,7$ semanas e em 89,2% o parto foi cesárea, sendo 64 (63,4%) casos, antes de 34 semanas e 32 (31,7%), antes de 30 semanas. Os pares femininos foram 55,4%. Foram 28 óbitos perinatais em 18 mulheres, sendo 22 OIU e 6 ONNP, com taxa de mortalidade perinatal de 13,9%. Ao todo, 174 crianças de 91 gestações sobreviveram até 7 dias de vida. Os óbitos duplos (OIU/OIU, OIU/ONNP e ONNP/ONNP) totalizaram 10 casos e todos ocorreram antes de 29 semanas de gestação⁽²⁰⁾.

Os autores descrevem dentre as complicações materno-fetais, 9 (9%) casos de placenta prévia e descolamento prematuro de placenta, 4 (4%) de STFF, 2 (2%) de RPMO e 2 (2%) de doença hipertensiva gestacional. As anomalias estruturais fetais estavam presentes em 13 crianças (6,4%), explicando o óbito perinatal em 17,9% (5/28). A STFF explicou 10,7% (3/28) dos óbitos. Outras causas de óbito foram

entrelaçamento de cordões e sepse. O risco potencial de óbito de pelo menos um feto foi de 13,9% para pacientes que alcançaram 22 semanas de gestação e a tendência foi esse risco diminuir ao longo da gestação, mas, ainda assim, mantendo-se elevado no terceiro trimestre, ao redor de 6%⁽²⁰⁾.

Suzuki, em 2013, analisou, retrospectivamente, em um centro único no Japão, 18 gestações monoamnióticas e 7 pseudomonoamnióticas (secundárias à ruptura da membrana amniótica em gestações monocoriônicas diamnióticas) após 20 semanas de gestação. Foram excluídos os casos de anomalias congênitas como anencefalia e acardia, e o óbito intrauterino de um ou ambos os fetos antes de 20 semanas. Das 18 gestações monoamnióticas, a incidência de óbito perinatal foi de 33% (12/36), em 4 casos (22%) ocorreu o óbito de ambos os fetos e em 4 (22%), o óbito de apenas um feto. A incidência de complicação neurológica entre os nascidos vivos foi de 13% (3/24) e de entrelaçamento de cordão, de 72% (13/18). Dois casos (11%) foram complicados por STFF. Das 7 gestações pseudomonoamnióticas, 3 (43%) tiveram ruptura da membrana associada à terapia de STFF (amniocentese e fetoscopia para foto coagulação à laser) e, em 4 casos a ruptura foi espontânea. A incidência de óbito perinatal foi de 21% (3/14), sendo que um caso resultou na morte de ambos os fetos e um, na perda de apenas um feto no segundo trimestre. A incidência de entrelaçamento de cordão foi de 43% (3/7). Não houve diferença significativa entre os grupos monoamnióticos e pseudomonoamnióticos em relação ao óbito

neonatal e ao entrelaçamento de cordões ($p= 0.94$ e 0.36). Treze das 15 perdas (87%) ocorreram antes de 32 semanas de gestação⁽⁴²⁾.

Murata et al., em 2013, realizaram um estudo retrospectivo com 38 gestações gemelares monoamnióticas de sete diferentes centros de cuidados perinatais do Japão entre 2001 e 2011. Foram excluídos os casos de aborto espontâneo antes de 14 semanas, gêmeos unidos, sequência da perfusão arterial reversa e gestações com fetos com malformações letais. Todas as pacientes foram internadas entre 24 e 26 semanas de gestação para a monitorização fetal e a cesárea planejada entre 32 e 34 semanas⁽¹⁷⁾.

Nesse estudo, a taxa de aborto espontâneo (até 22 semanas) foi de 21% (8 casos) e o óbito intrauterino (incluindo os casos de abortamento) ocorreu em 24% das gestações (9 gestações, 17 fetos). O entrelaçamento de cordões foi identificado em 90% das gestações (34 casos), e foi atribuído como a causa do óbito fetal em 65% (11/17). De 30 gestações que evoluíram após as 22 semanas de gestação, a mediana da idade gestacional do parto foi de 32,4 semanas, sendo antes de 32 semanas, em 18 (60%) e, entre 32 e 34 semanas, em 12 (40%). Ocorreu um óbito intrauterino com 32,4 semanas. Cinquenta e nove (98%) crianças nasceram vivas com peso médio de 1642g e discordância média de peso ao nascimento de 12%. Duas crianças faleceram após o período neonatal, portanto, um total de 57 (95%) estavam vivas no momento da alta. A taxa de mortalidade perinatal foi de 2%. Já o índice de sobrevivência global do estudo foi de 75% (57/76), devido, principalmente aos

abortamentos. Em relação aos resultados neonatais, foi observado 8% de complicações neurológicas no momento da alta⁽¹⁷⁾.

Prefumo et al., em 2015, realizaram um estudo de coorte entre 2004 e 2013, na Itália, com 10 gestações gemelares monoamnióticas, após a exclusão dos casos de óbito intrauterino antes de 24 semanas (6 casos) e malformações fetais (4 casos). O acompanhamento dessas gestantes incluía avaliação ultrassonográfica, quinzenalmente, internação eletiva, a partir de 28 semanas, e cesárea programada para 32 semanas. A incidência de malformações fetais (excluídas do estudo) foi de 15% e destas, 100% tiveram resultado adverso (aborto espontâneo ou interrupção da gestação)⁽²⁷⁾.

Das 10 gestações que alcançaram a viabilidade (> 24 semanas), em 9 casos, ambos os fetos nasceram vivos, com idade gestacional média de 32 semanas (31+0 - 32 +5), peso médio ao nascimento de 1600g (1230 – 2000g) e discordância entre os pesos ao nascimento de 8% (1-15%). Oito cesáreas foram eletivas e uma de urgência com 31 semanas devido à cardiotocografia não tranquilizadora. Em um caso ocorreu óbito de ambos os fetos com 28 semanas e 3 dias (fetos previamente normais, com crescimento adequado). A maioria dos recém-nascidos necessitou de terapia intensiva, porém apenas um terço apresentou morbidade respiratória grave. Não houve óbito neonatal. A taxa global de sobrevivência dos fetos desde a ultrassonografia inicial foi de 18/40 (45%; IC 95%: 29-62%)⁽²⁷⁾.

Em revisão sistemática da literatura dos mesmos autores, entre maio e agosto de 2014, foram selecionados 13 estudos de gestações gemelares monoamnióticas. Ao todo, 1110 fetos foram incluídos na metanálise. Foram excluídos os casos de fetos com alterações estruturais ou cromossômicas conhecidas, STFF e gêmeos com perfusão arterial reversa. A taxa de mortalidade perinatal (após 24 semanas de gestação até 28 dias após o nascimento) foi de 4,5% (IC 95%,3,3 a 5,8%) e, incluindo a série de casos dos mesmos autores, a taxa de mortalidade perinatal estimada foi de 4,1% (IC 95%,1,9 a 6,4%). A mortalidade relatada nos estudos variou de 0 a 70%, o que se deve, provavelmente, à inclusão, em alguns estudos, de gestantes no primeiro trimestre de gestação, casos de abortamento e, em outros, à inclusão de pacientes após o segundo trimestre de gestação, que foram referenciadas a um centro terciário e a pequena casuística de alguns estudos⁽²⁷⁾.

Nessa metanálise, os principais fatores de mortalidade neonatal foram as anomalias congênitas “major”, cuja incidência foi de 11% (37/334). Foram referidas alterações em apenas um feto, na maioria das vezes, sendo mais comuns as cardíacas e as de sistema nervoso central. O entrelaçamento de cordões teve uma alta incidência, porém não influíram na morbidade ou mortalidade perinatal⁽²⁷⁾.

Embora não seja consenso, os autores propõem o seguimento com ultrassonografia a cada 2 semanas até 28 semanas e depois, uma vez por semana, cardiotocografia diária, e o parto programado ao redor de 32 semanas, após corticoterapia para maturação pulmonar⁽²⁷⁾.

Atualmente, os fatores considerados responsáveis pelo desfecho desfavorável das gestações monoamnióticas e pelo alto risco de morbidade e mortalidade perinatal são os abortamentos, as malformações congênitas, a síndrome de transfusão feto-fetal e a prematuridade^(13, 14, 16, 17, 20, 26, 27, 40).

O entrelaçamento de cordões já foi considerado a principal causa de morte intrauterina nas gestações monoamnióticas⁽²²⁾. Ele é, hipoteticamente, um fenômeno das gestações monoamnióticas iniciais, na ocasião em que o volume de líquido amniótico é maior comparado ao volume dos fetos⁽³²⁾, sendo, portanto, um fenômeno fisiológico e esperado. Ele tem sido relatado em mais de 70% das gestações monoamnióticas⁽²¹⁾.

Segundo Rossi et al., a morbidade e mortalidade neonatal independem da presença do entrelaçamento de cordões e, portanto, o seu diagnóstico ultrassonográfico não beneficia o resultado perinatal⁽⁴⁰⁾.

Portanto, o acompanhamento dessas gestações deve incluir o diagnóstico, o tratamento e a prevenção de fatores como a prematuridade extrema e a síndrome de transfusão feto-fetal, além da avaliação detalhada das malformações fetais.

A tabela 1 resume os resultados perinatais de gestações gemelares monoamnióticas descritos nos principais estudos da literatura dos últimos 15 anos.

