RITA DE CÁSSIA ALAM MACHADO

**Gestação gemelar monocoriônica e diamniótica com
restrição de crescimento fetal seletiva e não seletiva:
morbidade e mortalidade perinatais em relação aos
padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Rita de Cássia Alam

Gestação gemelar monocoriônica e diamniótica com restrição de crescimento fetal seletiva e não seletiva : morbidade e mortalidade perinatais em relação aos padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical / Rita de Cássia Alam Machado. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Retardo do crescimento fetal 2.Gravidez de gêmeos 3.Peso fetal
4.Recém-nascido pequeno para a idade gestacional 5.Morbidade 6.Mortalidade
7.Ultrassonografia pré-natal 8.Ultrassonografia Doppler

USP/FM/DBD-025/13

Por qué anduvimos tanto tiempo creciendo para separarnos ?

Pablo Neruda

Dedicatória

*Ao Mitsuo, companheiro e cúmplice, e a nossa
esperada filha;*

*Aos meus pais, Maria e José, pela formação dos
princípios que regem minha vida;*

Ao meu irmão José Eduardo e sua linda família.

Agradecimento especial

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot,
pelo incentivo à minha formação profissional, exemplo
de competência e transparência na prática médica e
desenvolvimento à pesquisa.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia e Ginecologia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade concedida na realização desta pesquisa;

Ao Prof. Dr. Seizo Miyadahira, pelo auxílio e orientação durante o desenvolvimento desta tese;

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao, Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco e Dr. Sílvio Martinelli, pelas valiosas contribuições à confecção deste estudo;

À Profa. Vera Lúcia Jornada Krebs, pela inestimável contribuição sobre os dados neonatais;

Ao Prof. Dr. Victor Bunduki, pelo apoio a minha formação profissional;

Às doutoras Helenice Júlio Kang e Joelma Andrade, pelo companheirismo nestes anos de pós-graduação;

Aos amigos Dr. Marco Aurélio Cantero e Cecília de Cássia Machado, pelo apoio e paciência nas minhas ausências durante a realização desta tese;

Aos funcionários do Departamento de Laudos e Estatística do Instituto da Criança e Divisão de Arquivo Médico do Instituto Central, incansáveis na busca das informações contidas neste estudo;

Aos colegas do Setor de Gestações Múltiplas e Setor de Vitalidade da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pelo intenso aprendizado dos últimos anos;

Aos demais docentes, médicos-assistentes, pós-graduandos, estagiários em Medicina Fetal, enfermeiras e funcionários da Clínica Obstétrica, pela rica convivência;

Aos pais das crianças inseridas no estudo, por terem nos confiado seus filhos;

Às crianças desta pesquisa, no desejo que se tornem indivíduos plenos e cidadãos éticos.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas e quadros

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 Placenta em gestações monócóricas e díamnióticas.....	14
3.2 Sequência de anemia - policitemia em gêmeos	18
3.3 Restrição de crescimento fetal em gestações monócóricas e díamnióticas e dopplervelocimetria	19
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
4.1 Casuística.....	24
4.1.1 Seleção de pacientes	24
4.1.1.1 Critérios de inclusão	24
4.2 Métodos.....	27
4.2.1 Avaliação da corionicidade	28
4.2.2 Datação da gestação.....	28
4.2.3 Avaliação do peso fetal	29
4.2.4 Avaliação do padrão de crescimento fetal	29
4.2.5 Avaliação do volume de líquido amniótico.....	29
4.2.6 Perfil biofísico fetal (PBF)	30
4.2.7 Cardiotocografia fetal anteparto (CTG)	30
4.2.8 Dopplervelocimetria.....	31
4.2.9 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais.....	32
4.2.10 Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal	35
4.2.11 Dopplervelocimetria de ducto venoso.....	36
4.2.12 Índices dopplervelocimétricos.....	36
4.2.13 Seguimento ultrassonográfico	37
4.3 Análise dos dados	38
4.3.1 Variáveis descritivas da população	38
4.3.2 Variáveis para análise estatística	39
4.3.2.1 Vitalidade fetal	39
4.3.2.2 Dados do parto e do recém-nascido	40

4.4	Análise estatística.....	41
4.4.1	Caracterização da população do estudo	42
4.4.1.1	População geral.....	42
4.4.1.2	População com dopplervelocimetria normal e anormal	43
5	RESULTADOS.....	46
5.1	Avaliação da morbidade e mortalidade neonatal entre os recém- nascidos com restrição de crescimento fetal provenientes de gestações gemelares monócóricas e díamnióticas nos grupos definidos com dopplervelocimetria fetal normal e anormal	47
5.2	Avaliação da morbidade e mortalidade neonatal entre os recém- nascidos com restrição de crescimento fetal de acordo com o padrão da dopplervelocimetria da artéria umbilical	52
5.3	Avaliação da morbidade e mortalidade neonatal entre os recém- nascidos com restrição de crescimento fetal seletiva (RCFS) e restrição de crescimento fetal não seletiva (RCFNS)	58
6	DISCUSSÃO.....	63
6.1	População do estudo.....	65
6.2	Definição de restrição de crescimento fetal	66
6.3	RCF com dopplervelocimetria normal x anormal.....	69
6.4	RCF e classificação da dopplervelocimetria da artéria umbilical	70
6.5	Placenta e restrição de crescimento fetal seletiva e não seletiva.....	74
7	CONCLUSÕES.....	78
8	ANEXOS	80
	Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética	81
	Anexo 2 - Aprovação da CAPPesq.....	82
	Anexo 3 - Protocolo de atendimento ultrassonográfico do Setor de Gestações Múltiplas do HCFMUSP.....	83
	Anexo 4 - Protocolo de coleta de dados das gestações gemelares monócóricas com restrição de crescimento fetal	85
	Anexo 5 - Protocolo de coleta dos dados de morbidade e mortalidade neonatais	87
	Anexo 6 - e-mail de submissão do artigo científico	88
	Anexo 7 - Artigo submetido à revista Fetal Diagnosis and Therapy	89
9	REFERÊNCIAS	104

Listas

Abreviaturas

A-A	Arterioarterial
ACM	Artéria cerebral média
A-V	Arteriovenosa
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência cefálica
CCN	Comprimento crânio-nádegas
CF	Comprimento do fêmur
CTG	Cardiotocografia
DBP	Diâmetro biparietal
DCDA	Dicoriônica diamniótica
DG	Diabete gestacional
DHEG	Doença hipertensiva específica da gestação
DIP II	Desacelerações tardias
DM	Diabete <i>mellitus</i>
DOF	Diâmetro occiptofrontal
DP	Desvio padrão
DR	Diástole reversa
DZ	Diástole zero
FCF	Frequência cardíaca fetal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HIC	Hemorragia intracraniana
HIV	Human immunodeficiency virus (vírus da imunodeficiência humana)
IG	Idade gestacional
IOT	Intubação orotraqueal
IP	Índice de pulsatilidade
IPV	Índice de pulsatilidade para veias
LA	Líquido amniótico
MCDA	Monocoriônica diamniótica
OIU	Óbito intrauterino
ON	Óbito neonatal

OR	Odds ratio (razão de chances)
PBF	Perfil biofísico fetal
RCF	Restrição de crescimento fetal
RCFNS	Restrição de crescimento fetal não seletiva
RCFS	Restrição de crescimento fetal seletiva
RN	Recém-nascido
STFF	Síndrome da transfusão fetofetal
TRAP	Twin reversed arterial perfusion sequence (Sequência de perfusão arterial reversa)
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica
V-V	Venovenosa

Figuras

Figura 1 -	Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical normal em feto um de gestação gemelar monocoriônica e diamniótica	33
Figura 2 -	Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical, em feto um de gestação gemelar monocoriônica e diamniótica com 29 semanas, demonstrando índice de pulsatilidade aumentado para a idade gestacional	33
Figura 3 -	Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical em feto dois de gestação gemelar monocoriônica e diamniótica, demonstrando fluxo diastólico intermitente em alça livre de cordão umbilical	34
Figura 4 -	Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical com diástole zero em gestação gemelar monocoriônica e diamniótica	34
Figura 5 -	Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical com diástole reversa em feto dois de gestação gemelar monocoriônica e diamniótica	35
Figura 6 -	Representação gráfica da distribuição dos casos de gestações monocoriônicas e diamnióticas (MCDA) com restrição de crescimento fetal (RCF) e dopplervelocimetria normal e anormal.....	47
Figura 7 -	Representação gráfica da distribuição dos casos de gestações monocoriônicas e diamnióticas (MCDA) com restrição de crescimento fetal (RCF) em diferentes padrões de dopplervelocimetria de artéria umbilical (doppler normal, índice de pulsatilidade aumentado (IP), fluxo diastólico intermitente, diástole zero (DZ) e diástole reversa (DR)	52
Figura 8 -	Representação gráfica da distribuição dos casos de gestações monocoriônicas e diamnióticas (MCDA) com restrição de crescimento fetal (RCF) e dopplervelocimetria anormal em restrição de crescimento fetal seletiva (RCFS) e restrição de crescimento fetal não seletiva (RCFNS).....	58

Tabelas e quadros

Tabela 1 -	Distribuição das variáveis qualitativas de descrição da população, quanto aos grupos com restrição de crescimento fetal e dopplervelocimetria normal e restrição de crescimento fetal e dopplervelocimetria anormal (96 recém-nascidos, provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP -2004 a 2011.....	44
Tabela 2 -	Distribuição das variáveis quantitativas de descrição da população, quanto aos grupos com restrição de crescimento fetal e dopplervelocimetria normal e restrição de crescimento fetal e dopplervelocimetria anormal (96 recém-nascidos, provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP -2004 a 2011.....	45
Tabela 3 -	Distribuição das variáveis qualitativas relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais em recém-nascidos definidos com restrição de crescimento fetal no período gestacional nos grupos dopplervelocimetria normal e anormal (55 recém-nascidos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011.....	50
Tabela 4 -	Distribuição das variáveis quantitativas relacionadas à morbidade neonatal em recém-nascidos definidos com restrição de crescimento fetal no período gestacional nos grupos dopplervelocimetria normal e anormal (55 recém-nascidos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011	51
Tabela 5 -	Distribuição das variáveis qualitativas relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos recém-nascidos com restrição de crescimento fetal nos diferentes padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical (normal, índice de pulsatilidade (IP) aumentado, fluxo diastólico intermitente, diástole zero (DZ) e diástole reversa (DR) (55 casos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011	54

Tabela 6 -	Distribuição das variáveis quantitativas relacionadas à morbidade neonatal nos recém-nascidos com restrição de crescimento fetal nos diferentes padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical (normal, índice de pulsatilidade (IP) aumentado, fluxo diastólico intermitente, diástole zero (DZ) e diástole reversa (DR) (55 casos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011	56
Tabela 7 -	Distribuição das variáveis qualitativas relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos recém-nascidos com restrição de crescimento fetal seletiva (RCFS) e restrição de crescimento fetal não seletiva (RCFNS) (34 casos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011	60
Tabela 8 -	Padrões de dopplervelocimetria encontrados nos casos de restrição de crescimento fetal seletiva (RCFS) e restrição de crescimento fetal não seletiva (RCFNS) (34 casos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011	61
Tabela 9 -	Distribuição das variáveis quantitativas relacionadas à morbidade neonatal nos recém-nascidos com restrição de crescimento fetal seletiva (RCFS) e restrição de crescimento fetal não seletiva (RCFNS) (34 casos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011	62
Quadro 1 -	Dados referentes aos quatro casos de óbitos intrauterinos (48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011	48

Resumo

Machado RCA. *Gestação gemelar monocoriônica e diamniótica com restrição de crescimento fetal seletiva e não seletiva: morbidade e mortalidade perinatais em relação aos padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013. 111p.

As gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas (MCDA) apresentam maior risco de restrição de crescimento fetal (RCF) e complicações perinatais. O objetivo deste estudo foi avaliar a morbidade e mortalidade perinatal em gestações gemelares MCDA: na presença de RCF e dopplervelocimetria de artéria umbilical normal e anormal; nos diferentes padrões de dopplervelocimetria de artéria umbilical (doppler normal, índice de pulsatilidade aumentado, fluxo diastólico intermitente de artéria umbilical, diástole zero e diástole reversa) e na presença de RCF seletiva e não seletiva. Estudo retrospectivo, com levantamento dos casos no período entre 2004 e 2011, no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Desta forma, foram inseridas 48 gestações gemelares, com 60 fetos abaixo do percentil 10 de uma curva específica para gêmeos. Casos que apresentaram malformações fetais (n=36) ou síndrome da transfusão fetofetal (n=43) não foram incluídos no estudo. O grupo com RCF e dopplervelocimetria anormal apresentou menor média de idade gestacional no parto (33,39 versus 35,48, $p < 0,001$), menor média de peso ao nascimento (1137,12 gramas versus 1675,77 gramas, $p < 0,001$), maior frequência de internação em Unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal (69,23% versus 19,23%, $p = 0,0003$), maior frequência de doença respiratória (73,08 versus 34,62, $p = 0,005$) e maior frequência de óbito intrauterino e neonatal ($p = 0,025$). Na avaliação dos diferentes padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical (normal, índice de pulsatilidade aumentado, fluxo diastólico intermitente, diástole zero e diástole reversa), os grupos diferiram em relação à média da idade gestacional no parto (35,48; 34,22; 33,33; 33,15 e 32,45 semanas, $p < 0,001$), frequência de internação em UTI neonatal (19,23; 50,00; 50,00; 85,71 e 100,00%, $p < 0,001$) e desfecho com alta hospitalar (96,15; 100,00; 83,33; 71,43 e 25,00%, $p < 0,001$). O grupo com diástole reversa apresentou os piores resultados perinatais. Na avaliação da RCF seletiva, não foi observada diferença significativa em relação à idade gestacional no parto (33,4 versus 33,4, $p = 0,953$), mas houve maior necessidade de intubação orotraqueal (62,5% versus 32,3%, $p = 0,001$) e ventilação mecânica (75,0% versus 41,2%, $p = 0,0006$) em relação ao grupo de RCF não seletiva. No grupo RCF seletiva houve maior número de casos de dopplervelocimetria de artéria umbilical com índice de pulsatilidade aumentada, fluxo intermitente, diástole zero e reversa ($p = 0,005$). Como conclusão o estudo demonstrou maior morbidade e mortalidade perinatal no grupo com dopplervelocimetria anormal com diferença significativa em relação aos padrões distintos de dopplervelocimetria e piores resultados na presença de diástole reversa. O grupo de RCF seletiva apresentou maior frequência de anormalidades na dopplervelocimetria de artéria umbilical e morbidade neonatal em relação ao grupo com RCF não seletiva.

Descritores: 1.Retardo do crescimento fetal 2.Gravidéz de gêmeos 3.Peso fetal 4.Recém-nascido pequeno para a idade gestacional 5.Morbidade 6.Mortalidade 7.Ultrassonografia pré-natal 8.Ultrassonografia Doppler.

Summary

Machado RCA. *Selective and non-selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies: neonatal morbidity and mortality according to umbilical artery Doppler patterns* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013. 111p.

Monochorionic diamniotic (MCDA) twin pregnancies have and increased risk for intrauterine growth restriction (IUGR) and perinatal complications. The aim of this study is to evaluate perinatal morbidity and mortality in MCDA twin pregnancies: in the presence of IUGR with normal and abnormal umbilical artery dopplervelocimetry; in different umbilical artery flow patterns (normal dopplervelocimetry, increased pulsatility index, intermittent flow pattern, absent end diastolic flow and reversed end diastolic flow) and in the presence of selective and non-selective IUGR. This was a retrospective study in the Multiple Pregnancy Unit at the Obstetric Clinic of HCFMUSP, between 2004 and 2011. The study included 48 twin pregnancies, where 60 fetuses weighted less than the 10th percentile according to twins charts. Cases with fetal malformation (n=36) or twin to twin transfusion syndrome (n=43) were not included in the study. The group with IUGR and abnormal umbilical artery Doppler presented lower mean gestational age at delivery (33.39 *versus* 35.48, $p < 0.001$), lower mean birthweight (1137.12 g *versus* 1675.77 g, $p < 0.001$), higher need of neonatal intensive care unit (NICU, 69.23% *versus* 19.23%, $p = 0.0003$), higher frequency of respiratory disease (73.08 *versus* 34.62, $p = 0.005$) and higher incidence of intrauterine and neonatal death ($p = 0.025$). In the different umbilical artery flow patterns (normal dopplervelocimetry, increased pulsatility index, intermittent flow pattern, absent end diastolic flow and reversed end diastolic flow) the group differ in relation to gestational age at delivery (35.48; 34.22; 33.33; 33.15 and 32.45 weeks; $p < 0.001$), need of NICU (19.23; 50.00; 50.00; 85.71 and 100,00%; $p < 0.001$) and alive at hospital discharge (96.15; 100,00; 83.33; 71.43 and 25,00%; $p < 0.001$). The group with reversed and diastolic flow presented the worse perinatal outcome. In the selective and non-selective IUGR groups, no difference was observed in relation to gestational age at delivery (33.4 *versus* 33.4 weeks, $p = 0.953$), however there was higher need for orotracheal intubation (62.5% *versus* 32.3%, $p = 0.001$) and mechanical ventilation (75.0% *versus* 41.2%, $p = 0.0006$) in the selective IUGR group. Abnormal umbilical artery Doppler such as increased pulsatility index, intermittent blood flow, absent and reversed flow were more frequent in the selective IUGR group ($p = 0.005$). As conclusion, the study demonstrated higher perinatal morbidity and mortality in the IUGR group with abnormal umbilical artery Doppler with significant difference in relation to Doppler patterns and the worse outcome was related to reversed diastolic flow pattern. The selective IUGR group presents higher frequency of abnormal umbilical artery dopplervelocimetry and neonatal morbidity compared to non-selective IUGR group.

Descriptors: 1. intrauterine growth restriction 2.twin pregnancy 3.fetal weight 4.newborn small for gestational age 5.morbidity 6.mortality 7.prenatal ultrasonography 8.Doppler ultrasonography.

1 Introdução

As gestações gemelares apresentam maior morbidade e mortalidade neonatal comparadas às gestações únicas. Os gêmeos mostram riscos oito vezes maiores de parto abaixo de 32 semanas, três vezes maiores para restrição de crescimento fetal (RCF) e três vezes maiores para mortalidade neonatal (Alexander & Salihu, 2005).

A monocorionicidade vem demonstrando ser o mais importante fator de risco isolado na gestação gemelar (Hamilton et al., 1998).

As gestações gemelares monocoriônicas estão associadas a maior risco de malformações fetais, risco da síndrome da transfusão fetofetal (STFF) e risco significativo de lesão neurológica do feto sobrevivente em caso de óbito intrauterino de um dos fetos. Independente da presença desses fatores de risco associados, a restrição de crescimento fetal isolada afeta entre 12% e 25% das gestações monocoriônicas (Lewi, 2003).

O aspecto único da placenta monocoriônica explica grande parte da morbidade associada a essas gestações. Maior frequência de inserção marginal ou velamentosa de cordão, discordâncias da divisão do leito placentário, presença de anastomoses arteriovenosas desbalanceadas e a tentativa de mecanismos compensatórios com anastomoses arterioarteriais, transformam cada placenta monocoriônica em um quadro individual e atípico (Machin, 2005; Lopriore et al., 2012).

Os fetos de uma gestação gemelar monocoriônica e diamniótica (MCDA) não são indivíduos independentes; precisam coexistir e, eventualmente, competir entre si pelo espaço físico intrauterino e pelo suprimento nutricional (Gao et al., 2012).

Os resultados desta competição podem ser evidenciados em formas clínicas distintas. Na literatura, as complicações neonatais decorrentes da STFF e seus critérios diagnósticos definidos são amplamente conhecidos (Quintero et al., 1999). Além disso, também são observados quadros de restrição de crescimento fetal que não se encaixam nos critérios da STFF. A intensificação e a melhora dos métodos de imagem na avaliação de vitalidade fetal permitem a identificação de características particulares de cada caso.

No atual cenário, observam-se várias doenças da monocorionicidade, com a origem basal na alteração da angioestrutura placentária, mas, com manifestações clínicas distintas e diferentes graus de comprometimento da vitalidade fetal e da morbidade neonatal.

A dopplervelocimetria em gestações MCDA tem aspecto único e não pode ser interpretada da mesma forma que em gestações únicas ou dicoriônicas. A dopplervelocimetria nas MCDA demonstra aspectos de insuficiência placentária (comuns a todos os casos), mas também traduz o complexo quadro de anastomoses vasculares placentárias (Valsky et al., 2010). Baseado nesses achados, alguns autores propõem uma classificação da RCF, de acordo com o aspecto da dopplervelocimetria da artéria umbilical

e relacionam padrões dopplervelocimétricos com pior resultado neonatal (Gratacos et al., 2004a; 2007).

Gratacos et al. (2007) comparando grupos de RCF em MCDA com diferentes padrões de dopplervelocimetria de artéria umbilical (dopplervelocimetria com diástole presente, diástole zero (DZ) ou diástole reversa (DR) persistente e fluxo diastólico intermitente) relatam no último grupo maior frequência de óbito intrauterino (OIU) no menor feto e de lesões cerebrais no maior feto da gestação.

A RCF em gestações monócóricas pode acometer um (restrição de crescimento fetal seletiva - RCFS) ou ambos os fetos (restrição de crescimento fetal não seletiva - RCFNS). Entretanto, a morbidade da RCF acometendo ambos os fetos comparada à RCFS em gestações MCDA permanece desconhecida (Valsky et al., 2010).

Gao et al. (2012), avaliam a morbidade neonatal em 71 casos de RCFS e sete gestações com RCFNS. Nesse estudo, realizado com amostra mista de gestações gemelares mono e dicóricas, a monócóricidade demonstra ser fator de risco para RCF geral, especialmente RCFS ($p < 0,001$). Os grupos associados à RCF apresentam maior risco de óbito intrauterino (OIU) e óbito neonatal (ON) ($p < 0,001$).

A literatura médica vem discutindo os vários desdobramentos possíveis na evolução das gestações monócóricas e as complexas relações placentárias que originam ou atenuam quadros clínicos distintos. Ainda mais diversas são as intervenções médicas nesses casos, diferindo de

um centro médico para outro, criando um cenário de confusão para a adequada identificação dos casos de RCF e de sua real morbidade e mortalidade perinatais. A intenção deste estudo é avaliar casos de RCF em gestações monocoriônicas e diamnióticas (acometendo um ou ambos os fetos), manejadas em um único centro de referência, mantendo conduta uniforme e sem a interferência de métodos invasivos na evolução natural da doença, com o intuito de identificar morbidade e mortalidade perinatais. Ainda é objetivo, discutir de forma inédita o papel da RCFS na morbidade e mortalidade perinatais, quando comparados aos casos de RCFNS.

2 Objetivos

Este estudo, realizado em gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas, com um ou ambos os fetos com RCF, tem por objetivo avaliar a morbidade e mortalidade perinatais, nos seguintes grupos:

- 1 - feto com RCF e dopplervelocimetria anormal comparado ao feto com RCF e dopplervelocimetria normal;
- 2 - fetos com RCF e diferentes padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical (normal, índice de pulsatilidade aumentado, fluxo diastólico intermitente, diástole zero e diástole reversa) e
- 3 - fetos com RCFS comparados aos fetos com RCFNS.

3 Revisão da literatura

Gestações gemelares originadas da divisão de um único zigoto são denominadas de monozigóticas e correspondem a um terço das gestações gemelares (Moore, 1990).

As gestações monozigóticas manifestam diferentes padrões de corionicidade. Em 25% dos casos, a divisão do zigoto ocorre antes do quarto dia, definindo a corionidade como dicoriônica e diamniótica (DCDA). Em 74% dos casos de gestações monozigóticas, a divisão do zigoto ocorre entre os 4º e o 8º dias após a fertilização, apresentando-se como monocoriônica e diamniótica (MCDA). Em aproximadamente 1% das gestações monozigóticas, a divisão ocorre após o 8º dia de fertilização, resultando nas gestações monocoriônicas e monoamnióticas (Moore, 1990).

As gestações MCDA apresentam maior risco de complicações neonatais quando comparadas às gestações gemelares DCDA (Machado et al., 2009). Esta desvantagem deve-se sobretudo ao aspecto único de angioestrutura da sua placenta, contribuindo para inúmeras complicações típicas da monocorionicidade, como a síndrome da transfusão fetofetal (STFF), a sequência de perfusão arterial reversa (“twin reversed arterial perfusion sequence” – TRAP) e o risco de lesões cerebrais em casos de óbito do cogerelar (Taylor, 2005; Blickstein, 2005).

Entretanto, estudos vêm demonstrando que esta particular angioestrutura placentária pode estar associada a outras patologias que

comprometem a morbidade neonatal, como a presença de RCFS ou RCF de ambos os fetos da gestação gemelar (Wee et al., 2003; Lewi et al., 2007 e Lopriore et al., 2012). A RCF ocorre em, aproximadamente, 3%-10% das gestações únicas (Lin et al., 1998), 9,1% de todas as gestações gemelares e 9,9% das gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas (Ananth et al., 1998).

No HCFMUSP, Assunção et al. (2010), em estudo retrospectivo com 289 gestações gemelares descrevem que a proporção de recém-nascidos abaixo do percentil 10 da curva de Alexander et al. (1998) é de 15,7% nas gestações DCDA e de 22,5% nas gestações MCDA ($p = 0,04$).