Tabela 1 - Revisão dos estudos referentes ao acompanhamento pré-natal e resultados perinatais das gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas

Autor, Ano	Período	Desenho	País	Exclusão	Pré-natal	Número de casos (gestações) IG	Abortos <20 sem (gestações)	OF total (fetos)	OF 20-23+6 (fetos)	OF >24 (fetos)	ONN	Mortalidade Global (aborto + OF+ ONN)	Mortalidade Perinatal	Mortalidade Perinatal sem MF
Allen, 2001	1993-2000	retrospectivo, multicêntrico	Canadá	unidos, pseudo MA, gestação de ordem maior e diagnóstico pós-parto	CTB internada e ambulatorial	25, após 20 sem	NA	4	0	4	1	NA	10%	4%
Demaria, 2004	1993-2001	retrospectivo, centro único	França	-	USG e CTB ambulatorial	19, após 22 sem	NA	9	-	9	3	-	32%	NA
Ezra, 2005	1986-2002	retrospectivo, multicêntrico	Israel	interrupção	USG e CTB internação após 25 semanas	30	-	-	16* (< 25 semanas)	10	1	40%	25%	NA
Heyborne, 2005	1993-2003	retrospectivo, multicêntrico	EUA	pseudo MA, acárdico, unidos, gestação de ordem maior	internação eletiva 49%, ambulatorial 51%	96	10	21	8	13	7	20%	15%	13%
Cordero, 2006	1990-2005	retrospectivo, centro único	EUA	unidos, gestação de ordem maior	ND	36	-	1	1	0	6	10%	8%	3%

continua

Tabela 1 - Revisão dos estudos referentes ao acompanhamento pré-natal e resultados perinatais das gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas (*continuação*)

Autor, Ano	Período	Desenho	País	Exclusão	Pré-natal	Número de casos (gestações) IG	Abortos <20 sem (gestações)	OF total (fetos)	OF 20-23+6 (fetos)	OF >24 (fetos)	ONN	Mortalidade Global (aborto + OF+ ONN)	Mortalidade Perinatal	Mortalidade Perinatal sem MF
Defalco, 2006	1991-2001	retrospectivo, multicêntrico	EUA	MF major ou anomalia cromossômica fetal	ambulatorial (52%) internação (48%)	23	-	3	0	3	0	-	7%	NA
Pasquini, 2006	1994-2005	retrospectivo centro único	Inglaterra	unidos, gestação de ordem maior, MF major, STFF	ambulatorial USG cada 4 sem	20, após 20 sem	NA	0	0	0	0	-	0%	NA
Hack, 2009	2000-2007	retrospectivo multicêntrico	Holanda	acárdico	internação entre 30 e 32 sem	98	6	22	14	8	12	23%	19%	17%
Dias, 2010	2001-2008	Prospectivo observacional centro único	Inglaterra	unidos, acárdico, interrupção	ambulatorial USG cada 4 sem	18, após 16 sem	1	-	0	0	2	44%	6%	0%
Baxi, 2010	2001-2009	retrospectivo centro único	EUA	-	internação entre 26 e 28 sem	25, após 20 sem	NA	1	0	1	3	-	8%	2%
Morikawa, 2012	2002-2009	retrospectivo multicêntrico	Japão	-	ND	101, após 22 semanas	NA	22	4	18	6	-	14%*(até 7 dias de vida)	3%

continua

Tabela 1 - Revisão dos estudos referentes ao acompanhamento pré-natal e resultados perinatais das gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas (*conclusão*)

Autor, Ano	Período	Desenho	País	Exclusão	Pré-natal	Número de casos (gestações) IG	Abortos <20 sem (gestações)	OF total (fetos)	OF 20-23+6 (fetos)	OF >24 (fetos)	ONN	Mortalidade Global (aborto + OF+ ONN)	Mortalidade Perinatal	Mortalidade Perinatal sem MF
Suzuki, 2013	ND	retrospectivo centro único	Japão	anomalias congênitas e OIU antes de 20 semanas	ND	18	NA	11	6	5	1	-	33%	NA
Murata, 2013	2001-2011	retrospectivo multicêntrico	Japão	aborto espontâneo antes de 14 semanas, unidos, acárdico, MF letal	internadas entre 24 e 26 semanas	38	8*(<22 sem)	1	-	1	-	25% * (incluindo 2 óbitos pós neonatais)	2%	NA
Van Miegheem, 2014	2003-2012	retrospectivo, multicêntrico	Bélgica, Canadá, Holanda e Suíça	unidos, acárdico e gestação de ordem maior	internação ambulatorial	193	-	70	-	70* (OF não especifica a IG)	17	23%	NA	-
Prefumo, 2015	2004-2013	retrospectivo, centro único	Itália	aborto antes de 24 semanas, MF maior	internação com 28 semanas	10	NA	2	0	2	0	55%	20%	NA

NOTA: IG, idade gestacional; OF, óbito fetal; OIU, óbito intrauterino; ONN, óbito neonatal; MF, malformação; MA, monoamnióticos; CTB, cardiotocografia basal; USG, ultrassonografia; STFF, síndrome de transfusão feto fetal; NA, não se aplica; ND, não descrito; <, menor; >, maior.

4 Casuística e Método

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Trata-se de estudo retrospectivo conduzido no Setor de Gestaçã Múltipla da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

4.2 ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (anexos I e II).

O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado por se tratar de um estudo retrospectivo, sem envolver qualquer tipo de risco às pacientes. As informações coletadas foram mantidas em sigilo, tendo acesso apenas os pesquisadores envolvidos em sua análise.

4.3 CASUÍSTICA

Foram estudadas as gestações gemelares monócoriônicas monoamnióticas acompanhadas no período de dezembro de 2004 a janeiro de 2014.

4.4 MÉTODO

4.4.1 Critérios de Inclusão

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

- Gestações gemelares duplas monocoriônicas monoamnióticas.
- Pacientes com pelo menos um exame ultrassonográfico realizado no Setor.
- Ambos os fetos vivos na ocasião da primeira avaliação ultrassonográfica na Instituição.
- Ausência de gêmeos unidos.
- Desfechos maternos e perinatais conhecidos.

4.4.2 Identificação dos Casos

A identificação dos casos foi feita por busca eletrônica em banco de dados do programa de armazenamento dos exames ultrassonográficos da Clínica Obstétrica do HCFMUSP (SILOG), onde foram identificadas todas as pacientes com diagnóstico de gestação gemelar monocoriônica monoamniótica.

4.4.3 Tamanho amostral

Segundo o levantamento retrospectivo dos partos de gestações gemelares no Hospital das Clínicas da FMUSP, no período entre 2003 a

2006, a taxa de sobrevida perinatal em gestações gemelares monócóricas não complicadas é de 83%⁽⁷⁾.

Para demonstrar diferença estatística na mortalidade perinatal, com redução da sobrevida pela metade (ou seja 42%), em determinado subgrupo de gestações monócóricas monoamnióticas, para um nível de significância de 5% e poder do teste de 90%, o tamanho amostral necessário seria de 11 casos.

4.4.4 Coleta de dados

Para cada caso identificado, foram coletadas informações referentes aos dados maternos, à evolução da gestação, ao parto e às condições dos recém-nascidos.

Os achados dos exames ultrassonográficos realizados no setor foram consultados pelo pesquisador no Sistema Informatizado de laudos em Obstetrícia do HCFMUSP (SILOG).

Os resultados de exames laboratoriais e anatomia patológica foram extraídos do Sistema Informatizado de Informações Hospitalares (versão UNIX 1993) e no Sistema HCLAB, ambos do HCFMUSP.

Os dados clínicos maternos e dos conceitos foram extraídos do programa de banco de dados informatizados da enfermagem da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, livros de parto, livros de registro de nascimento dos recém-nascidos e prontuários hospitalares.

Nos casos de parto realizado em outro serviço, foi feito contato telefônico com as pacientes para a obtenção das informações.

Para auxiliar na coleta e no armazenamento das informações obtidas, foi elaborada a ficha de coleta de dados (anexo III).

4.4.5 Exame ultrassonográfico

Todos os exames ultrassonográficos foram realizados por médicos assistentes do Setor de Gestação Múltipla, com os aparelhos Core Vision (Toshiba, Japão), Envisor (Philips, Holanda) e Voluson Pró, Expert e E8 (General Eletrics, Áustria). Os transdutores utilizados foram: convexos de 3,5 MHz e endocavitário de 5- 7,5 MHz.

4.4.6 Determinação da corionicidade e amnionicidade

Foi definida como gestação monocoriônica monoamniótica no primeiro trimestre quando foi possível detectar mais de um embrião com vitalidade, no mesmo saco gestacional e a não visualização do âmnio, após a 8ª semana, pelo exame ultrassonográfico transvaginal.

O diagnóstico, após o primeiro trimestre, foi baseado na não visualização da membrana amniótica, além da demonstração dos cordões umbilicais entrelaçados próximos à sua inserção placentária⁽⁴³⁾.

A confirmação da corionicidade foi feita com resultado de exame anatomopatológico da placenta, quando conhecido, ou pela descrição

cirúrgica da placenta e visualização de entrelaçamento dos cordões no momento do parto.