A literatura é controversa quanto à real frequência de RCF em gestações gemelares MCDA, quando comparadas às DCDA (considerando estudos com ou sem STFF). Entretanto, todos os autores concordam na maior morbidade e mortalidade neonatais incidentes nessas gestações. Manso et al. (2011), em estudo prospectivo com 504 gestações gemelares (356 DCDA e 148 MCDA, incluindo casos com STFF), observam nas MCDA maior frequência de RCF (7,4% versus 3,7%, $p < 0,05$) e de complicações neonatais (doença de membrana hialina, hemorragia intraventricular e óbito neonatal). Em concordância, Gao et al. (2012) observam em estudo retrospectivo com 336 pares de gêmeos, uma frequência geral de RCF de 23,2%, demonstrando que a monocorionicidade é um fator de risco para RCF, sobretudo RCFS. Já Acosta-Rojas et al. (2007) (estudo com 127 MCDA e 109 DCDA) e não observam diferença na frequência de RCFS entre os dois grupos (7% e 5%, respectivamente). Entretanto, nesse estudo

que incluía casos de STFF, os autores relatam maior frequência de óbito intrauterino (6,5% versus 1%) e frequência de danos neurológicos e morbidade respiratória em MCDA, quando comparadas às DCDA, respectivamente.

A RCF é definida no período gestacional pela estimativa do peso fetal na avaliação ultrassonográfica abaixo do percentil 10 de uma curva de normalidade e pode acometer um ou ambos os fetos da gestação gemelar MCDA. Conforme Russel et al. (2007), a discordância de peso entre os fetos da gestação gemelar também pode ser usada como diagnóstico de RCFS. Entretanto, os autores citados relatam que, nos casos de discordância de peso $\geq 25\%$, a frequência de RCF ocorre em 67% dos casos. Em 2009, Machado et al., considerando discordância de peso $\geq 20\%$, observam RCF em 75% dos casos estudados. Desta forma, a avaliação única de discordância de peso não reflete o número total de casos acometidos com RCF.

A RCFS ocorre quando um dos fetos de uma gestação gemelar tem padrão de crescimento abaixo do percentil 10 e o cogemelar apresenta adequado padrão de crescimento. Nesses casos, é comum encontrar-se padrão de discordância de peso fetal acima de 25%. A frequência de RCFS em gestações MCDA oscila entre 10% e 15% (Lewi et al., 2003; Acosta-Rojas, 2007).

Valsky et al. (2010) referem a presença de casos de gestações MCDA com RCF acometendo ambos os fetos e ressaltam que a contribuição

desses casos para morbidade e mortalidade neonatal necessita de maiores estudos.

Não obstante, alguns autores sugeriram a utilização de normogramas de gestações únicas para avaliação de crescimento em gestações gemelares (Russel et al., 2009). A literatura demonstra que o padrão de crescimento em gêmeos tende a diminuir após a 28^a semana, não sendo adequado o emprego de tabelas para únicos (Cohen et al., 1997; Min et al., 2000; Smith et al., 2001).

No HCFMUSP, Fujita (1998), em estudo prospectivo e longitudinal de 34 gestações gemelares, avalia pelo exame ultrassonográfico, o crescimento fetal por meio dos seguintes parâmetros: DBP, CC, CA, fêmur e peso estimado. São excluídos os casos com doenças maternas, malformações, óbitos ou discordância de crescimento entre os fetos acima de 20%. A autora relata que a melhor forma de estimar peso é a combinação de parâmetros. A estimativa baseada no modelo polinomial, envolvendo circunferência cefálica e comprimento do fêmur, apresenta resultados equivalentes ao modelo que envolve os quatro parâmetros citados acima. Quando comparadas às médias dos valores e intervalos de confiança (95%) de cada parâmetro biométrico dos gemelares com os dos fetos únicos descritos na literatura, define que esses são menores nos gêmeos, sobretudo no 3º trimestre.

Alexander et al. (1998) avaliam dados de nascimentos do Centro Nacional de Estatísticas da Saúde dos Estados Unidos da América (EUA) (National Center for Health Statistics), de 1991 a 1995, correspondendo a

463.856 gestações gemelares (96% dos gêmeos nascidos nos EUA, nesse período), tendo confeccionado curvas de crescimento para gêmeos, comparando com gestações únicas. Os autores relatam que o crescimento de gêmeos e únicos assemelha-se até a 28ª semana. Após esta idade gestacional, o percentil 10 da tabela de peso dos únicos corresponde ao percentil 50 da tabela para gêmeos. Os gêmeos nascem três semanas antes que os únicos e pesam, em média, 968 gramas menos.

Ananth et al. (1998) avaliam 1302 gestações gemelares (272 pares de gêmeos MCDA – 21%), com o objetivo de definir curvas de crescimento em gestações gemelares, de acordo com a corionicidade. Os autores revelam que as gestações MCDA pesam 66,1 gramas menos que as gestações DCDA. A análise indica semelhança entre curvas de crescimento de únicos e gêmeos entre 32 e 34 semanas, após o padrão de crescimento em gêmeos tende a cair.

Ainda no HCFMUSP, Liao et al. (2012), em estudo prospectivo com 125 gestações gemelares não complicadas avaliam o crescimento fetal a cada três semanas pelos parâmetros de DBP, DOF, CC, CA, fêmur e peso estimado. Nesse estudo, todos os parâmetros estudados obtiveram relação significativa com a idade gestacional e foram estabelecidos percentis 5, 10, 50, 90 e 95 a todos os parâmetros estudados.

3.1 PLACENTA EM GESTAÇÕES MONOCORIÔNICAS E DIAMNIÓTICAS

Segundo Machin (2005), quase 50% das gestações monócóricas apresentam inserção velamentosa ou marginal de cordão no leito placentário. O autor também considera que a consequência clínica desses dados depende da combinação das inserções placentárias. Nos casos de inserção central e periférica (especialmente velamentosa), o cordão com inserção central assumirá grande parte do parênquima placentário, deixando a porção referente à inserção marginal bastante reduzida.

Quanto à angioestrutura placentária em MCDA, Machin (2005) revela que a placenta é basicamente semelhante a uma placenta de únicos, exceto na porção intermediária entre as duas inserções de cordão. Nesta área neutra entre os fetos, há uma competição pelos cotilédones. Desta forma, há cotilédones que são perfundidos pela artéria de um gêmeo (doador), mas a veia correspondente que emerge do mesmo forame é capturada pelo outro gêmeo (receptor), sendo esta a base anatômica das anastomoses arteriovenosas (A-V). As anastomoses arterioarteriais (A-A) e venovenosas (V-V), são de estrutura mais simples e estão localizadas na superfície da placa coriônica. Em gestações MCDA balanceadas, haverá várias anastomoses A-V e elas correrão em diferentes sentidos. Aparentemente, as anastomoses A-A têm um efeito protetor em casos de desbalanceamento das anastomoses A-V.

Ainda conforme Machin (2005), estas são as principais bases placentárias para as principais complicações da monocorionidade, como a STFF e RCFS.

Seguem alguns estudos relacionando RCF, resultados neonatais adversos e angioestrutura placentária:

Nakai et al., em 2002, em um estudo clínico prospectivo, com 33 gestações gemelares MCDA observam um padrão de fluxo em artéria umbilical descrito como intermitente nos fetos menores de cinco gestações gemelares com RCF seletiva. Os autores relacionam esse padrão da dopplervelocimetria às anastomoses arterioarteriais visualizadas na superfície da placenta.

Em 2003, Wee et al. motivados pela descrição de Nakai et al. (2002), realizam estudo com 83 casos de gestações gemelares MCDA. Destes, 30 casos (36 %), apresentavam RCF seletiva. Nestes 30 casos, foram observados seis casos (20%) de padrão intermitente na dopplervelocimetria de artéria umbilical e a visualização de comunicações arterioarteriais na placenta. De acordo com os dados desses autores, somente casos com anastomoses A-A apresentam padrão de dopplervelocimetria de artéria umbilical intermitente.

Em 2006, Fick et al. em estudo prospectivo com 522 gestações gemelares avaliam a adequação da divisão placentária em gestações MCDA (mantendo os casos com STFF). Nos 116 casos com discordância de peso entre os fetos $\geq 20\%$, a divisão placentária desigual (definida quando um dos

fetos recebe sangue correspondente a mais de 60% da placenta), ocorre em 58 casos (50%). Nos casos sem discordância de peso entre os fetos, esse padrão desigual da divisão placentária ocorre em 41 casos (10,4 %), $p < 0,01$.

Lewi et al. (2007), em estudo com 100 gestações gemelares MCDA, excluindo casos com malformações e STFF relacionam discordância de peso entre os fetos e a divisão desigual da placenta (neste estudo, definida como diferença no território placentário $\geq 1,5$). A discordância de peso fetal aumenta nos casos de divisão desigual da placenta ($p < 0,001$). Os autores referem que as placentas de gestações MCDA com discordância de peso entre os fetos e a divisão desigual apresentam características distintas em sua angioestrutura. Nestes casos, há maior número de anastomoses arterioarteriais, arteriovenosas e maior diâmetro dessas anastomoses. Os autores questionam se este é um mecanismo compensatório à discordância da distribuição placentária.

Lewi et al. (2008a) realizam estudo prospectivo com 178 gestações gemelares MCDA, discriminando casos de discordância de crescimento com diagnóstico no I trimestre – $n = 15$ (definido como CCN do maior feto igual ou acima do percentil 90), dos casos com discordância com diagnóstico no II trimestre – $n = 13$ (discordância $\geq 20\%$), comparados a 150 casos sem discordância de peso significativa. Neste estudo, os casos de discordância de crescimento com início precoce apresentam maior frequência de anormalidades da dopplervelocimetria da artéria umbilical (11 casos – 73%), comparados a nenhum caso com dopplervelocimetria alterada no grupo com

discordância no II trimestre ($p < 0,0001$). A avaliação da placenta demonstra maior desigualdade na divisão placentária e maior diâmetro das anastomoses arterioarteriais nos casos de discordância de crescimento com início precoce. Entretanto, os autores também salientam que no grupo com discordância de peso iniciada no II trimestre há maior frequência de diferenças severas de hemoglobina ao nascimento entre os fetos (0% no grupo de discordância precoce, 38% no grupo de discordância tardia e 3% no grupo controle – $p < 0,001$).

Paepe et al. (2010) avaliam 216 placentas de gestações gemelares MCDA (36 gestações com discordância de peso $\geq 20\%$), excluindo casos de malformações e STFF. Os autores observam que, nos casos de peso discordantes, há três vezes mais inserção velamentosa de cordão. Também referem presença de divisão desigual da placenta (diferença $\geq 25\%$ do território placentário) nos casos de pesos discordantes ($p < 0,0001$). No entanto, neste estudo, as anastomoses arterioarteriais, venovenosas e arteriovenosas são similares nos dois grupos.

Em 2012, Lopriore et al., realizam estudo caso controle com 47 gestações gemelares MCDA com discordância de peso $\geq 25\%$ (excluindo casos com STFF), comparadas a 47 casos com padrão de crescimento concordante. O grupo discordante demonstra diferença de massa placentária $\geq 25\%$ em 32 casos (68%), comparado a 12 casos do grupo controle (26%, $p < 0,001$). A frequência de inserção marginal ou velamentosa de cordão no grupo discordante ocorrem em 49 fetos (52%), comparada a 33 fetos (35%, $p < 0,027$). Os autores não observam diferença

significativa em relação ao número de anastomoses A-A e V-V e A-V. Entretanto, o diâmetro médio das anastomoses A-A é maior no grupo de peso fetal discordante (2,2 mm e 1,8 mm, $p < 0,024$).

3.2 SEQUÊNCIA DE ANEMIA-POLICITEMIA EM GÊMEOS

A sequência de anemia-policitemia em gêmeos é escassa e pequenas anastomoses A-V, causadoras de uma transferência de fluxo crônica e lenta, proporcionam ao nascimento grandes diferenças dos níveis de hemoglobina entre os pares de uma gestação gemelar MCDA (Slaghekke et al., 2010). A frequência desse evento pós-laserterapia para tratamento da STFF é de 2%-13% (Lewi et al., 2008b; Lopriore et al., 2009) e a forma espontânea ocorre em 3%-5% das gestações MCDA (Robyr et al., 2006; Habli et al., 2009). Esta sequência pode ou não estar associada à RCFS e não há discordância quanto ao volume de líquido amniótico nas duas cavidades. O diagnóstico pré-natal pode ser suspeitado pela diminuição do padrão de crescimento de um dos fetos, pelo aumento da velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média do feto anêmico (Slaghekke et al., 2010) e confirmação no período neonatal pela presença de valores de hemoglobina no neonato doador inferior a 11g/dl e superior a 20g/dl no neonato receptor, além da contagem de reticulócitos (Lewi et al., 2008b).

Em 2010, Lopriore et al. realizam estudo caso controle com 19 gestações MCDA com a sequência de anemia - policitemia e 38 gestações MCDA não acometidas. A média da diferença dos valores da hemoglobina entre os fetos é de 13,7 g/dl no grupo estudo e 2,4 g/dl no grupo controle ($p < 0,01$). A diferença da contagem de reticulócitos entre os fetos é de 3,1 no grupo acometido e 1,0 no grupo controle ($p < 0,01$).