Figura 2 - Imagens de exame ultrassonográfico de segundo trimestre demonstrando gestação gemelar monocoriônica monoamniótica com entrelaçamento de cordões

4.4.7 Variáveis do Estudo

I. Variáveis Maternas

Para cada caso incluído no estudo, foram anotados os seguintes dados clínicos e epidemiológicos:

- Idade materna, na data do primeiro atendimento no serviço, expressa em anos.
- Cor, classificada em branca, parda, negra, amarela ou ignorada.
- Antecedentes clínicos maternos associados:

Foram classificadas as seguintes intercorrências clínicas prévias à gestação:

- Doenças cardiovasculares

- Doenças endocrinometabólicas
 - Doenças infecciosas
 - Doenças uroginecológicas
 - Doenças respiratórias
 - Doenças neuropsiquiátricas
 - Doenças oncológicas
- História obstétrica:

Foi caracterizada quanto a

- Número de gestações
- Número e via de parto
- Perdas gestacionais prévias.

II. Dados da Gestação

Quanto às gestações, foram caracterizadas:

- Idade gestacional da primeira avaliação no setor, expressa em semanas. A data da última menstruação foi utilizada para definir a idade gestacional quando em conformidade com a primeira ultrassonografia realizada pela paciente.

Foi utilizada a ultrassonografia para estimar a idade gestacional nos seguintes casos:

- Data da última menstruação desconhecida ou incerta

- Diferença maior que sete dias entre a idade gestacional menstrual e a calculada pelo comprimento cabeça- nádega (CCN) do feto maior, na avaliação no primeiro trimestre.
- Diferença maior que 10 dias entre a idade gestacional menstrual e a biometria do feto maior, após o primeiro trimestre. Para o cálculo da idade gestacional, a partir do início do segundo trimestre, foram utilizados os seguintes parâmetros da biometria fetal: diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF)⁽⁴³⁾.

- Intercorrências maternas

Foram consideradas as seguintes complicações obstétricas e clínicas, durante a gestação, conforme protocolo seguido na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas, FMUSP⁽³⁵⁾:

- Abortamento: definido como a perda completa da gestação antes de 22 semanas de gestação.
- Rotura prematura das membranas ovulares: definida como a rotura espontânea das membranas, antes do início do trabalho de parto, independentemente da idade gestacional.
- Síndromes Hipertensivas:

Foram classificadas nas seguintes categorias:

Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG), definida pelo surgimento de hipertensão arterial, associada a edema generalizado e/ou proteinúria após a 20ª semana de gravidez.

Hipertensão Arterial Sistêmica ou Crônica, definida como qualquer doença hipertensiva anterior à gravidez.

DHEG Superajuntada, definida como o surgimento de DHEG em pacientes com hipertensão arterial crônica prévia à gestação.

- Síndrome HELLP: definida como o surgimento de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia, em gestantes com formas graves de DHEG.
- Diabetes Gestacional: definido como a intolerância a carboidratos, de grau variável, diagnosticado durante a gestação.
- Doenças Infecciosas: foram analisadas as infecções maternas de maior relevância clínica, dentre elas rubéola, toxoplasmose, sífilis, infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).
- Outras intercorrências clínicas foram descritas de acordo com o seu aparecimento.
- Complicações placentária
 - Placenta prévia: definida como a placenta que se insere parcial ou totalmente no segmento inferior do útero.

- Acretismo placentário: definido pela ausência parcial ou total da decídua basal, com penetração patológica do vilocorial no útero, sendo classificado, de acordo com a sua profundidade, em placenta acreta, increta ou percreta.
- Descolamento prematuro de placenta: definido como a separação parcial ou completa da placenta implantada no corpo do útero, em gestações de 20 semanas ou mais, antes da expulsão completa do feto.

III. Intercorrências Fetais

Quanto às intercorrências fetais, foram definidos:

- Malformações fetais: foram consideradas as malformações “major”, definidas como anormalidade letal, incurável, capaz de provocar acentuada deficiência ou que requer intervenção cirúrgica maior e com alto risco de sequela grave ao indivíduo⁽⁴⁴⁾.
- Síndrome da Transfusão Feto-fetal (STFF): Identificada nas gestações monócóricas monoamnióticas pelas seguintes manifestações clínicas :o não enchimento da bexiga do feto doador, fluxo umbilical de padrão anormal, em um ou ambos os fetos, poliúria do feto receptor com consequente aumento do líquido, na cavidade amniótica, e todas as manifestações das formas mais graves de STFF, incluindo hidropisia do feto receptor ou óbito de um dos fetos⁽⁴⁵⁾.

- Sequência da Perfusão Arterial Reversa: definida como a presença de um feto acárdico, com aspecto ultrassonográfico de uma massa dismorfe, envolta por edema, podendo-se reconhecer a coluna vertebral e os membros inferiores ou apenas alguns ossos longos. A cabeça invariavelmente está ausente e é frequente a falta de membros inferiores⁽⁴³⁾.
- Insuficiência Placentária Grave: foram consideradas as alterações de vitalidade fetal avaliadas na Dopplervelocimetria das artérias umbilicais, caracterizadas por diástole zero ou fluxo diastólico reverso⁽⁴⁶⁾.
- Restrição de Crescimento Fetal Seletiva: discordância significativa de peso entre os fetos (maior do que 25 %), excluindo os casos de STFF e malformações fetais, com ou sem alteração da vitalidade do feto restrito⁽⁴⁶⁾.

IV. Óbito intrauterino

O óbito intrauterino foi definido como o óbito do produto conceptual antes da extração ou expulsão completa do corpo materno a partir de 20 semanas de gestação⁽⁴⁷⁾.

V. Dados do Parto

Foram consideradas as seguintes variáveis:

- Idade gestacional em que ocorreu o parto, expressa em semanas.

- Motivo da resolução da gestação:
 - Trabalho de parto espontâneo
 - Resolução eletiva e, nesses casos, qual foi a indicação: materna ou fetal.
- Via de parto:
 - Parto vaginal
 - Parto cesárea
 - Parto combinado: quando o primeiro gemelar nasce pela via vaginal e o segundo, por cesárea⁽⁴⁷⁾

VI. Variáveis Perinatais

Para cada gêmeo estudado foram avaliadas as seguintes variáveis:

- Condição de nascimento:
 - Nativivo
 - Natimorto
- Peso ao nascimento expresso em gramas
- Classificação do recém-nascido (RN) de acordo com o peso, utilizada a Curva da Alexander para gêmeos⁽⁴⁸⁾
 - RN adequado para a idade gestacional (AIG): percentil maior que 10 e menor que 90 para a idade gestacional
 - RN pequeno para a idade gestacional (PIG): percentil menor que 10 para a idade gestacional
 - RN grande para a idade gestacional (GIG): percentil maior que 90 para a idade gestacional

- Discordância de peso ao nascer: calculada a diferença relativa entre os pesos dos recém-nascidos vivos maior e menor (em gramas) conforme a fórmula abaixo:

$$\frac{(\text{Peso RN maior} - \text{Peso RN menor}) \times 100}{\text{Peso RN maior}}$$

- Sexo dos recém-nascidos:
 - Masculino
 - Feminino
 - Indeterminado
- Condição na alta hospitalar para os recém-nascidos vivos:
 - Vivo
 - Óbito
- Tempo de internação, em dias, do nascimento até a data da alta hospitalar ou do óbito.

VII. Intercorrências Puerperais

Foram consideradas as seguintes intercorrências:

- Hemorragias de terceiro e quarto período, incluindo as seguintes alterações: retenção placentária, inversão uterina e atonia uterina
- Histerectomia puerperal
- Infecção puerperal
- Morte materna

VIII. Desfechos de Interesse

Foram determinados:

- Número de crianças vivas no momento da alta hospitalar: 0, 1 ou 2
- Coeficientes de Mortalidade:
 - Fetal: definida como óbito intrauterino acima de 20 semanas de gestação, em relação ao número total de fetos.
 - Até a alta hospitalar: definido como o total de óbitos, após o nascimento, dividido pelo total de nascidos vivos.
 - Global: definida como a razão entre a soma dos óbitos fetais e, após o nascimento, pelo total de conceitos.
 - Em subgrupo sem malformação fetal estrutural: definida como a razão entre a soma dos óbitos fetais e, após o nascimento, pelo número total de conceitos, excluindo-se os casos em que os fetos apresentam malformação “major”.

4.4.8 Armazenamento de Dados

Os dados foram armazenados em uma planilha eletrônica (Microsoft Excel 2003).

4.4.9 Análise Estatística

Os dados foram analisados pelo programa estatístico MINITAB 16 (Versão 16.2.4, Estados Unidos).

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi baseada na observação dos valores mínimo e máximo, além do cálculo da média e desvio-padrão. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absoluta e relativa.

Para a análise e comparação dos subgrupos, de acordo com o número de crianças vivas, foi utilizado o teste de proporções qui-quadrado. A análise de predição, segundo os fatores associados significativos, foi realizada com regressão ordinal multivariada.

Foram investigados os seguintes fatores preditores:

- Idade Materna, expressa em anos
- Sexo: masculino ou feminino
- Abortamento anterior (sim ou não)
- Antecedentes obstétricos e paridade:
 - Primigesta (sim ou não)
 - Nulípara (sim ou não)
 - Multípara (sim ou não)
- Antecedente materno (sim: um ou mais antecedentes clínicos ou não)
- Idade gestacional da primeira avaliação no HCFMUSP, expressa em semanas

- Intercorrência fetal (sim ou não)
- Idade gestacional do parto, expressa em semanas

Nos testes estatísticos realizados, o nível de significância considerado foi de 5%.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 INCIDÊNCIA

No período do estudo, de dezembro de 2004 a janeiro de 2014, 1737 gestantes com diagnóstico de gestação gemelar realizaram exame no Setor de Gestação Múltipla da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo.

Dentre os casos de gestações gemelares, após excluir aqueles de gêmeos unidos, 49 foram diagnosticados como gestação gemelar monocoriônica monoamniótica, segundo ultrassonografia realizada no Setor. Portanto a incidência dessas gestações foi de 2,82%.

Dos 49 casos, 8 (16,3%) não foram incluídos devido à falta de informações quanto ao parto e aos recém-nascidos e 2 (4,0%) excluídos devido ao diagnóstico pós-natal, pelo exame anatomopatológico, de gestação monocoriônica diamniótica.

Assim, a casuística final incluída no estudo foi de 39 casos de gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas.

5.2 VARIÁVEIS MATERNAS

5.2.1 Idade Materna

Na população estudada, a idade materna apresentou variação entre 14,5 a 40,5 anos, com média de $27,3 \pm 6,3$ anos. Quatro (10,2%) mulheres tinham 35 anos ou mais, e, destas uma (2,5%) tinha mais de 40 anos.

5.2.2 Cor

As pacientes do estudo apresentaram a seguinte distribuição quanto à cor da pele: 21 brancas (53,8%), 17 pardas (43,5%) e 1 negra (2,5%).

5.2.3 Antecedentes Clínicos

Dos 39 casos estudados, 8 pacientes (20,5%) apresentaram algum antecedente clínico relevante, prévio a gestação. Os casos estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 - Antecedentes clínicos maternos apresentados por 8 pacientes dentre as 39 gestações monócóricas monoamnióticas avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014

Antecedentes	N (%)
Hipertensão arterial crônica	4 (10,2%)
Doenças respiratórias	3 (7,6%)
Doença Ginecológica	1 (2,5%)
Doença Renal	1 (2,5%)
Doença Infeciosa	1 (2,5%)
Doença endocrinológica	1 (2,5%)
Doença Psiquiátrica	1 (2,5%)

NOTA: Algumas pacientes apresentavam mais de um antecedente clínico; n= número de pacientes

5.2.4 História Obstétrica

Em relação aos antecedentes obstétricos, 16 (41%) gestantes eram primigestas, 10 (25,5%) eram secundigestas e 13 (26,5%) tiveram três ou mais gestações anteriores.

A paridade variou de 0 a 3 partos anteriores, sendo que 17 (43,6%) pacientes eram nulíparas, 11 (28,2%) eram primíparas e 11 (28,2%) tiveram 2 ou 3 partos anteriores.

Quanto à incidência de abortamento anterior, 7 (18%) relataram abortamento anterior, sendo que 5 (12%), 1 aborto anterior e 2 (5,1%), 2 ou mais abortamentos.

5.3 DADOS DA GESTAÇÃO

5.3.1 Idade Gestacional de Chegada ao Setor

Em relação ao tempo de gestação em que as pacientes chegaram ao setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP, para a primeira avaliação ultrassonográfica, a idade gestacional média foi de $21,7 \pm 6,2$ semanas, variando de 12,7 a 36,1. Dezenove (48,7%) pacientes realizaram a primeira avaliação ultrassonográfica no setor antes de 20 semanas de gestação. O gráfico 1 demonstra essa distribuição no período estudado.

Gráfico 1 - Histograma de distribuição da Idade gestacional na primeira avaliação ultrassonográfica no Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP de 39 pacientes com gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas – 2004 a 2014

5.3.2 Intercorrências Clínicas e Obstétricas durante a gestação

As intercorrências clínicas e obstétricas durante a gestação foram constatadas em 11 (28,2%) pacientes. Levando-se em consideração que algumas gestantes apresentaram mais de uma intercorrência concomitante, ao todo foram observadas 13 intercorrências relevantes, durante o período gestacional, sendo que 9 (23%) mulheres apresentaram apenas uma intercorrência clínica ou obstétrica e 2 (5,1%), duas intercorrências concomitantes.

A Rotura Prematura de Membranas Ovulares (RPMO) foi observada em 6 (15,3%) gestantes, sendo a idade gestacional média dessa ocorrência de 29 semanas, variando de 18 a 34 semanas, e em 3 (7,6%) casos, foi abaixo de 32 semanas de gestação.

As Síndromes Hipertensivas ocorreram em 4 (10,2%) gestantes. A Doença Hipertensiva Específica da gestação (DHEG) foi notada em 1 (2,5%) gestante, a DHEG Superajuntada, em 2 (5,1%) e a HELLP Síndrome, em 1 (2,5%) caso.

A tabela 3 discrimina todas as intercorrências observadas.

Tabela 3 - Intercorrências clínicas e obstétricas observadas em 11 dentre as 39 gestações monocoriônicas monoamnióticas avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014

Intercorrências Clínicas e Obstétricas	N (%)
Rotura Prematura de Membranas Ovulares	6 (15,3%)
Síndromes Hipertensivas	4 (10,2%)
Abortamento	1 (2,5%)
Infecção (Rubéola)	1 (2,5%)
Acretismo Placentário	1 (2,5%)

NOTA: Algumas pacientes apresentavam mais de uma intercorrência, n= número de casos

5.4 INTERCORRÊNCIAS FETAIS

Dentre as 39 pacientes estudadas, 12 (30,7%) apresentaram algum tipo de intercorrência em pelo menos um feto. Em relação às malformações “major” (n= 7, 17,9%), 6 (15,3%) pacientes apresentaram apenas um feto acometido e 1 (2,5%), ambos os fetos acometidos. Em 42,8% (3/7) dos fetos malformados, foi diagnosticado algum tipo de defeito cardíaco. Os casos estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 - Intercorrências fetais observadas em 12 dentre as 39 gestações monócóricas monoamnióticas avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014

Intercorrência Fetal	N (%)
Malformação fetal “major”	7 (17,9%)
Alteração de vitalidade fetal	1 (2,5%)
Feto acárdico	2 (5,1%)
Síndrome de Transfusão Feto-fetal	1 (2,5%)
Infecção congênita (hidropsia fetal não imune)	1 (2,5%)

5.5 ÓBITO INTRAUTERINO

Em relação ao óbito intrauterino, 5 (12,8%) gestantes apresentaram essa intercorrência, com idade gestacional média de 30 semanas e 2 dias, sendo que, em 2 delas (2,5%), o óbito ocorreu em ambos os fetos, com idades gestacionais de 24 semanas e 4 dias e 32 semanas e 2 dias.

A tabela 5 descreve a distribuição da idade gestacional em que ocorreram os óbitos intrauterinos.

Tabela 5 - Óbitos fetais observados em 5 dentre as 39 gestações monócóricas monoamnióticas avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP-2004 a 2014

Idade gestacional (semanas)	Gestações (n)	Óbito de um feto	Óbito de ambos os fetos
24 - 28	2	1	1
28 - 32	1	1	-
>= 32	2	1	1

5.6 DADOS DO PARTO

Para as análises subsequentes, foi excluído o caso de abortamento que ocorreu com 17+6 semanas, sendo consideradas 38 gestações.

5.6.1 Idade Gestacional do Parto

O parto ocorreu com idade média de $32,7 \pm 3,7$ semanas. A idade mínima em que ocorreu o parto foi 24 semanas e a máxima 40,6 semanas. Três (7,6%) gestantes tiveram o parto antes de 26 semanas e outras três (7,6%), entre 26 e 28 semanas (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Histograma de distribuição da Idade gestacional do parto de 38 pacientes acompanhadas no Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP com gestação gemelar monocoriônica monoamniótica 2004 e 2014

5.6.2 Indicações da Resolução da Gestação

Em relação à indicação da resolução, em 9 (23,6%) casos, as pacientes entraram em trabalho de parto espontâneo e, em 29 (76,3%), a gestação foi resolvida de forma eletiva, por indicações diversas, sendo 19 casos (50%) com resolução oportuna, de acordo com o protocolo do hospital de nascimento para as gestações monoamnióticas. As indicações estão descritas na tabela 6.

Tabela 6 - Descrição das indicações de Resolução das 38 gestações monócóricas monoamnióticas acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP-2004 a 2014

Indicação	N (%)
Eletiva	29 (76,3%)
Resolução oportuna segundo protocolo	19 (50%)
Óbito de um ou dois fetos	4 (10,5%)
Alteração de Vitalidade fetal	2 (5,2%)
Síndrome de Transfusão feto-fetal	1 (2,6%)
Restrição de Crescimento Intrauterino	1 (2,6%)
Rotura Prematura de Membranas	1 (2,6%)
Doença Hipertensiva Materna	1 (2,6%)
Trabalho de Parto Espontâneo	9 (23,6%)

NOTA: n= número de gestações; protocolo gestações monoamnióticas refere-se ao protocolo do hospital de nascimento.

5.6.3 Via de Parto

Das 38 gestantes, 2 (5,2%) evoluíram para parto vaginal e 36 (94,7%), partos cesáreas, sendo que um caso evoluiu (2,6%) com histerectomia puerperal devido a acretismo placentário.

5.7 VARIÁVEIS PERINATAIS

Ao todo foram 38 gestações gemelares monoamnióticas que evoluíram além de 22 semanas. Dos 76 produtos conceptuais: 67 (88,1%) foram nativos, 7 (9,2%), natimortos e 2 (2,6%), fetos acárdicos.