3.3 RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL EM GESTAÇÕES MONOCORIÔNICAS E DIAMNIÓTICAS E DOPPLERVELOCIMETRIA

Gratacos et al. (2004a) realizam o primeiro trabalho de uma série, no qual relatam padrão intermitente de diástole zero e reversa em artérias umbilicais das gestações monocoriônicas acometidas com anastomoses arterioarteriais.

No mesmo ano, Gratacos et al. (2004b) avaliam o dano neurológico grave (sobretudo achados de leucomalácia) em 42 gestações MCDA com RCFS e padrão diastólico intermitente de artéria umbilical. Vinte e nove gestações DCDA e 32 gestações MCDA sem RCFS constituíram o grupo controle. A frequência de óbito intrauterino (0 nas DCDA, 0 nas MCDA sem RCFS e 10,7% no grupo estudo, $p < 0,001$) e dano cerebral grave é maior no

grupo com RCFS (1,7% nas DCDA, 0% nas MCDA sem RCFS e 12% no grupo estudado, $p < 0,002$).

Em 2007, Gratacos et al. realizam estudo multicêntrico prospectivo com 134 gestações gemelares monocoriônicas. No estudo, são excluídos casos com STFF e RCF definida abaixo do percentil 10 para uma curva de gestações únicas. Os casos com RCF são classificados, de acordo com a dopplervelocimetria da artéria umbilical: diástole presente (grupo I - 39 casos), diástole zero ou reversa persistente (grupo II - 30 casos) ou diástole zero ou reversa intermitente (grupo III - 65 casos). Os autores referem frequência de OIU no menor feto em 2,6% (1 caso) no grupo I, 0 no grupo II e 15,4% (10 casos) no grupo III ($p < 0,05$). Também relatam que quatro dos dez casos do grupo III também cursaram com OIU do maior feto. Ainda no grupo III, a frequência de lesões cerebrais no maior gêmeo detectáveis à ultrassonografia no período neonatal é de 12 casos (19,7%), comparada a nenhum caso nos grupos I e um caso (3,3%) no grupo II ($p < 0,05$).

Em 2008, em um estudo multicêntrico Gratacos et al. relacionam os achados da dopplervelocimetria de artéria umbilical intermitente com anastomoses arterioarteriais e optam pela coagulação dessas anastomoses com laser. São relatadas 16 gestações gemelares monocoriônicas submetidas ao procedimento e 31 gestações em conduta expectante. Os autores citam eventuais dificuldades de execução do procedimento e viabilidade de execução em 88,9% dos casos propostos. A idade gestacional média ao nascimento do grupo laser é de 32,6 semanas comparadas a 31 semanas do grupo expectante ($p=0,32$). Óbito intrauterino do menor feto é

relatado no grupo laser em 66,7% comparado a 19,4% no expectante ($p = 0,001$); enquanto a prevalência de leucomalácia no maior feto no período neonatal é de 5,9 % no grupo laser e 14,3% no expectante ($p = 0,02$).

Lopriore et al. (2008) realizam estudo prospectivo em 117 gestações gemelares MCDA (excluindo casos de STFF e OIU). Os autores relatam 50 casos com RCFS (43%). Os mesmos observam nos casos associados à RCF, maior discordância do território placentário e maior número de anastomoses A-A. São relatados seis casos de lesões cerebrais severas no geral. A frequência de lesões cerebrais no grupo controle é de 2% e no grupo com RCFS de 3% ($p = 0,62$). Conforme conclusão desses autores a frequência de lesões cerebrais em fetos acometidos com RCFS é baixa.

Ishi et al. (2009) realizam estudo retrospectivo multicêntrico com 63 gestações MCDA (23 casos com dopplervelocimetria de artéria umbilical com diástole presente, 27 casos com DR ou DZ persistente e 13 casos com padrão intermitente em artéria umbilical). Os autores excluem 18 casos de STFF tratados com laser. OIU é descrito em 4,3% no grupo I, 29,6% no grupo II e 15,4% no grupo III (fetos com RCFS). Nos fetos maiores, o OIU correspondem a 4,3% do grupo I, 22,2% do grupo II e 0% do grupo III. A presença de lesões neurológicas com 6 meses de vida no feto com RCFS é de 4,3% no grupo I, 14,8% no grupo II e 23,1% no grupo III. Nos fetos maiores, o dano neurológico está presente em 0% do grupo I, 11,1% do grupo II e 38,5% do grupo III.

Chang et al. (2009) realizam estudo prospectivo com 73 gestações MCDA (excluindo STFF), divididas em 46 gestações de padrão adequado de

crescimento fetal e 27 com RCFS. Os autores estudam casos de lesão neurológica grave (hemorragia intracraniana graus III e IV, leucomalácia, porencefalia e dilatação ventricular severa), presentes em oito casos do grupo controle e seis casos do grupo de estudo. Os autores concluem que a frequência de lesão neurológica grave em gestações MCDA com RCFS (sem STFF) é baixa, de 3,7%.

Em 2011, Ishi et al., avaliam em estudo multicêntrico retrospectivo a mortalidade de 101 gestações MCDA com RCFS. Nos fetos com RCF, a frequência geral de OIU é de 22 casos (21,8%) e de óbito neonatal (ON) nove casos (8,9%). Nos 22 casos de OIU do menor feto, houve OIU do maior feto em 10 casos (45,5%). A avaliação por regressão logística multivariada revela que a presença de “stuck twin” (odds ratio – OR 14,5; 95%) e DZ ou DR persistente em artéria umbilical (OR 29,4; 95%) são riscos significativos de mortalidade perinatal. Os autores relatam maior mortalidade em fetos com padrão de crescimento inferior ao percentil 3 de uma tabela para únicos (OR = 3,8; 95%) e com discordância de peso $\geq 45\%$ (OR = 3,5; 95%).

4 Casuística e Métodos

4.1 CASUÍSTICA

Realizou-se um estudo clínico, observacional, retrospectivo e longitudinal de 48 gestações gemelares que receberam acompanhamento ultrassonográfico e de vitalidade no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), entre outubro de 2004 e junho de 2011.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (anexo 1).

4.1.1 Seleção de pacientes

4.1.1.1 Critérios de inclusão

- gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas;
- idade gestacional superior a 26 semanas completas;
- ambos os fetos vivos;
- identificação de, pelo menos, um dos fetos com padrão de crescimento abaixo do percentil 10, utilizando a curva para gêmeos de Alexander et al. (1998);

- idade gestacional estimada pela data da última menstruação ou por parâmetros ultrassonográficos descritos na sequência;
- mínimo de uma avaliação ultrassonográfica realizada no Setor de Gestações Múltiplas demonstrando: estimativa da idade gestacional, estimativa de peso dos fetos, avaliação do volume de líquido amniótico e avaliação da dopplervelocimetria fetal;
- definição de corionicidade estabelecida pela avaliação ultrassonográfica e pelo exame anatomopatológico ;
- parto na Clínica Obstétrica do HCFMUSP, para acesso aos dados do parto e dos recém-nascidos (RNs);
- ausência da síndrome da transfusão fetofetal;
- ausência de malformações acometendo um ou ambos os fetos, à ultrassonografia e ao exame pós-natal.
- não realização de amniodrenagem ou cirurgia endoscópica para ablação dos vasos placentários por laser.

Durante o período do estudo, 1391 gestações múltiplas realizaram avaliação ultrassonográfica no Setor de Gestações Múltiplas, estando assim distribuídas:

- duas gestações quadrigemelares;
- 49 gestações trigemelares;
- 731 gestações gemelares dicoriônicas e diamnióticas;
- 36 gestações com um ou ambos os fetos acometidos de malformação fetal;
- 11 gestações gemelares com feto acárdico;

-
- duas gestações gemelares associando feto e gestação molar;
 - 60 gestações gemelares monocoriônicas e monoamnióticas (destas, 20 casos de gêmeos unidos);
 - 43 gestações gemelares com STFF;
 - 19 gestações gemelares, com diagnóstico de óbito fetal na primeira avaliação ultrassonográfica no Setor;
 - 11 gestações gemelares em acompanhamento no Setor e com diagnóstico de óbito fetal em um dos fetos anterior a 26 semanas (destas, três eram gestações gemelares com massa placentária única e diamnióticas, com pelo menos um dos fetos com padrão de crescimento abaixo do percentil 10 de Alexander et al. (1998);
 - 248 gestações gemelares com massa placentária única (corionicidade desconhecida) e padrão de crescimento fetal acima do percentil 10 de Alexander et al. (1998);
 - sete gestações gemelares com massa placentária única (corionicidade desconhecida) e padrão de crescimento fetal abaixo do percentil 10 de Alexander et al, 1998;
 - 119 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas e padrão de crescimento fetal acima do percentil 10 de Alexander et al. (1998) e
 - cinco gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas e padrão de crescimento fetal abaixo do percentil 10 de Alexander et al. (1998) e nascidas fora da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

4.2 MÉTODOS

As pacientes foram selecionadas pela listagem obtida pelo programa de Sistema de Laudos em Obstetrícia e Ginecologia (SILOG), utilizada para dados ultrassonográficos da Clínica Obstétrica, com o registro de todos os atendimentos realizados no período de interesse.

Os dados perinatais foram obtidos pelo Programa informatizado dos dados da enfermaria, pelo programa SILOG para dados ultrassonográficos, além de buscas aos prontuários das gestantes atendidas na Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

Os dados dos neonatos foram extraídos do livro de registro de recém-nascidos e dos prontuários dos recém-nascidos do Berçário Anexo à Maternidade do ICr do HCFMUSP.

Os resultados do estudo anatomopatológico da placenta foram obtidos pelo Programa Informatizado do Laboratório do HCFMUSP. Os aparelhos de ultrassom utilizados foram da marca PHILIPS (modelo Envisor) e da marca GE (modelo Voluson) de propriedade da Clínica Obstétrica. Na avaliação transabdominal, foram usados transdutores convexos de 3,5 MHz e, na transvaginal, transdutores de 7,5 MHz.

As pacientes tiveram o acompanhamento ultrassonográfico iniciado em diferentes estágios da gestação, com os exames previstos realizados a partir da idade gestacional em que o seguimento foi iniciado. A rotina do

Setor de Gestações Múltiplas segue protocolo de atendimento ultrassonográfico, que está especificado em anexo (Anexo 3).

Todos os dados perinatais referentes as 48 gestações gemelares monócóricas e díamnióticas foram obtidos em sua totalidade.

4.2.1 Avaliação da corionicidade

Na seleção da população, a corionicidade foi obtida pelo exame ultrassonográfico realizado no Setor de Gestações Múltiplas, conforme protocolo de atendimento ultrassonográfico (anexo 3) e, posteriormente, confirmada pelo exame anatomopatológico da placenta em todos os 48 casos selecionados para o estudo.

4.2.2 Datação da gestação

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

A idade gestacional ultrassonográfica foi usada nas seguintes situações:

- desconhecimento da data da última menstruação;
- diferença entre idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que sete dias, na avaliação entre 6 e 14 semanas;

- diferença entre idade gestacional menstrual e biometria fetal maior que 10 dias, em dois exames consecutivos, em avaliação ultrassonográfica, a partir de 14 semanas.

4.2.3 Avaliação do peso fetal

Para estimativa ultrassonográfica do peso fetal, foi utilizada a fórmula de Hadlock et al. (1985), que realiza o cálculo com base no diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF):

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

4.2.4 Avaliação do Padrão de Crescimento Fetal

Na avaliação do padrão de crescimento fetal, foi usada a tabela para gêmeos de Alexander et al. (1998), confeccionada com dados do Centro Nacional de Estatísticas da Saúde dos Estados Unidos da América (National Center for Health Statistics).

4.2.5 Avaliação do volume de líquido amniótico

A avaliação do volume de líquido amniótico foi realizada pela medida do maior bolsão (Senat et al., 2004):

- oligodrâmnio: maior bolsão inferior a 2 cm;
- polidrâmnio: maior bolsão superior a 10 cm.

4.2.6 Perfil Biofísico Fetal (PBF)

A avaliação das atividades biofísicas do feto foi realizada pela cardiotocografia, pela avaliação dos movimentos respiratórios, dos movimentos corpóreos e do tônus fetal.

A avaliação do volume do líquido amniótico (LA) complementou esta avaliação, como marcador de insuficiência placentária crônica.

Foram cinco parâmetros avaliados e atribuídos dois pontos ou zero, o índice do PBF oscilou entre zero e 10. Valores entre 8 e 10 denotam baixo risco para asfixia aguda e crônica.

Índices de 6 podem indicar asfixia aguda ou crônica. Neste casos, repetia-se o método em 6 horas ou realizava-se a resolução da gestação, quando acima de 32 semanas. Em casos de PBF abaixo de 6, indicava-se a resolução da gestação a partir da viabilidade fetal (26 semanas) (Manning,1990).

4.2.7 Cardiotocografia fetal anteparto (CTG)

A cardiotocografia é um exame de vitalidade baseado no comportamento da frequência cardíaca fetal, registrando pelo cardiotocógrafo os traçados da FCF, os movimentos corpóreos e as

contrações uterinas. A avaliação de vitalidade fetal é apoiada nos achados da FCF basal, variabilidade desta frequência, presença de acelerações transitórias e de desacelerações (relacionadas ou não às contrações uterinas).