A tabela 7 mostra a distribuição do número de nascidos vivos por gestação.

Tabela 7 - Distribuição do número de nascidos vivos de 38 gestações monócóricas monoamnióticas acima de 22 semanas de gestação, avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014

Nascidos Vivos	Gestações N (%)
Dois nativos	31 (81,5%)
Um nativo	5 (13,1%)
Nenhum nativo	2 (5,2%)

O sexo dos produtos conceptuais foi assim distribuído: 24 (63,1%) sexo feminino e 14 (36,8%), masculino.

O peso médio dos 67 recém-nascidos vivos foi de 1832 ± 591 gramas, variando de 830 a 3160 gramas. O gráfico 3 demonstra a distribuição do peso dos recém-nascidos vivos.

Gráfico 3 - Distribuição dos pesos dos 67 recém-nascidos vivos das 38 gestações gemelares monocoriônicas monoamnióticas acompanhadas no Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP- 2004 a 2014

*n= número de recém-nascidos

A média da discordância de peso entre os nascidos vivos foi de $7,5\% \pm 7,2$, sendo: de até 10%, em 23 (74,1%) casos, de até 15 %, em 27 (87,0%), de até 20% em 30 (96,0%), e discordância maior que 25% em apenas 1 (3,2%) caso. Dos 67 recém-nascidos vivos, 4 (5,9%) apresentavam restrição de crescimento fetal.

5.8 INTERCORRÊNCIAS PUERPERAIS

Das 39 gestações estudadas, 2 (5,1%) apresentaram alguma intercorrência puerperal. Uma (2,5%) paciente foi submetida à Histerectomia Puerperal devido a acretismo placentário e uma (2,5%) evoluiu com Choque Séptico devido à corioamnionite e necessitou de cuidados de terapia intensiva.

Não houve casos de morte materna no período do estudo.

5.9 PREDIÇÃO DE DESFECHO PERINATAL

Das 39 gestações gemelares monoamnióticas estudadas, em relação ao número de crianças vivas na alta hospitalar, foram obtidos os resultados descritos na tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição do número de crianças vivas no momento da alta hospitalar de 39 gestações monócóricas monoamnióticas, avaliadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014

Crianças Vivas	Gestações N (%)
Duas crianças	24 (61,5%)
Uma criança	7 (13,1%)
Nenhuma criança	8 (20,5%)

Em relação ao tempo de internação, as crianças que tiveram alta hospitalar permaneceram internadas por um período médio de 18,1 dias $\pm$ 20,5, variando de 02 a 120 dias. O tempo médio de internação dos nascidos vivos que obituaram foi de 18,4 dias $\pm$ 22,7 dias, variando de 4 a 29 dias.

5.9.1 Coeficientes de Mortalidade

A mortalidade fetal foi de 9,2% (7/76; IC95% 3,8-18,1); o coeficiente de mortalidade até a alta hospitalar (óbitos após o nascimento / total de nascidos vivos) foi de 17,9% (12/67; IC95% 9,6-29,2). Assim sendo, a mortalidade global (óbitos fetais + óbitos após o nascimento / total de conceitos) foi de 25% (19/76; IC95% 15,8-36,3). A mortalidade no subgrupo sem malformação fetal major foi de 16,7% (10/60; IC95% 8,3-28,5)

5.9.2 Predição do Número de Crianças Vivas no Momento da Alta Hospitalar

Não foram observadas diferenças significativas quanto ao número de crianças vivas no momento da alta hospitalar, com relação à idade materna, paridade, história de abortamento prévio e antecedentes clínicos maternos (tabela 9).

Tabela 9 - Número de crianças vivas na alta hospitalar de acordo com as características maternas em 39 gestações monócóricas monoamnióticas acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014

	N	Crianças Vivas, n (%)			P
		0	1	2	
Idade materna, anos					
< 25	14	3 (21)	4 (29)	7 (50)	0,396
> 25	25	5 (20)	3 (12)	17 (68)	
< 30	23	3 (13)	5 (22)	15 (65)	0,350
> 30	16	5(31)	2 (13)	9 (56)	
< 35	35	8 (23)	6 (17)	21 (60)	0,557
> 35	4	-	1 (25)	3 (75)	
Primigesta					
Sim	16	2 (13)	5 (31)	9 (56)	0,161
Não	23	6 (26)	2 (9)	15 (65)	
Nulípara					
Sim	17	3 (18)	5(29)	9(53)	0,233
Não	22	5 (22)	2 (9)	15 (70)	
Múltipara					
Sim	11	2 (18)	-	9(82)	0,148
Não	28	6(21)	7(25)	15(54)	
Abortamento anterior					
Sim	7	2(29)	-	5(71)	0,380
Não	32	6(19)	7(22)	19(59)	
Doença materna associada					
Sim	8	2(25)	1(13)	5(63)	0,875
Não	31	6(19)	6(19)	19(61)	

NOTA: n= número de gestações, p= Pearson Chi-quadrado

Foram fatores que se correlacionaram significativamente com maior número de crianças vivas no momento da alta hospitalar: idade gestacional no momento da 1ª avaliação no Setor, apenas se antes de 16 semanas ($p=0,043$) e ausência de intercorrência fetal ($p< 0,001$, tabela 8). Não houve diferença no resultado das gestações, de acordo com o sexo dos pares fetais e a presença de intercorrências clínicas ou obstétricas (tabela 10).

Tabela 10 - Número de crianças vivas no momento da alta hospitalar de acordo com os achados gestacionais em 39 gestações monócóricas monoamnióticas acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP-2004 a 2014

	N	Crianças Vivas n (%)			P
		0	1	2	
IG na 1ª avaliação, sem					
< 16	8	4(50)	-	4(50)	0,043
> 16	31	4(13)	7(23)	20(65)	
< 20	19	6(32)	1(5)	12(63)	0,062
> 20	20	2(10)	6(30)	12(60)	
< 24	23	7(30)	2(9)	14(61)	0,068
> 24	16	1(6)	5(31)	10(63)	
< 28	32	8(25)	5(16)	19(59)	0,298
> 28	7	-	2(29)	5(71)	
Sexo fetal					
Feminino	25	6(24)	4(16)	15(60)	0,746
Masculino	14	2(14)	3(21)	9 (64)	
Intercorrência obstétrica					
Sim	11	3(27)	3(27)	5(46)	0,422
Não	28	5(18)	4(14)	19 (68)	
Intercorrência fetal					
Sim	12	5 (41)	6 (50)	1 (9)	<0,001
Não	27	3 (11)	1 (4)	23 (85)	

NOTA: n= número de gestações, p = Pearson Chi-quadrado

Constatou-se diferença estatística na avaliação da idade gestacional do parto, quando comparados os grupos de gestações monoamióticas, quanto ao número de crianças vivas no momento da alta hospitalar, análise exibida na tabela 11.

Tabela 11 - Número de crianças vivas na alta hospitalar de acordo com a idade gestacional do parto em 39 gestações monocoriônicas monoamnióticas acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014

	N	Crianças vivas, n (%)			P
		0	1	2	
IG no parto, sem					
< 28	7	6(86)	1(14)	-	< 0,001
> 28	32	2(6)	6(19)	24(75)	
< 30	8	6(75)	1(13)	1(13)	< 0,001
> 30	31	2(6)	6(19)	23(74)	
< 32	10	6 (60)	2(20)	2(20)	0,001
> 32	29	2(7)	5 (17)	22(76)	
< 34	19	7(37)	4(21)	8(42)	0,026
> 34	20	1(5)	3(15)	16(80)	

NOTA: n= número de gestações, p= Pearson Chi-quadrado

Quanto à predição do número de crianças vivas, no momento da alta hospitalar, a análise de regressão ordinal multivariada mostrou relevância nas seguintes variáveis: presença de intercorrência fetal e idade gestacional do parto (tabela 12).

Tabela 12 – Regressão ordinal multivariada para predição do número de crianças vivas no momento da alta hospitalar nas 39 gestações monócóricas monoamnióticas acompanhadas no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP- 2004 a 2014

Variável	Constante	Erro Padrão	<i>p</i>	OR	IC95%
Intercepto (1)	11,12	2,70	0,007	-	-
Intercepto (2)	13,18	2,99	0,003	-	-
Intercorrência Fetal	3,37	3,36	0,001	29,3	4,1-210
Idade gestacional do parto	-0,45	-3,28	0,001	0,64	0,49-0,83

NOTA: *p*= Pearson Chi-quadrado, OD= Odds Ratio, IC 95%= intervalo de confiança de 95%

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

As gestações gemelares monoamnióticas estão invariavelmente associadas a um alto risco de complicações, dentre as quais, as malformações fetais, a prematuridade e o entrelaçamento de cordões. Historicamente, a literatura demonstra taxas de mortalidade perinatal entre 30 e 70%, entretanto, em estudos mais recentes, observamos queda nessas taxas, principalmente devido ao diagnóstico precoce dessas gestações e a melhoria dos cuidados neonatais. Diferentes estudos mostraram uma taxa de mortalidade perinatal entre 2 a 10%, com casuística que variou de 18 a 38 gestantes⁽¹²⁻¹⁷⁾. Por outro lado, Pasquini et al., com casuística de 20 gestações, encontraram mortalidade perinatal de 0%⁽²²⁾. Em contrapartida, em estudos com maior casuística (n= 96 - 101), a mortalidade perinatal variou de 14 a 19%⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Essa heterogeneidade entre as taxas de mortalidade pode ser explicada pela diversidade de condutas durante o pré-natal, nos diversos centros, além da diferente metodologia empregada nos estudos, principalmente em relação aos critérios de inclusão e exclusão.

No Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP, durante o período do estudo, a incidência de gestações gemelares monoamnióticas foi de aproximadamente 3% dentre as gestações gemelares, excluindo-se os casos de gêmeos unidos. Uma incidência expressiva, levando-se em conta a raridade dessa condição.

Em nossa casuística, encontramos uma taxa de mortalidade global de 25%, sendo que a taxa de óbitos fetais foi de 9,2% e a de mortalidade, dentre os nascidos vivos, até a alta hospitalar, foi de 17,9%. Quando excluídos os casos de malformações, encontramos taxa de mortalidade perinatal de 16,7%, o que concorda com o estudo de Hack et al., que refere uma taxa de mortalidade sem malformações de 17%. Porém outros estudos referem uma taxa menor que 5%, quando excluídos os fetos malformados^(12, 13, 16, 19, 20).

Este estudo mostrou que a presença de intercorrência fetal e a idade gestacional do parto são determinantes do resultado perinatal das gestações gemelares monoamnióticas. Ao se analisar as diversas variáveis em relação ao número de crianças vivas no momento da alta hospitalar, observa-se que intercorrência fetal e a idade gestacional do parto são fatores preditores (OR 29,3, IC95%: 4,1 – 210; $p=0,001$ e OR 0,64, IC95%: 0,49 - 0,83; $p= 0,001$, respectivamente).

Em nossa casuística, 31% (12/39) das gestações monoamnióticas foram acometidas por algum tipo de intercorrência fetal. Dentre elas, as malformações fetais e os fetos acárdicos somaram 75% dos casos.

As malformações fetais são apontadas como a principal causa de óbito perinatal, nos dias atuais, representando em torno de 30%⁽²⁴⁾. Os principais estudos, na literatura, envolvendo gestações monoamnióticas, correlacionam a mortalidade perinatal com a presença de malformações fetais (Tabela 1).

Ainda, ao analisar a literatura, nos últimos 10 anos, encontramos no estudo de Demaria et al., de 2004, a maior taxa de mortalidade perinatal, de 32%, porém nesse estudo, com casuística de 19 casos, os autores não relataram a incidência de malformações⁽²⁵⁾. Por outro lado, Cordero et al., em 2006, e Baxi et al., em 2010, encontraram, respectivamente mortalidade perinatal de 6% e 8% e, quando excluídos os casos de malformações “major”, a taxa de mortalidade perinatal caiu para 2% em ambos os estudos^(13, 16).

As gestações gemelares podem ser acometidas pelas mesmas malformações estruturais que ocorrem nas gestações únicas, porém com risco em torno de duas vezes maior. As malformações próprias da gemelidade resultam de uma divisão tardia do disco embrionário, como observado nos gêmeos unidos, ou consequência de uma alteração vascular grave, casos de gêmeos acárdicos^(49, 50). No estudo de *Chen et al.*, os autores descrevem taxas de malformações congênitas “major” quatro vezes maior entre os gêmeos monozigóticos, quando comparadas às gestações únicas e três vezes maior quando comparadas às gestações gemelares dizigóticas⁽⁵¹⁾.

Em 2000, Brizot et al., em estudo realizado entre 1997 e 1999, visaram avaliar as malformações fetais em gestações gemelares de acordo com sua corionicidade. Foram analisados 169 casos de gestações múltiplas, das quais 157 (93%) eram duplas. Nas gestações gemelares em que se obteve o resultado perinatal (121), 22 (18,1%) apresentavam malformações, sendo que, em sete, eram exclusivas da gemelaridade e,

em 15, estruturais. Observaram maior incidência de malformações em gestações monocoriônicas (33%)⁽⁵²⁾.

Em estudo recente da Clínica Obstétrica, Kang et al., em 2014, estudaram malformações entre as gestações gemelares entre 1999 e 2012. Das 51 gestações gemelares que apresentavam malformações “major” e com diagnóstico antes de 26 semanas, 7,8%(4/51) eram monoamnióticas⁽⁵³⁾.

A nossa casuística foi de 18% (7/39) de gestações monoamnióticas com pelo menos um feto apresentando malformação “major”, excluindo-se os casos de fetos unidos e fetos acárdicos. A diferença na incidência entre o presente estudo e o estudo de Kang et al., deve-se à inclusão, em nossa casuística, de dois casos com diagnóstico acima de 26 semanas e um caso diagnosticado após 2012.

Ainda sobre as malformações, em nosso estudo, a incidência de cardiopatia entre os fetos malformados foi de 42,8% (3/7). A literatura atual descreve taxas mais altas de cardiopatias entre os gêmeos quando comparados com as gestações únicas, o que justifica a realização de ecocardiografia fetal nessas gestações^(36, 37).

Entretanto, a nossa casuística concorda com o estudo de Baxi et al., em que a taxa de malformações congênitas major também foi de 18% entre os gêmeos monoamnióticos⁽¹⁶⁾. Além disso, outros autores também descrevem elevadas taxas de malformações entre esses gêmeos, que podem atingir até 28%⁽²³⁾.

Cabe ressaltar que, nosso estudo, assim como a maioria dos trabalhos apresentados na literatura, foi realizado em centro terciário de medicina fetal e, portanto, muitas pacientes foram encaminhadas por apresentarem fetos com malformações já diagnosticadas e não apenas por se tratar de gestação monoamniótica, o que pode superestimar a incidência de malformações.

Outra intercorrência fetal estudada na literatura entre os gêmeos monócôrionicos é a síndrome de transfusão feto-fetal com incidência em torno de 10 a 15%. Entretanto, entre os gêmeos monoamnióticos, a incidência é de 3 a 10%, principalmente devido ao efeito protetor das anastomoses arterioarteriais presentes nessas gestações^(18, 19, 25). Além disso, o diagnóstico dessa enfermidade em fases precoces torna-se difícil entre os monoamnióticos e, portanto, provavelmente não são realizados. Isso porque o diagnóstico precoce (estágio 1 de Quintero) entre os monócôrionicos diamnióticos é feito quando há polidrâmnio no feto receptor e oligoâmnio no feto doador, o que não ocorre entre os gêmeos monoamnióticos, uma vez que eles compartilham a mesma bolsa amniótica. Sendo assim, o diagnóstico só ocorre quando há diferença entre o tamanho das bexigas urinárias dos fetos (estágio 2 de Quintero). Em nosso estudo, a incidência de STFF foi de 2,5% (n=1), caso referido ao nosso serviço e diagnosticado por volta de 28 semanas com alteração de Doppler de um dos fetos e polidrâmnio, isto é, já no estágio 3 de Quintero.

O óbito intrauterino, definido como aquele que ocorre após a vigésima semana de gestação, apresentou incidência de 12,8% (5/39). Ao todo foram 7 perdas fetais (5 gestações), com idade gestacional média de 30 semanas e 2 dias, sendo que, 3 apresentavam malformações “major” e 4, morfologia normal e sem outras intercorrências durante a gestação. Portanto, podemos inferir que 57% (4/7) dos óbitos fetais não apresentaram relação causal, incluindo 2 casos acima de 32 semanas. Dessa forma, a mortalidade perinatal, excluindo os malformados, cairia de 17% para 13%, caso fosse adotado como rotina a resolução da gestação com 32 semanas e assumindo que não há mortalidade no berçário em nascimentos após 32 semanas, embora esse resultado não tenha significância estatística.

O melhor momento de resolução dessas gestações ainda é controverso na literatura atual. Idealmente, o parto deve ser programado de forma que haja menor risco para os fetos e para a mãe. O ponto principal dessa discussão está entre a prematuridade ao se realizar um parto pré-termo eletivo versus o risco de óbito intrauterino inesperado. Tipicamente, o parto é recomendado entre 32 e 34 semanas⁽⁵⁴⁾.

Vale ressaltar que, no presente estudo, as cromossomopatias não foram sistematicamente investigadas nos casos de malformações fetais e de óbitos fetais sem causa aparente.

Sabe-se que as aneuploidias estão relacionadas à maior taxa de óbito intrauterino, bem como a malformações fetais. Portanto, tais alterações poderiam explicar alguma das perdas fetais descritas

anteriormente. Cabe lembrar que no Setor de Gestaço Mltipla do HCFMUSP, as pacientes com gestao gemelar e malformaes fetais so aconselhadas quanto associao dessas gestaes com cromossomopatias e a pesquisa do cartipo fetal oferecida. No entanto, a maioria das pacientes opta pela no realizao do procedimento devido ao risco inerente ao mtodo e pelo fato de a legislao brasileira permitir apenas a interrupo da gestao em casos especficos, como por exemplo, quando confirmado o diagnstico de trissomia do cromossomo 18 e 13, anencefalia e malformaes incompatveis com a vida.

Outro ponto de discusso a vigilncia rigorosa da vitalidade a partir da viabilidade, como propem alguns autores. Em nosso servio, todas as pacientes so acompanhadas de forma ambulatorial e internadas apenas quando presente alguma intercorrncia clnica e/ou obsttrica, ou no momento da resoluo da gestao.

Heyborne et al., em 2005, concluem que internao eletiva por volta de 26 semanas com vigilncia fetal rigorosa e parto com 34 semanas diminui a morbimortalidade perinatal⁽¹⁸⁾. Da mesma forma, DeFalco et al., em 2006, tm propuseram internao eletiva das pacientes para melhorar os resultados perinatais⁽¹⁴⁾.

Por outro lado, Van Mieghem et al., em 2014, no encontraram diferena estatstica entre os grupos de pacientes internadas e as de acompanhamento ambulatorial, quanto incidncia de morte e complicao neonatal no respiratria. Entretanto, neste estudo, o risco de OIU aumentou aps 32 semanas e 4 dias⁽²⁶⁾.

Roqué et al., em 2003, em revisão sistemática da literatura, na análise de 133 gestações monoamnióticas, observaram menor taxa de perdas perinatais entre as gestantes que tiveram o parto entre 30 e 32 semanas⁽²⁹⁾. Outra revisão sistemática da literatura mais recente, de 2014, englobando 1110 fetos, propôs parto ao redor de 32 semanas, após a realização de corticoterapia para a maturação pulmonar⁽²⁷⁾.

Outros dois estudos recentes da literatura também colocam em discussão o momento ideal do parto. *Ishii*, em seu artigo publicado em 2015, considera como idade gestacional ideal de parto por volta de 33 semanas, considerando-se que seja feita vigilância pré-natal intensa, de forma ambulatorial ou com internação⁽⁵⁶⁾. Por outro lado, *Post e Heyborne*, em artigo desse mesmo ano, sugerem que o parto possa ser realizado com 34 semanas, sendo que deve ser oferecido a todas as pacientes internação a partir da viabilidade, tipicamente, por volta de 26 semanas, para vigilância fetal⁽²³⁾.

Em contrapartida, ao se adotar conduta de resolução dessas gestações cada vez mais precocemente, a taxa de morbidade neonatal devido a fatores referentes à prematuridade torna-se maior. Nos dias atuais, com os avanços em neonatologia, a assistência ao recém-nascido prematuro é muito eficaz e proporciona bons resultados. Porém, isso não representa realidade nacional e, portanto, para se definir uma idade gestacional adequada para o parto, há que avaliar as condições do local onde será realizada a assistência ao prematuro.

Além dos fatores citados de morbidade neonatal, os gêmeos monoamnióticos são acometidos pelo entrelaçamento de cordões, fato presente, desde o início da gestação, em mais de 70% dos casos⁽²¹⁾. Pasquini et al., em 2006, propuseram o uso de medicação amniorredutora (*Sulindac*) para restringir a movimentação fetal e, com isso, diminuir os acidentes de cordão. Porém, tratou-se de um estudo retrospectivo e com casuística pequena (n=20), não sendo possível concluir sobre os reais benefícios de seu uso⁽²²⁾.

Por outro lado, Dias et al., realizaram um estudo prospectivo com duração de 8 anos (entre 2001 e 2008), envolvendo 18 gestações monoamnióticas e todas tiveram o diagnóstico de entrelaçamento de cordões, na ultrassonografia entre 11 e 16 semanas de gestação. Os autores encontraram mortalidade perinatal de 6% e concluíram que o resultado perinatal independe da presença de entrelaçamento de cordões⁽¹⁵⁾. Isso é exposto também pela revisão sistemática da literatura de Rossi e Prefumo, de 2013, que concluem que o entrelaçamento de cordões não influi na morbidade e mortalidade neonatal⁽⁴⁰⁾.

Em nossa casuística retrospectiva, devido à ausência de registro sistemático da informação relacionada à presença de entrelaçamento de cordão, tanto nos exames ultrassonográficos ante natais, como no momento do parto, optamos por não relatar a sua incidência.

Para a predição do desfecho perinatal, analisamos o número de crianças vivas, no momento da alta hospitalar, e o tempo médio de internação. Houve diferença estatística quanto ao número de crianças

vivas em relação à idade gestacional do parto, sendo maior o número de crianças vivas quanto maior a idade gestacional do parto. Em nosso estudo, a idade gestacional do parto variou de 24 a 40,6 semanas. Em 70% (21/30) das pacientes que tiveram parto no HCFMUSP ou no Hospital Universitário da FMUSP, foi igual ou inferior a 34 semanas e 62,5% (5/8) das que tiveram parto em outro serviço, foi superior a 34 semanas e 1 dia. Isso pode ser explicado pelo fato de que muitas pacientes fizeram apenas o seguimento ultrassonográfico no serviço e, por se tratar de gestações sem outras complicações, retornaram aos centros de origem, os quais, muitas vezes, não possuem um protocolo de manejo específico para gestações monoamnióticas.

A idade média de chegada ao setor foi de 21,7 +/- 6,2 semanas, sendo observado que quanto mais precoce o encaminhamento das pacientes, maior foi o risco de um desfecho perinatal desfavorável. As gestantes que tiveram a sua primeira avaliação no setor antes de 16 semanas apresentaram um desfecho desfavorável quanto ao número de crianças vivas no momento da alta hospitalar ($p= 0,043$), o que pode ser explicado pelo fato de que casos com anomalias graves são diagnosticados e encaminhados mais precocemente a centros terciários, além de apresentarem maior chance de um desfecho desfavorável.

As características maternas avaliadas no nosso estudo, como idade, história obstétrica e presença de doenças associadas não se revelaram fatores preditores de desfecho perinatal adverso, assim como a

presença de intercorrências obstétricas ou clínicas durante a gravidez ($p > 0,05$).

Dentre as variáveis fetais, a maioria dos pares foi feminino (63%), o que corrobora os estudos da literatura, porém, trata-se de uma variável sem associação com o desfecho perinatal adverso^(13, 16, 18, 22). Em nosso estudo, o peso médio dos 67 recém-nascidos vivos foi de 1832 ± 591 g, variando de 830 a 3160g. A média da discordância de peso entre os nascidos vivos foi de $7,5\% \pm 7,2$ e aproximadamente 6% dos recém-nascidos apresentavam restrição de crescimento fetal. Resultados muito semelhantes ao estudo de Van Mieghem et al., de 2014, que envolveu 193 gestações monoamnióticas, em que o peso médio dos recém-nascidos foi de 1749 ± 442 g, a média de discordância de peso foi de $7,9\% \pm 6,6$ e $9,2\%$ foram considerados restritos⁽²⁶⁾.

Entretanto, das gestações monoamnióticas identificadas e que atendiam os critérios de inclusão, houve perda de 16,3% dos casos devido à falta de informações referentes ao parto e aos recém-nascidos, que ocorre devido, principalmente, à falta de um sistema informatizado e integrado de informações entre os hospitais.

Vale ressaltar, também, o viés que pode decorrer da não inclusão de casos que evoluíram com perda gestacional precoce, antes da oportunidade de encaminhamento ao nosso Serviço.

Além disso, trata-se de um estudo que abrange período de 10 anos, logo, podemos inferir uma relativa heterogeneidade das condições

assistenciais em virtude de melhoria no atendimento tanto das gestantes, com a elaboração de protocolos, como no atendimento do recém-nascido, com avanços na terapia intensiva neonatal ao longo desses anos. Todavia, trata-se de uma condição rara dentre as gestações gemelares, o que torna difícil a realização de um estudo prospectivo.

Em suma, as gestações gemelares monoamnióticas representam um alto risco neonatal. O sucesso nos resultados depende de um diagnóstico precoce e preciso da monoamnionicidade, um acompanhamento pré-natal rigoroso, principalmente quanto à prevenção da prematuridade, identificação de fatores inerentes às gestações gemelares monocoriônicas como a de síndrome de transfusão feto-fetal, o diagnóstico de malformações, incluindo a realização de ecocardiografia fetal para detectar cardiopatias, a vigilância fetal rigorosa a partir da viabilidade e uma programação para o parto adequado quanto à idade gestacional e o local de nascimento.

Portanto, são gestações que devem ser acompanhadas em centros terciários de cuidados materno-fetais para se obter um bom desfecho perinatal, tendo como pontos primordiais a identificação de fetos com intercorrências fetais e a redução dos riscos inerentes à prematuridade.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

O presente estudo permite concluir que:

- A mortalidade global, incluindo óbitos fetais e após o nascimento, em gêmeos monoamnióticos, é de 25%.
- A presença de intercorrência fetal, e a idade gestacional do parto, são fatores preditores da mortalidade.