Neste estudo, foi usado o Índice de Zugaib e Behle (1981), para classificação da CTG em ativa, inativa ou hipoativa. Utilizando um sistema de pontos dos parâmetros acima descritos; onde ativo oscila entre 4 e 5, hipoativo entre 2 e 3 e inativo abaixo de 1.

4.2.8 Dopplervelocimetria

A dopplervelocimetria foi realizada com aparelhos de ultrassonografia equipados com mapeamento colorido de fluxo da marca PHILIPS (modelo Envisor) e marca GE (modelo Voluson), anteriormente citados.

Filtros de baixa frequência, entre 25 e 100 hertz foram utilizados. O tamanho da janela da amostra do Doppler foi ajustado entre 2 e 10 mm, conforme o calibre do vaso avaliado. O ângulo entre o feixe de ultrassom emitido e o vaso (ângulo de insonação) foi sempre o menor possível e nunca excedendo 60°.

No intuito de minimizar a hipotensão materna pela compressão da veia cava inferior, instituiu-se a posição semissentada da paciente. As medidas da dopplervelocimetria foram obtidas na ausência de movimentos respiratórios ou corpóreos fetais. O uso do mapeamento de fluxo colorido permitiu a identificação precisa dos vasos a serem avaliados e o dispositivo

Doppler, a avaliação da velocidade do fluxo sanguíneo no vaso, com apropriado ajuste do tamanho da janela da amostra no vaso.

Os sonogramas que apresentaram, pelo menos, cinco ondas consecutivas, uniformes e com contorno bem definido, isto é, tendo velocidades de fluxo semelhantes e apresentando índices similares, foram consideradas adequadas.

4.2.9 Dopplervelocimetria das artérias umbilicais

Na avaliação da circulação fetoplacentária, foi avaliado o fluxo das artérias umbilicais em alça livre e em cinco sonogramas distintos.

Utilizou-se como padrão de normalidade a curva de Arduini e Rizzo (1990) para o índice de pulsatilidade. Os resultados foram classificados como alterados quando acima do percentil 95 da curva de normalidade e pela visibilização de fluxo diastólico intermitente, fluxo diastólico ausente e reverso na dopplervelocimetria das artérias umbilicais. O fluxo diastólico intermitente é definido pela alternância do fluxo diastólico presente e fluxo diastólico ausente ou reverso em artéria umbilical em curto período de observação sem movimentação fetal ou movimentos respiratórios maternos. Os casos de fluxo diastólico intermitente devem ser confirmados inúmeras vezes (Gratacos et al., 2004a).

Abaixo seguem fotos ilustrativas dos padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical: normal (Figura 1), artéria umbilical com IP acima do percentil 95 da curva de normalidade (Figura 2), fluxo diastólico intermitente

(Figura 3), fluxo diastólico ausente (Figura 4) e fluxo diastólico reverso (Figura 5).

Figura 1 - Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical normal em feto um de gestação gemelar monocoriônica e diamniótica

Figura 2 - Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical, em feto um de gestação gemelar monocoriônica e diamniótica com 29 semanas, demonstrando índice de pulsatilidade aumentado para a idade gestacional

Figura 3 - Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical em feto dois de gestação gemelar monocoriônica e diamniótica, demonstrando fluxo diastólico intermitente em alça livre de cordão umbilical

Figura 4 - Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical com diástole zero em gestação gemelar monocoriônica e diamniótica

Figura 5 - Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria de artéria umbilical com diástole reversa em feto dois de gestação gemelar monocoriônica e diamniótica

4.2.10 Dopplervelocimetria da artéria cerebral média fetal

Por meio de um corte transversal do pólo cefálico fetal, onde se realiza a medida do diâmetro biparietal ao nível dos tálamos e direcionando o transdutor para a base craniana, é possível identificar a artéria cerebral média (ACM) e o polígono de Willis. O local da insonação para avaliação dopplervelocimétrica da ACM fetal é aquele mais próximo ao polígono de Willis, isto é, na emergência do vaso. O vaso escolhido é sempre o referente ao hemisfério mais próximo ao transdutor.

O ângulo de insonação da artéria cerebral média foi sempre próximo a 0°.

Usou-se como padrão de referência o IP da curva de normalidade de Arduini e Rizzo (1990), com valores anormais abaixo do 5º percentil para determinada idade gestacional.

4.2.11 Dopplervelocimetria de ducto venoso

O ducto venoso pode ser identificado no corte transversal oblíquo da parte superior do abdome fetal, no mesmo nível da veia umbilical.

O dispositivo de mapeamento colorido é indispensável para a identificação do ducto venoso, em razão de seu curto trajeto e efeito de turbilhonamento do fluxo sanguíneo nesse vaso. O tamanho da amostra foi ajustado ao tamanho do vaso para evitar interferência de outros tecidos e vasos da proximidade.

Foi utilizado o índice de pulsatilidade para veias (IPV) e considerado os valores de referência obtido no estudo de Francisco et al., 2006.

4.2.12 Índices Dopplervelocimétricos

- Dopplervelocimetria arterial

Os parâmetros dopplervelocimétricos empregados foram:

- índice de pulsatilidade (IP);
- presença de fluxo diastólico intermitente;
- presença de diástole zero (DZ) e
- presença de diástole reversa (DR).

- *Dopplervelocimetria de ducto venoso*

O ducto venoso é um vaso com características de veia e cujo sonograma normal pode ser mono, bi ou trifásico, sendo o último mais comum.

O parâmetro dopplervelocimétrico usado foi o:

- índice de pulsatilidade para veias (IPV).

4.2.13 Seguimento ultrassonográfico

De acordo com o protocolo do Setor de Gestações Múltiplas e Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, as gestantes de gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas retornavam a cada duas semanas, até a 26ª semana, para avaliar os eventuais sinais da STFF. Gestações com pelo menos um feto com padrão de crescimento fetal abaixo do percentil 10 da curva para gêmeos de Alexander et al. (1998), foram acompanhados da seguinte forma:

- quinzenalmente na presença de vitalidade fetal preservada (ambulatorial);
- semanalmente nas gestações com IP aumentada de artéria umbilical e idade gestacional < 26 semanas (ambulatorial);
- duas vezes na semana nas gestações com IP aumentada de artéria umbilical e idade gestacional $\geq$ 26 semanas (ambulatorial);
- duas vezes na semana nas gestações com fluxo diastólico intermitente, diástole zero e reversa e idade gestacional < 26 semanas (ambulatorial) e

- diariamente nas gestações com fluxo diastólico intermitente, diástole zero e reversa e idade gestacional ≥ 26 semanas (hospitalar).

As avaliações fetais incluíam a estimativa de peso fetal quinzenal e avaliações de líquido amniótico, perfil biofísico fetal e dopplervelocimetria fetal na periodicidade acima descrita.

A decisão de resolução da gestação ocorria quando:

- idade gestacional igual ou superior a 36 semanas de gestação;
- doença materna grave em que a manutenção da gestação pudesse ser prejudicial à gestante;
- desacelerações tardias (DIP II) à cardiotocografia (Zugaib; Behle, 1981);
- PBF de valor igual ou inferior a 6 e
- ducto venoso com IPV $\geq 1,0$ (valor de referência utilizado para gestações com idade gestacional até 34 semanas) (Francisco et al., 2006).

4.3 ANÁLISE DOS DADOS

4.3.1 Variáveis descritivas da população

- idade materna (anos);
- presença de doenças maternas (hipertensão arterial sistêmica, doença hipertensiva específica da gestação, cardiopatia, Diabetes

mellitus, diabetes gestacional, trombofilia, hipertireoidismo, asma, sorologias positivas para toxoplasmose e HIV – sim; não);

- paridade;
- número de abortamentos;
- idade gestacional da primeira avaliação ultrassonográfica (semanas);
- idade gestacional da última avaliação ultrassonográfica (semanas);
- idade gestacional no momento do parto (em semanas);
- tipo de parto (parto vaginal; cesárea);
- peso ao nascimento (em gramas);
- sexo dos recém-nascidos (masculino; feminino);
- resultado da gestação (óbito fetal, óbito durante permanência no berçário e vivo) e
- tempo de internação dos recém-nascidos (em dias);
- tipo de restrição de crescimento fetal (RCFS; RCFNS).

4.3.2 Variáveis para a análise estatística

4.3.2.1 Vitalidade fetal:

- cardiotocografia (normal, suspeita, alterada);
 - perfil biofísico fetal (0 a 10);
 - medida do maior bolsão (centímetros);
 - dopplervelocimetria de artéria umbilical (índice de pulsatilidade, fluxo diastólico intermitente, presença de DZ e DR);
 - dopplervelocimetria de artéria cerebral média (índice de pulsatilidade)
- e

- dopplervelocimetria do ducto venoso (índice de pulsatilidade para veias).

4.3.2.2 Dados do parto e do recém-nascido:

- idade gestacional na internação para controle materno-fetal (semanas);
 - idade gestacional no momento do parto (em semanas);
 - sexo dos recém-nascidos (masculino; feminino);
 - peso do recém-nascido (gramas);
 - tempo de internação dos recém-nascidos (dias);
 - índice de Apgar de 5º minuto < 7 (sim; não);
 - intubação orotraqueal (sim; não);
 - ventilação mecânica (sim; não)
 - internação em UTI neonatal (sim, não);
 - tempo de internação em UTI neonatal (dias);
 - tempo de jejum do neonato (dias);
 - tempo de nutrição enteral do neonato (dias);
 - hemorragia intracraniana (sim; não);
 - doença respiratória (membrana hialina, pneumotórax iatrogênico, enfisema, hipertensão pulmonar, síndrome do pulmão úmido, pneumonia e/ou displasia broncopulmonar - sim; não);
 - doença infecciosa (pneumonia, sépsis - sim; não),
 - distúrbios hematológicos (neutropenia, anemia, policitemia – sim; não)
- e

- resultado da gestação (óbito intrauterino, óbito durante permanência no berçário e vivo).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente.

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

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

Para a análise da hipótese de igualdade de médias entre os dois grupos, utilizou-se o teste t de Student ou o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada).

A comparação de três ou mais grupos foi realizada pela Análise de Variância a um fator (com comparações múltiplas, utilizando o teste de Bonferroni) ou o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (com comparações múltiplas pelo teste de Dunn).

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

4.4.1 Caracterização da população do estudo

4.4.1.1 População geral

Na população estudada, a idade das gestantes variou entre 15 e 43 anos, com média de 28,04 anos (DP de 7,16 anos e mediana de 28 anos).

Em relação ao passado obstétrico, a paridade variou entre 0 e 8, com média de 0,66 (DP 1,5 e mediana de 0). Vinte e nove pacientes eram primigestas (60,41%); dez, secundigestas (20,83%) e nove, tercigestas ou mais (18,75%). O número de abortamentos prévios variou entre zero e três com média de 0,25 (DP 0,56 e mediana de 0).

A presença de doenças maternas prévias ou durante a gestação foi de 47 intercorrências assim discriminadas: 13 gestações com diabetes gestacional (27,08%), uma com Diabetes mellitus (2,08%), 11 com hipertensão arterial sistêmica (HAS) - (22,91%), oito com doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) – (16,66%), sete com DHEG superajuntada com HAS (14,58%), duas com cardiopatia materna (4,16%) e uma gestação com cada uma das seguintes intercorrências: trombofilia, hipertireoidismo, asma e sorologias positivas para toxoplasmose e HIV (2,08%).

Em relação à avaliação ultrassonográfica, a média da idade gestacional do primeiro exame ultrassonográfico foi de 20,55 semanas (DP 7,18 e mediana de 20,06). A média da idade gestacional da última avaliação ultrassonográfica realizada, antes do nascimento, foi de 34,08 semanas (DP 1,44 e mediana de 34 semanas).

Quanto ao tipo de parto, cinco gestações foram vaginais (10,41%) e 43 foram resolvidas por cesariana (89,59%).

Quanto aos dados do nascimento, a idade gestacional do parto variou entre 27 semanas e 3 dias e 37 semanas e 1 dia, com média de 34,15 semanas (DP 2,11 e mediana de 34,35 semanas). O peso dos recém-nascidos abaixo do percentil 10 de Alexander et al. (1998) esteve entre 550 e 2040 gramas, com média de peso de 1406,75 gramas (DP 391,03 e mediana de 1360 gramas). O peso dos recém-nascidos cogemelares com padrão de crescimento fetal acima do percentil 10 de Alexander et al., 1998 esteve entre 860 e 2660 gramas, com média de peso de 1975,83 gramas (DP 400,43) e mediana de 2020 gramas).

Na distribuição do sexo dos recém-nascidos, o sexo masculino constituiu 52 casos (54,16%), e o feminino, 44 casos.