8 Anexos

ANEXO I

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0727/11

Título: "Fatores Preditivos Do Desfecho Perinatal Em Gestações Gemelares Monoamnióticas"

Pesquisador Responsável: Adolfo Wenjaw Liao

Pesquisador Executante: Maria Claudia Nogueira Affonso

Co-autores: Maria de Lourdes Brizot, Wagner Hernandez e Marcelo Zugaib

Departamento: Obstetrícia E Ginecologia

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** na sessão datada de 19/10/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 21 de Outubro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO II

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0727/11

Título: FATORES PREDITIVOS DO DESFECHO PERINATAL EM GESTAÇÕES GEMELARES MONOAMNIÓTICAS

Pesquisador Responsável: Adolfo Wenjaw Liao

Pesquisador Executante: Maria Claudia Nogueira Affonso

Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 07/11/2012, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• **Carta datada de 18.10.12 - Solicitação de extensão do período de coleta retrospectiva de dados do projeto**

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) a elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 07 de Novembro de 2012

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO III

FICHA DE COLETAS DE DADOS:

IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

RG – HC: _____ SILOG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____

Raça: _____

End. _____

Fone: _____

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS:

_____ G _____ P _____ A

Antecedentes obstétricos relevantes: _____

DUM: ____/____/____ DPP: ____/____/____

IG: _____ sem _____ dias

Datação pelo 1 USG: _____ sem _____ dias em ____/____/____

1º EXAME DE USG NO SERVIÇO

Data: ____/____/____

	Feto 1	Feto 2
Vivo / OF		
Achados morfológicos		

Sexo dos fetos: () Feminino () Masculino

Líquido amniótico: ILA: _____ Maior Bolsão: _____

SEGUIMENTO

Data	IG	Achado ultrassonográfico

INTERCORRÊNCIAS OBSTÉTRICAS

Data	IG	Intercorrências

PARTO:

Data: ____/____/____

IG: _____ sem _____ dias

Via de Parto: _____

Indicação: _____

CONDIÇÃO DE NASCIMENTO:

	RN 1	RN 2
Vivo / Natimorto		
Peso		
Apgar		
pH do cordão umbilical		
Anomalias congênitas		

CONDIÇÃO DE ALTA:

Data da alta hospitalar:

F1: ____/____/____

F2: ____/____/____

Condições de alta:

F1: _____

F2: _____

ANATOMOPATOLÓGICO: _____

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Ayres A, Johnson TR. Management of multiple pregnancy: labor and delivery. *Obstet Gynecol Surv.* 2005 Aug;60(8):550-4.
2. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Semin Perinatol.* 2002 Aug;26(4): 239-49.
3. Derom C, Vlietinck R, Derom R, Van den Berghe H, Thiery M. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet.* 1987 May;1(8544):1236-8.
4. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. 2. *N Engl J Med.* 1973 Jun;288(25):1329-36.
5. Arabin B. [Monoamniotic multiple pregnancies]. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2009 Dec;213(6):255-62.
6. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. First trimester diagnosis of monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Sep;16(3):223-5.
7. Assunção RA, Liao AW, Brizot MeL, Krebs VL, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras.* 2010 Jul-Aug;56(4):447-51.
8. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Feb;170(2):456-61.
9. Chitrit Y, Filidori M, Pons JC, Duyme M, Papiernik E. Perinatal mortality in twin pregnancies: a 3-year analysis in Seine Saint-Denis (France). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Sep;86(1):23-8.

10. Dickinson JE. Monoamniotic twin pregnancy: a review of contemporary practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005 Dec;45(6):474-8.
11. Lewi L. Cord entanglement in monoamniotic twins: does it really matter? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Feb;35(2):139-41.
12. Allen VM, Windrim R, Barrett J, Ohlsson A. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *BJOG.* 2001 Sep;108(9):931-6.
13. Cordero L, Franco A, Joy SD. Monochorionic monoamniotic twins: neonatal outcome. *J Perinatol.* 2006 Mar;26(3):170-5.
14. DeFalco LM, Sciscione AC, Megerian G, Tolosa J, Macones G, O'Shea A, Pollock MA. Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins and outcomes. *Am J Perinatol.* 2006 May;23(4):205-11.
15. Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorgiou AT, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Feb; 35(2):201-4.
16. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Jun;23(6):506-10.
17. Murata M, Ishii K, Kamitomo M, Murakoshi T, Takahashi Y, Sekino M, Kiyoshi K, Sago H, Yamamoto R, Kawaguchi H, Mitsuda N. Perinatal outcome and clinical features of monochorionic monoamniotic twin gestation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 May;39(5):922-5.
18. Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, Phair K, Abril D, Group OPRS. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jan;192(1):96-101.

19. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, Eggink AJ, Sollie KM, Mol BW, Duvekot HJ, Willekes C, Go AT, Koopman-Esseboom C, Vandenbussche FP, Visser GH. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009 Feb;113(2 Pt 1):353-60.
20. Morikawa M, Yamada T, Sato S, Minakami H. Prospective risk of intrauterine fetal death in monoamniotic twin pregnancies. *Twin Res Hum Genet.* 2012 Aug;15(4):522-6.
21. Su LL. Monoamniotic twins: diagnosis and management. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Nov;81(11):995-1000.
22. Pasquini L, Wimalasundera RC, Fichera A, Barigye O, Chappell L, Fisk NM. High perinatal survival in monoamniotic twins managed by prophylactic sulindac, intensive ultrasound surveillance, and Cesarean delivery at 32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Oct;28(5):681-7.
23. Post A, Heyborne K. Managing monoamniotic twin pregnancies. *Clin Obstet Gynecol.* 2015 Sept;58(3):643-53.
24. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Aug;181(2):446-54.
25. Demaria F, Goffinet F, Kayem G, Tsatsaris V, Hessabi M, Cabrol D. Monoamniotic twin pregnancies: antenatal management and perinatal results of 19 consecutive cases. *BJOG.* 2004 Jan;111(1):22-6.

-
26. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, Vial Y, Shah PS, Ranzini AC, Mason L, Raio L, Lachat R, Barrett J, Khorsand V, Windrim R, Ryan G. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2014 Sep;124(3):498-506.
27. Prefumo F, Fichera A, Pagani G, Marella D, Valcamonico A, Frusca T. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn*. 2015 Mar;35(3):274-280.
28. Ezra Y, Shveiky D, Ophir E, Nadjari M, Eisenberg VH, Samueloff A, Rojamsky N. Intensive management and early delivery reduce antenatal mortality in monoamniotic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 May;84(5):432-5.
29. Roqué H, Gillen-Goldstein J, Funai E, Young BK, Lockwood CJ. Perinatal outcomes in monoamniotic gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Jun;13(6):414-21.
30. Winer N, Caroit Y, Le Vaillant C, Philippe HJ. [Monoamniotic twins: diagnosis and management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2009 Dec;38(8 Suppl):S85-9.
31. Manso P, Vaz A, Taborda A, Silva IS. [Chorionicity and perinatal complications in twin pregnancy: a 10 years case series]. *Acta Med Port*. 2011 Sep-Oct;24(5):695-8.
32. Overton TG, Denbow ML, Duncan KR, Fisk NM. First-trimester cord entanglement in monoamniotic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999 Feb;13(2):140-2.
33. Bishop DK. Yolk-sac number in monoamniotic twins. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug;116 Suppl 2:504-7.

-
34. Aisenbrey GA, Catanzarite VA, Hurley TJ, Spiegel JH, Schrimmer DB, Mendoza A. Monoamniotic and pseudomonoamniotic twins: sonographic diagnosis, detection of cord entanglement, and obstetric management. *Obstet Gynecol.* 1995 Aug;86(2):218-22.
35. Zugaib M, Bittar RE. *Protocolos Assistenciais*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2011.
36. Springer S, Mlczoch E, Krampfl-Bettelheim E, Mailáth-Pokorny M, Ulm B, Worda C, Worda K. Congenital heart disease in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2014 Oct;34(10):994-9.
37. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations: a systematic literature review. *J Ultrasound Med.* 2007 Nov;26(11):1491-8.
38. Manning N, Archer N. A study to determine the incidence of structural congenital heart disease in monochorionic twins. *Prenat Diagn.* 2006 Nov;26(11):1062-4.
39. Rodis JF, McIlveen PF, Egan JF, Borgida AF, Turner GW, Campbell WA. Monoamniotic twins: improved perinatal survival with accurate prenatal diagnosis and antenatal fetal surveillance. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1046-9.
40. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Feb;41(2):131-5.

41. Hack KE, van Gemert MJ, Lopriore E, Schaap AH, Eggink AJ, Elias SG, van den Wijngaard JP, Vandenbussche FP, Derks JB, Visser GH, Nikkels PG. Placental characteristics of monoamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Placenta*. 2009 Jan;30(1):62-5.
42. Suzuki S. Case series of monoamniotic and pseudomonoamniotic twin gestations. *ISRN Obstet Gynecol*. 2013;2013:369419.
43. Okumura M, Zugaib M. *Ultra-Sonografia em Obstetrícia*. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
44. Marden PM, Smith DW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A Study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J Pediatr*. 1964 Mar;64:357-71.
45. Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Nov;189(5):1325-9.
46. Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Feb;28(2):215-26.
47. Zugaib M. *Zugaib Obstetrícia*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2012.
48. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol*. 1998 Mar;41(1):114-25.

49. Rottem S. IRONFAN: new time-oriented malformation work-up and classification of fetal anomalies. *International Registry of Fetal Anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Dec;10(6):373-4.
50. Kohl SG, Casey G. Twin gestation. *Mt Sinai J Med.* 1975 Nov-Dec; 42(6):523-39.
51. Chen CJ, Wang CJ, Yu MW, Lee TK. Perinatal mortality and prevalence of major congenital malformations of twins in Taipei city. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1992;41(2-3):197-203.
52. Brizot ML FM, Reis NSV, Bunduki JD, Schultz R, Miyadahira S, Zugaib M. Malformações fetais em gestação múltipla. *RBGO.* 2000; 22(8):511-17
53. Kang HJ, Liao AW, Brizot ML, Francisco RP, Krebs VL, Zugaib M. Prediction of intrauterine death and severe preterm delivery in twin pregnancies discordant for major fetal abnormality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Apr;175:115-8.
54. Newman RB, Unal ER. Multiple gestations: timing of indicated late preterm and early-term births in uncomplicated dichorionic, monochorionic, and monoamniotic twins. *Semin Perinatol.* 2011 Oct;35(5):277-85.
55. Ishii K. Prenatal diagnosis and management of monoamniotic twins. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Apr;27(2):159-64.