O tempo de internação dos recém-nascidos variou entre 3 e 139 dias, com média de 26,69 dias (DP 22,61 e mediana de 22 dias). A frequência de óbitos intrauterinos foi de quatro casos (4,16%,) e a frequência de óbitos durante a permanência no berçário de oito casos (8,33%).

4.4.1.2 População com dopplervelocimetria normal e anormal

Na avaliação das características da população denominadas dopplervelocimetria normal e anormal, observou-se maior frequência de diabetes gestacional no grupo doppler normal ($p= 0,014$). Quanto às variáveis HAS e DHEG não se observou diferença significativa entre os

grupos (Tabela 1). Os dados da Tabela 1 mostram que a frequência de recém-nascidos do sexo masculino foi maior no grupo doppler anormal ($p = 0,016$) e não houve diferença significativa em relação à frequência de RCFS e RCNFS, entre os dois grupos apresentados.

A idade gestacional de início do acompanhamento ultrassonográfico foi mais precoce no grupo doppler normal ($p = 0,018$). Ainda de acordo com os dados da Tabela 2, não houve diferença em relação aos grupos quanto à idade materna, paridade e número de abortamentos.

Tabela 1 - Distribuição das variáveis qualitativas de descrição da população, quanto aos grupos com restrição de crescimento fetal e dopplervelocimetria normal e restrição de crescimento fetal e dopplervelocimetria anormal (96 recém-nascidos, provenientes de 48 gestações gemelares monócóricas e diamnióticas) – HCFMUSP -2004 a 2011

Variável	Doppler				Total		p
	Doppler normal		Doppler anormal				
	n	%	n	%	n	%	
Diabete gestacional	10	38,46	3	10,34	13	27,08	0,014
HAS ¹	4	15,38	7	24,14	11	22,91	0,417
DHEG ²	5	19,23	10	34,48	15	31,25	0,204
Sexo masculino	18	40,91	34	65,38	52	54,16	0,016
Restrição						0,316	
Seletiva	18	81,82	18	69,23	36	74,50	
Não seletiva	4	18,18	8	30,77	12	25,50	

NOTA: Teste qui-quadrado.

¹ Hipertensão arterial sistêmica.

² Doença hipertensiva específica da gestação.

Tabela 2 - Distribuição das variáveis quantitativas de descrição da população, quanto aos grupos com restrição de crescimento fetal e dopplervelocimetria normal e restrição de crescimento fetal e dopplervelocimetria anormal (96 recém-nascidos, provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP -2004 a 2011

Variável	Doppler	Média	DP	Mediana	n	p
Idade (anos)	Normal	27,76	5,83	27,50	22	0,585 ¹
	Anormal	28,82	8,12	30,00	26	
IG 1º . USG ³	Normal	17,86	6,42	15,85	22	0,018²
	Anormal	22,50	6,89	24,00	26	
Paridade	Normal	0,61	1,29	0	22	0,690 ²
	Anormal	0,62	1,59	0	26	
Abortamentos	Normal	0,15	0,36	0	22	0,588 ²
	Anormal	0,27	0,64	0	26	

¹ Teste t de Student.

² Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

³ Idade gestacional na primeira avaliação ultrassonográfica no HCFMUSP.

5 Resultados

5.1 AVALIAÇÃO DA MORBIDADE E MORTALIDADE NEONATAL ENTRE OS RECÉM-NASCIDOS COM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL PROVENIENTES DE GESTAÇÕES GEMELARES MONOCORIÔNICAS E DIAMNIÓTICAS NOS GRUPOS DEFINIDOS COM DOPPLERVELOCIMETRIA FETAL NORMAL E ANORMAL

Com origem em 48 gestações gemelares MCDA, foram incluídos nesta análise 55 recém-nascidos com padrão de crescimento fetal abaixo do percentil 10 de Alexander et al. (1998). Destes 55 casos, 26 (43,33%) têm origem no grupo dopplerveLOCimetria fetal normal e 29 (56,67%) no grupo dopplerveLOCimetria fetal anormal. Nesta análise, foram excluídos cinco casos com origem no grupo doppler anormal com RCF e dopplerveLOCimetria de artéria umbilical normal (cogemelar do feto com doppler anormal) (Figura 6).

Figura 6 - Representação gráfica da distribuição dos casos de gestações monocoriônicas e diamnióticas (MCDA) com restrição de crescimento fetal (RCF) e dopplerveLOCimetria normal e anormal

Das 48 gestações gemelares MCDA, foram registrados quatro OIU (três casos com RCF e um de cogerelar sem RCF) provenientes do grupo dopplervelocimetria anormal (Quadro 1). Dos três fetos com RCF referidos como OIU, dois casos eram de RCFS e um de RCFNS. Todos os três casos de OIU e RCF apresentavam diástole reversa em artéria umbilical.

Quadro 1 - Dados referentes aos quatro casos de óbitos intrauterinos (48 gestações gemelares monócóricas e diamnióticas) - HCFMUSP – 2004 a 2011

	Ducto venoso ²	IG OIU ³	IG parto ³	Doenças maternas ³	Padrão de crescimento ³
1¹	0,47	26,85	27,57	DHEG	Adequado
2¹	1,44	26,85	27,57	DHEG	RCFS
3	0,82	28,57	32,57	DHEG	RCFNS
4	0,85	32,00	32,00	DM + HAS	RCFS

¹ referentes à mesma gestação.

² valores do ducto venoso em avaliação anterior ao óbito intrauterino.

³ IG OIU: idade gestacional do óbito intrauterino; IG parto: idade gestacional do parto; DHEG: doença hipertensiva específica da gestação; DM: Diabetes *mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Adequado: crescimento fetal adequado; RCFS: restrição de crescimento fetal seletiva; RCFNS: restrição de crescimento fetal não seletiva.

Neste primeiro grupo, foram comparados os RNs com RCF e dopplervelocimetria fetal anormal com os RNs com RCF e dopplervelocimetria fetal normal.

Conforme demonstrado nos dados da Tabela 3, os recém-nascidos do grupo RCF e dopplervelocimetria fetal anormal apresentaram maior frequência das seguintes complicações neonatais em relação ao grupo com RCF e dopplervelocimetria normal: maior frequência de ventilação mecânica (VM) ($p = 0,007$, teste qui-quadrado), maior frequência de internações em UTI neonatal ($p < 0,0003$, teste qui-quadrado), maior frequência de infecções e doença respiratória ($p = 0,009$ e $p = 0,005$, teste qui-quadrado) e maior frequência de óbitos neonatais e óbitos intrauterinos ($p = 0,025$, teste exato de Fischer).

Não houve diferença estatisticamente significativa nos dois grupos em relação ao Apgar de 5º minuto < 7 , frequência de IOT, distúrbios hematológicos e hemorragia intracraniana (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição das variáveis qualitativas relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais em recém-nascidos definidos com restrição de crescimento fetal no período gestacional nos grupos dopplervelocimetria normal e anormal (55 recém-nascidos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011

Variável	Doppler				Total		p
	Normal		Anormal				
	n	%	n	%	n	%	
Apgar < 7 - 5º minuto	1	3,85	2	7,69	3	5,45	1,000 ¹
Intubação orotraqueal	4	15,38	10	38,46	14	25,45	0,060 ¹
Ventilação mecânica	4	15,38	13	50,00	17	30,90	0,007 ¹
UTI neonatal ³	5	19,23	18	69,23	23	41,81	0,0003 ¹
Infecção	5	19,23	14	53,85	19	34,54	0,009 ¹
Hemorragia intracraniana	4	15,38	5	19,23	9	16,36	1,000 ¹
Distúrbio hematológico	10	38,46	17	65,38	27	49,09	0,052 ¹
Doença respiratória	9	34,62	19	73,08	28	50,90	0,005 ¹
Desfecho ⁴						0,025 ²	
Alta hospitalar	25	96,15	20	68,97	45	81,81	
Óbito intrauterino	0	0	3	10,34	3	5,45	
Óbito neonatal	1	3,85	6	20,69	7	12,74	

¹Teste qui-quadrado (poder = 0,78; 0,97; 0,76 e 0,81, respectivamente).

²Teste exato de Fischer.

³ UTI neonatal: Unidade de terapia intensiva neonatal.

⁴Inclusão dos casos de óbitos intrauterinos.

Tabela 4 - Distribuição das variáveis quantitativas relacionadas à morbidade neonatal em recém-nascidos definidos com restrição de crescimento fetal no período gestacional nos grupos dopplervelocimetria normal e anormal (55 recém-nascidos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011

Variável	Doppler	Média	DP	n	p
Idade gestacional internação (semanas) ³	Normal	34,63	2,63	26	< 0,001 ¹
	Anormal	30,39	2,68	29	
Idade gestacional parto (semanas)	Normal	35,48	1,52	26	< 0,001 ¹
	Anormal	33,39	1,65	26	
Peso recém-nascido (gramas)	Normal	1675,77	291,51	26	< 0,001 ²
	Anormal	1137,12	297,21	26	
Tempo de internação (dias)	Normal	19,80	14,20	26	< 0,001 ¹
	Anormal	41,00	28,20	26	
Tempo de UTI neonatal (dias) ⁴	Normal	3,69	9,19	26	< 0,001 ¹
	Anormal	17,69	18,21	26	
Tempo de jejum (dias)	Normal	0,42	0,80	26	< 0,001 ¹
	Anormal	5,11	6,84	26	
Tempo de nutrição enteral (dias)	Normal	3,84	8,37	26	< 0,001 ¹
	Anormal	15,19	14,79	26	

¹ Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

² Teste t de Student.

³ Inclusão dos casos de óbitos intrauterinos.

⁴ UTI neonatal: Unidade de terapia intensiva neonatal.

A média da idade gestacional na internação hospitalar para controle do quadro materno e fetal foi mais precoce no grupo doppler anormal ($p < 0,001$, Teste não paramétrico de Mann-Whitney), além da menor idade gestacional no parto ($p < 0,001$, Teste não paramétrico de Mann-Whitney). O peso médio ao nascimento foi menor nos RNs do grupo dopplervelocimetria anormal ($p < 0,001$, Teste t de Student) (Tabela 4).

Ainda nos dados da Tabela 4, no grupo doppler anormal, houve maior média de tempo de internação geral no berçário, maior média de tempo de internação na UTI neonatal e períodos mais prolongados de jejum e de uso na nutrição enteral ($p < 0,001$, Teste não paramétrico de Mann-Whitney).

5.2 AVALIAÇÃO DA MORBIDADE E MORTALIDADE NEONATAL ENTRE OS RECÉM-NASCIDOS COM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL, DE ACORDO COM O PADRÃO DA DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA UMBILICAL

Esta avaliação compreende todos os RNs com RCF e os diferencia pelo padrão de dopplervelocimetria da artéria umbilical. Nesta análise, foram avaliados 26 casos com dopplervelocimetria normal (originados do grupo doppler normal) e 29 casos originados do grupo doppler anormal assim distribuídos: oito casos com IP aumentado da artéria umbilical, seis casos com fluxo diastólico intermitente da artéria umbilical, sete casos com DZ e oito casos com DR (Figura 7). Na análise das variáveis de morbidade neonatal, foram excluídos três casos de OIU, pertencentes ao grupo RCF e DR na artéria umbilical.

Figura 7 - Representação gráfica da distribuição dos casos de gestações monócóricas e diamnióticas (MCDA) com restrição de crescimento fetal (RCF) em diferentes padrões de dopplervelocimetria de artéria umbilical (doppler normal, índice de pulsatilidade aumentado (IP), fluxo diastólico intermitente, diástole zero (DZ) e diástole reversa (DR))

Os dados da Tabela 5 demonstram que os grupos diferiram em relação à internação em UTI neonatal, necessidade de IOT e ventilação mecânica, sendo estes eventos mais frequentes no grupo com DR ($p < 0,001$, $p < 0,001$ e $p = 0,002$, respectivamente, teste exato de Fischer). Também houve diferença entre os grupos quanto à frequência de infecção e distúrbios hematológicos ($p = 0,041$ e $p = 0,030$, teste exato de Fischer). Quanto ao desfecho dos RNs, o grupo de DR apresentou maior frequência de OIU e ON ($p < 0,001$, teste exato de Fischer) (Tabela 5).

Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto ao sexo do recém-nascido, Apgar de 5º minuto < 7 , presença de HIC e doença respiratória (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição das variáveis qualitativas relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos recém-nascidos com restrição de crescimento fetal nos diferentes padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical (normal, índice de pulsatilidade (IP) aumentado, fluxo diastólico intermitente, diástole zero (DZ) e diástole reversa (DR) (55 casos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011

Variável	Classificação Doppler										p
	Normal		IP aumentado		Intermitente		DZ		DR		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo masculino ¹	10	38,46	5	62,50	4	66,67	3	42,86	7	87,50	0,192
Apgar < 7 – 5º minuto	1	3,85	0	0	1	16,67	0	0	1	20,00	0,240
Intubação orotraqueal	4	15,38	0	0	2	33,33	3	42,86	5	100,00	< 0,001
Ventilação mecânica	4	15,38	2	25,00	3	50,00	3	42,86	5	100,00	0,002
UTI neonatal ²	5	19,23	4	50,00	3	50,00	6	85,71	5	100,00	< 0,001
Infecção	5	19,23	3	37,50	3	50,00	4	57,14	4	80,00	0,041
Hemorragia intracraniana	4	15,38	1	12,50	1	16,67	2	28,57	1	20,00	0,904
Distúrbio hematológico	10	38,46	3	37,50	3	50,00	6	85,71	5	100,00	0,030
Doença respiratória	9	34,62	5	62,50	5	83,33	5	71,43	4	80,00	0,081
Desfecho*											< 0,001
Alta hospitalar	25	96,15	8	100,00	5	83,33	5	71,43	2	25,00	
Óbito intrauterino	0	0	0	0	0	0	0	0	3	37,50	
Òbito neonatal	1	3,85	0	0	1	16,67	2	28,57	3	37,50	
Total	26	100,00	8	100,00	6	100,00	7	100,00	8	100,00	

NOTA: Teste exato de Fischer.

¹ Incluídos casos de óbito intrauterino.

² UTI neonatal: Unidade de terapia intensiva neonatal.

Os grupos com diferentes padrões de dopplervelocimetria diferiram em relação à média da idade gestacional da internação hospitalar e quanto à média da idade gestacional do parto ($p < 0,001$, teste de Kruskal-Wallis). Na avaliação destas duas variáveis, os grupos com dopplervelocimetria anormal apresentaram média de idade gestacional significativamente menor que o grupo com padrão de dopplervelocimetria normal ($p < 0,05$, teste de Dunn) (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição das variáveis quantitativas relacionadas à morbidade neonatal nos recém-nascidos com restrição de crescimento fetal nos diferentes padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical (normal, índice de pulsatilidade (IP) aumentado, fluxo diastólico intermitente, diástole zero (DZ) e diástole reversa (DR) (55 casos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011

Variável	Classificação Doppler	Média	DP	n	p
Idade gestacional internação (semanas) ³	Normal	34,63	2,63	26	<0,001 ¹
	IP aumentado	32,29	2,41	8	
	Intermitente	30,16	3,02	6	
	DZ	30,38	1,84	7	
	DR	28,69	2,48	8	
Idade gestacional parto (semanas)	Normal	35,48	1,52	26	<0,001 ¹
	IP aumentado	34,22	1,41	8	
	Intermitente	33,33	1,07	6	
	DZ	33,15	1,72	7	
	DR	32,45	2,25	5	
Peso recém-nascido (gramas)	Normal	1676,00	291,50	26	<0,001 ²
	IP aumentado	1268,00	262,71	8	
	Intermitente	1362,00	200,93	6	
	DZ	1016,00	287,79	7	
	DR	829,00	50,04	5	
Tempo de internação (dias)	Normal	19,80	14,20	26	0,010 ¹
	IP aumentado	30,12	8,44	8	
	Intermitente	36,33	23,34	6	
	DZ	44,00	25,03	7	
	DR	59,80	49,97	5	
Tempo de UTI neonatal (dias) ⁴	Normal	3,69	9,19	26	0,001 ¹
	IP aumentado	10,50	12,95	8	
	Intermitente	14,80	20,86	6	
	DZ	19,71	18,17	7	
	DR	32,20	20,29	5	
Tempo de jejum (dias)	Normal	0,42	0,80	26	<0,001 ¹
	IP aumentado	2,12	1,88	8	
	Intermitente	2,83	3,18	6	
	DZ	3,85	3,62	7	
	DR	14,40	10,85	5	
Tempo de nutrição enteral (dias)	Normal	3,84	8,37	26	<0,001 ¹
	IP aumentado	12,25	11,05	8	
	Intermitente	16,16	16,16	6	
	DZ	10,42	7,27	7	
	DR	25,40	23,66	5	

¹Teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

²Análise de variância a um fator (ANOVA).

³Inclusos casos de óbito intrauterino.

⁴UTI neonatal: Unidade de terapia intensiva neonatal.

Os grupos também diferiram quanto à média de peso ao nascimento (ANOVA, $p < 0,001$). O grupo de RCF com dopplervelocimetria normal apresentou maior média de peso ao nascimento, quando comparado aos grupos com IP aumentada, DZ e DR (teste de Bonferroni, $p < 0,05$). O grupo com DR apresentou média de peso significativamente menor que o grupo com padrão intermitente em artéria umbilical (teste de Bonferroni, $p < 0,05$) (Tabela 6).

Ainda nos dados da Tabela 6, o tempo de internação total no berçário diferiu entre os grupos ($p < 0,001$, teste de Kruskal-Wallis). A média de tempo de internação nos grupos com dopplervelocimetria anormal foi significativamente maior que o grupo doppler normal ($p < 0,05$, teste de Dunn).

Os grupos diferiram em relação às variáveis média de tempo em UTI neonatal ($p = 0,001$, teste de Kruskal-Wallis), média de tempo em jejum e de nutrição enteral ($p < 0,001$, teste de Kruskal-Wallis). Nestas três variáveis, os grupos com dopplervelocimetria anormal apresentaram médias significativamente maiores ($p < 0,05$, teste de Dunn) (Tabela 6).

5.3 AVALIAÇÃO DA MORBIDADE E MORTALIDADE NEONATAL ENTRE OS RECÉM-NASCIDOS COM RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL SELETIVA (RCFS) E RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL NÃO SELETIVA (RCFNS)

Nesta avaliação, foram comparados os 18 casos definidos como RCFS, com os 16 casos de RNs com RCF acometendo ambos os fetos da gestação gemelar (RCFNS), todos com origem no grupo dopplervelocimetria anormal (Figura 8).

Figura 8 - Representação gráfica da distribuição dos casos de gestações monocoriônicas e diamnióticas (MCDA) com restrição de crescimento fetal (RCF) e dopplervelocimetria anormal em restrição de crescimento fetal seletiva (RCFS) e restrição de crescimento fetal não seletiva (RCFNS)

Dos 34 casos de RNs com RCF, foram registrados dois casos de OIU provenientes do grupo RCFS e um caso proveniente do grupo RCFNS (Quadro 1).

Os dados da tabela 7 demonstram que os casos com RCFS apresentaram maior frequência de intubação orotraqueal no período neonatal ($p = 0,001$, teste qui-quadrado) e de uso ventilação mecânica ($p = 0,0006$, teste qui-quadrado). Para as demais complicações neonatais não houve diferença significativa entre os recém-nascidos com RCFS e RCFNS.

Os dados da Tabela 8 retratam a distribuição dos padrões de dopplervelocimetria nos grupos com RCFS e RCFNS, demonstrando maior frequência de casos com doppler normal e IP aumentada no grupo de RCFNS e de dopplervelocimetria de artéria umbilical com padrão intermitente, DZ, e DR no grupo RCFS ($p = 0,005$, teste exato de Fischer).

As variáveis quantitativas de morbidade e mortalidade neonatais, como a média da IG no parto, média do peso ao nascimento, média do tempo de internação, média de permanência na UTI neonatal e média de tempo em uso de nutrição enteral não apresentaram diferença significativa entre os grupos relacionados (Tabela 9).

Entretanto, o grupo com RCFS apresentou menor média de idade gestacional na internação para controle materno-fetal ($p = 0,024$, teste paramétrico de Mann-Whitney) e maior média de tempo em jejum durante a internação neonatal ($p = 0,014$, teste paramétrico de Mann-Whitney) (Tabela 9).

Tabela 7 - Distribuição das variáveis qualitativas relacionadas à morbidade e mortalidade neonatais nos recém-nascidos com restrição de crescimento fetal seletiva (RCFS) e restrição de crescimento fetal não seletiva (RCFNS) (34 casos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011

Variável	Restrição				Total		p
	RCFS		RCFNS				
	n	%	n	%	n	%	
Sexo masculino	11	61,11	12	75,00	23	67,64	0,387 ¹
Intubação orotraqueal	10	62,50	1	6,67	11	32,35	0,001 ¹
Apgar < 7 – 5º minuto	2	12,50	1	6,67	3	8,82	1,000 ²
Ventilação mecânica	12	75,00	2	13,33	14	41,17	0,0006 ¹
UTI neonatal ³	13	81,25	9	60,00	22	64,70	0,252 ¹
Infecção	10	62,50	7	46,67	17	50,00	0,376 ¹
Hemorragia intracraniana	3	18,75	5	33,33	8	23,52	0,433 ¹
Distúrbio hematológico	12	75,00	9	60,00	21	61,76	0,457 ¹
Doença respiratória	14	87,50	8	53,33	22	64,70	0,053 ¹
Desfecho							0,092 ²
Alta hospitalar	10	55,56	14	87,50	24	70,58	
Óbito intrauterino	2	11,11	1	6,25	3	8,82	
Óbito neonatal	6	33,33	1	6,25	7	20,60	
Total	18	100	16	100	34	100	

¹ Teste qui-quadrado (poder = 0,94 e 0,97, respectivamente).

² Teste exato de Fischer.

³ UTI neonatal: Unidade de terapia intensiva neonatal.

Tabela 8 - Padrões de dopplervelocimetria encontrados nos casos de restrição de crescimento fetal seletiva (RCFS) e restrição de crescimento fetal não seletiva (RCFNS) (34 casos provenientes de 48 gestações gemelares monócóricas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011

Variável	Restrição				Total		p
	RCFS		RCFNS				
	n	%	n	%	n	%	
Doppler						0,005	
Normal	0	0	5	100,00	5	14,70	
IP aumentada ¹	2	25,00	6	75,00	8	23,52	
DZ/DR/intermitente ¹	16	76,19	5	23,81	21	61,78	
Total	18	100	16	100	34	100	

NOTA: Teste exato de Fischer.

¹IP aumentada: índice de pulsatilidade aumentada; DZ: diástole zero; DR: diástole reversa.

Tabela 9 - Distribuição das variáveis quantitativas relacionadas à morbidade neonatal nos recém-nascidos com restrição de crescimento fetal seletiva (RCFS) e restrição de crescimento fetal não seletiva (RCFNS) (34 casos provenientes de 48 gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas) – HCFMUSP – 2004 a 2011

Variável	Restrição	Média	DP	n	p
Idade gestacional internação (semanas) ¹	RCFS	29,78	2,85	18	0,024 ²
	RCFNS	31,37	2,09	16	
Idade gestacional parto (semanas)	RCFS	33,36	1,64	16	0,953 ²
	RCFNS	33,40	1,60	15	
Peso recém-nascido (gramas)	RCFS	1093,44	341,31	16	0,111 ³
	RCFNS	1274,67	264,67	15	
Tempo de internação (dias)	RCFS	35,20	10,17	16	0,707 ²
	RCFNS	45,37	34,84	15	
Tempo de UTI (dias) ⁴	RCFS	14,66	16,04	16	0,271 ²
	RCFNS	21,93	19,39	15	
Tempo de jejum (dias)	RCFS	3,06	6,98	16	0,014 ²
	RCFNS	7,50	7,84	15	
Tempo de nutrição enteral (dias)	RCFS	14,40	8,60	16	0,464 ²
	RCFNS	16,12	17,65	15	

¹Inclusos casos de óbito intrauterino.

²Teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

³Teste t de Student.

⁴UTI neonatal: Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

5 Discussão

Na avaliação dos resultados do mestrado (Machado et al., 2009), ficou evidente o papel das gestações monocoriônicas e diamnióticas na morbidade e mortalidade perinatais. O manejo prático desses casos, dentro e fora da Clínica Obstétrica demonstrou a presença de casos de RCF em MCDA que não vinham acompanhados da STFF e a questão de como oferecer respostas de melhor acompanhamento e prognóstico nessas gestações tornou-se imperiosa. Gratacos et al. (2012) descrevem que uma das dificuldades do manejo das gestações MCDA é que as apresentações clínicas, frequentemente, sobrepõem-se, sobretudo nas apresentações da STFF e da RCFS. Desta forma, o estudo teve origem na dificuldade de interpretar e manejar estas gestações e do temor da perda de um cogerelar saudável.

Durante a revisão de literatura da RCF em gestações MCDA (Gratacos et al., 2004a), foi evidenciada a descrição de um novo padrão de fluxo diastólico denominado intermitente para gestações MCDA. Com base nesse ponto, iniciou-se um projeto de pesquisa e observação atenta dos casos da RCF em gestações MCDA. Entretanto, apesar do Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP ser um centro de referência para gestações gemelares complicadas, a pouca frequência do evento tornou necessária a averiguação dos casos a partir de 2004. A documentação extensa dessas gestações, tanto na Clínica Obstétrica como no Berçário Anexo à Maternidade viabilizou a execução desta tese. A

escolha dos casos, a partir de 2004, deve-se à conduta uniformizada, a partir desse ano, quanto as gestações gemelares com alteração de vitalidade.

Uma vez que a literatura não é unânime na condução desses casos (expectante, ablação a laser dos vasos placentários comunicantes ou feticídio seletivo) e a conduta neste serviço ainda é expectante, oportunizou-se a avaliação da evolução natural da doença.

Ainda na elaboração desta pesquisa, houve o interesse pela elucidação da diferença de morbidade e mortalidade perinatais entre gestações com RCFS e RCFNS, já que esta informação não estava disponível na literatura.

6.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Na população do presente estudo, observou-se uma frequência elevada de intercorrências maternas (HAS, DHEG e DMG), com a DMG apresentando uma frequência maior no grupo de RCF e dopplervelocimetria normal. De qualquer forma, o fato está provavelmente associado ao encaminhamento das intercorrências e complicações a um centro terciário, como é o caso da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

Notável que a primeira avaliação ultrassonográfica no serviço tenha apresentado uma idade gestacional média maior nos casos de dopplervelocimetria anormal. O fato também deve estar relacionado ao

encaminhamento de gestações monocoriônicas e diamnióticas ao serviço em virtude das discrepâncias de crescimento entre os fetos ou alterações tardias de volume de líquido amniótico e dopplervelocimetria fetal. Na verdade, muitos casos, que foram diagnosticados em nosso serviço, como RCFS foram encaminhados primariamente com suspeita de STFF. Possivelmente, os casos de RCF sem repercussão da vitalidade fetal são originários do grande grupo em acompanhamento no Setor de Gestações Múltiplas, provenientes de um protocolo de pesquisa que indica acompanhamentos seriados e precoces em uma população de gestações gemelares.

Os grupos dopplervelocimetria normal e anormal não diferiram quanto à classificação de RCFS e RCFNS; entretanto, houve maior frequência de fetos do sexo masculino no grupo doppler anormal.

6.2 DEFINIÇÃO DE RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL

O critério utilizado para definir RCF foi abaixo do percentil 10 de uma curva específica para gestação gemelar (Alexander et al., 1998). Autores como Gratacos et al. (2004; 2007; 2008) utilizam o critério abaixo do percentil 10 de uma tabela de únicos em seus estudos e Russel et al. (2007) avaliam ser possível a utilização dessas curvas na avaliação de gestação de gêmeos. Entretanto, autores como Gao et al. (2012) também utilizam a curva de Alexander et al. (1998) para gêmeos.

Neste estudo, fez-se a opção por uma curva específica para gestação gemelar com base na observação de diminuição do padrão de crescimento fetal, a partir da 28ª semana em gestações gemelares por diversos autores (Alexander et al., 1998, Ananth et al., 1998; Fujita et al., 1998). Desta forma, a curva específica tende a refletir casos de pior morbidade e mortalidade perinatais.

Em população do Japão, Ishi et al. (2011) avaliam a mortalidade perinatal em gestações MCDA abaixo do percentil 10 de uma tabela para únicos. Entretanto, os autores observam que o maior risco de mortalidade está relacionado aos casos abaixo do percentil 3 da mesma tabela.

Além da questão do uso de tabela para gêmeos ou únicos, do ponto de definição para RCF (percentil 10 ou 3), há necessidade de adequação das tabelas para a população específica do estudo. Desta forma, o início da construção de uma tabela para gêmeos em nosso meio seja um aspecto para melhor avaliação da RCF em nossa população (Liao et al, 2012).

Dos quatro casos de OIU descritos em nosso estudo, todos estavam relacionados direta ou indiretamente às gestações com diástole reversa.

Em dois dos casos de OIU, havia um gêmeo com RCF e DR em artéria umbilical associada a um cogemelar de crescimento adequado e vitalidade preservada. Com 26,85 semanas e achado de IPV de ducto venoso de 1,44 no feto comprometido com DR, aguardava-se a corticoterapia quando do diagnóstico do OIU de ambos os gêmeos.

O terceiro caso, refere-se à gestação MCDA com RCFNS, com avaliação de vitalidade adequada no dia anterior ao OIU (ducto venoso IPV 0,82).

O quarto caso, refere-se à gestação MCDA e RCFS, com avaliação estável em dia anterior (ducto venoso IPV 0,85), além de relato da gestante de intensa movimentação fetal durante o período da noite.

Ishi et al. (2011) em estudo com 101 gêmeos com RCF, referem frequência de OIU em 21,8% e ON em 8,9%, além de maior mortalidade perinatal nas gestações MCDA com RCF e diástole reversa em artéria umbilical. Gratacos et al. (2007) referem maior frequência de OIU na população de RCFS e fluxo diastólico intermitente de artéria umbilical (dez OIU em 65 gestações com fluxo intermitente de artéria umbilical). Desta forma, os achados de OIU deste estudo corroboram com os de Ishi et al. (2011), quanto à maior frequência de OIU em gestações com RCF e DR de artéria umbilical.

Vale lembrar que da mesma forma que Ishi et al. (2011), nossa conduta frente a esses casos é expectante; diferindo de Gratacos et al. (2007;2008) que oferecem em casos de maior gravidade ablação com laser ou feticídio seletivo.

Ainda é importante ressaltar que Gratacos et al. (2007; 2008) iniciam o acompanhamento dos casos acometidos em idade gestacional mais precoce que em nossa população (abaixo de 26 semanas), podendo então inserir casos mais graves que os apresentados nesta amostra, daí, a nossa

mortalidade ter sido menor. Portanto, pode-se concluir que muitos casos graves obituam, antes de serem encaminhados ao nosso serviço. Da mesma forma, é possível que Gratacos et al. (2007; 2008) tenham apresentado maior morbidade neurológica nos gêmeos maiores em seus estudos em virtude da seleção dos casos. No presente estudo, a frequência de danos neurológicos foi baixa, corroborando Lopriore et al. (2008) e Chang et al. (2009).

6.3 RCF COM DOPPLERVELOCIMETRIA NORMAL x ANORMAL

Neste grupo foram utilizados os casos com RCF e, pelo menos, um feto com alteração na dopplerveLOCimetria de artéria umbilical. Entretanto havia cinco casos de cõgemelares com RCF e dopplerveLOCimetria normal que foram excluídos da análise para não diluirm os achados de morbidade e mortalidade perinatais.

No presente estudo, foi realizado controle ambulatorial dos casos até 26 semanas e, posteriormente, os que foram internados para controle diário da vitalidade (quando presente DZ, DR e fluxo diastólico intermitente em artéria umbilical). Gratacos et al. (2007) relatam internação hospitalar dos casos acompanhados somente a partir de 28 semanas. A opção de internação mais precoce em nossa população reflete em parte a preocupação com a viabilidade do controle rigoroso de vitalidade recomendado. Em virtude das dificuldades de locomoção e da possibilidade

econômica de nossas pacientes, a internação em alguns casos tornou-se mandatória.

Na avaliação dos resultados, observa-se uma menor idade gestacional na internação hospitalar no grupo doppler anormal, em razão da necessidade de monitorização da vitalidade fetal. Também em virtude da alteração de vitalidade, observa-se menor idade gestacional no momento do parto e menor peso médio do recém-nascido nesse grupo. Desta forma, os achados de morbidade perinatal como média de tempo de internação, média de tempo em UTI neonatal, média de tempo de jejum e de uso de nutrição enteral foram diretamente afetados pelo fator prematuridade.

O fator prematuridade também se fez presente na maior frequência de complicações, como doença respiratória, infecção, internação em UTI neonatal, uso de ventilação mecânica e desfecho neonatal no grupo de RCF e dopplervelocimetria anormal.

6.4 RCF E CLASSIFICAÇÃO DA DOPPLERVELOCIMETRIA DA ARTÉRIA UMBILICAL

Quando se optou por analisar os dados pela classificação da dopplervelocimetria de artéria umbilical, a intenção era investigar individualmente os fatores de morbidade e mortalidade perinatal. Apesar da classificação de Gratacos et al. (2007) agrupar em categorias I, II e III (diástole presente, DZ ou DR persistente e fluxo diastólico intermitente,

respectivamente), havia uma interrogação de como seriam esses achados isoladamente.

Conforme o estudo de Gratacos et al. (2007), as gestações com fluxo diastólico intermitente representam o pior resultado perinatal em virtude do longo período de latência e evolução clínica instável, com maior frequência de OIU e lesão neurológica do feto sobrevivente. Gratacos et al. (2007) também relacionam esse padrão particular de dopplervelocimetria ao arranjo disfuncional da placenta MCDA na RCFS (divisão desigual do leito placentário e anastomoses A-A mais numerosas e calibrosas). Em estudos realizados de forma multicêntrica (Gratacos et al. (2007; 2008) e Ishi et al. (2011), há também o desafio de unificar condutas nas avaliações diárias de vitalidade e de resolução da gestação. Comumente, o fluxo intermitente pode trazer a falsa sensação de estabilidade; entretanto, este padrão nada tem de alentador ou tranquilizador. O padrão intermitente de dopplervelocimetria da artéria umbilical representa o quadro instável e dinâmico da placenta MCDA, e este tipo de placenta não é confiável.

Os resultados deste estudo quanto à classificação da dopplervelocimetria de artéria umbilical demonstraram maior frequência de IOT, ventilação mecânica e necessidade de internação em UTI neonatal nos gêmeos com RCF e diástole reversa em artéria umbilical. Além disso, o grupo com DR mostrou maior frequência de OIU e ON. Desta forma, a presença de DR foi o fator de pior prognóstico perinatal quanto à dopplervelocimetria de artéria umbilical.

Nossos achados de maior frequência de mortalidade global (OIU e ON) nos grupos RCF e DR em artéria umbilical corroboram os de Ishi et al. (2011).

Além da demonstração de piores resultados nas gestações com DR, também houve uma diferença de morbidade entre as gestações com DZ e DR persistente (Tipo II de Gratacos et al., 2007). Desta forma, a integração das informações perinatais dos dois grupos não pareceu a mais adequada.

Gratacos et al. (2007) relatam que a resolução dos casos de fluxo diastólico intermitente, DZ e DR orienta-se pelos sinais de deterioração da vitalidade fetal. Os autores em questão optam pela resolução em idade gestacional abaixo de 28 semanas em casos de diástole ausente ou reversa do ducto venoso. Acima de 28 semanas os autores citados relatam resolução quando DR persistente de artéria umbilical, IPV de ducto venoso acima de dois desvio-padrões, alteração na CTG e PBF < 6.

Nesses casos, a decisão da resolução da gestação constitui um desafio.

No presente estudo, nos casos de fluxo diastólico intermitente, DZ e DR entre 26 e 34 semanas, são indicados controle rigoroso e diário da vitalidade fetal, determinando a resolução da gestação frente aos achados de IPV do ducto venoso > 1,0, alteração na CTG e PBF < 6. A avaliação diária dos casos permitiu a percepção de mudanças sutis na vitalidade dos fetos e a possibilidade de intensificação da vigilância em casos de mudança de padrão de dopplervelocimetria ou vitalidade fetal.

Durante a realização deste estudo, as pacientes MCDA com RCF eram acompanhadas na Clínica Obstétrica do HCFMUSP por equipe composta de assistentes do Setor de Gestações Múltiplas, Setor de Vitalidade e assistentes responsáveis pela evolução dos casos nos finais de semana. Os casos eram repassados e discutidos com a equipe de plantão, e, na maioria dos dias, estavam presentes membros dos setores de gestações múltiplas e da vitalidade. As avaliações de vitalidade das gestações MCDA podiam demorar entre 60 a 120 minutos, dependendo das particularidades do caso, o que demandava motivação e empenho da equipe na estruturação do atendimento. Descrevendo esse padrão de atendimento, procuro demonstrar a dificuldade de acompanhamento de casos dessa natureza, em que não há disponibilidade de tempo, equipe médica e comunicação da equipe na definição da conduta e resolução da gestação. Esta observação corrobora o padrão de acompanhamento proposto por Gratacos et al., 2012. Conforme os autores, a avaliação de gestações MCDA não complicadas deve ser realizada desde o 1º trimestre quinzenalmente, por equipe especializada no atendimento das principais patologias da monocorionicidade.

6.5 PLACENTA E RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO FETAL SELETIVA E NÃO SELETIVA

A placenta em gestações MCDA tem um arranjo único e com adaptações imprevisíveis no transcorrer da gestação. Excluindo os casos de STFF (que não são o objeto deste estudo), as placentas nas gestações com RCFS apresentam características especiais. Fick et al. (2006), em estudo sobre discordância de peso entre os fetos de gestação MCDA (com e sem STFF), descrevem diferença na divisão do território placentário. Posteriormente, Lewi et al. (2007) (excluindo os casos de STFF), demonstram que casos com discordância de peso entre os fetos de uma gestação MCDA apresentam além da divisão desigual da placenta, mecanismos de anastomoses vasculares distintos. Os mesmos autores interrogam a presença de mecanismos compensatórios (anastomoses A-A e maior diâmetro dessas anastomoses) em gestações com discordância de peso entre os fetos. O mesmo grupo de pesquisadores refere que casos com discordância precoce de crescimento entre os fetos têm maior discrepância na divisão placentária e maior diâmetro de anastomoses A-A, quando comparados a casos de discordância de peso de início nos II e III trimestres.

Em 2012, Gao et al em estudo com população mista de gestações MCDA e DCDA procuram comparar gestações de RCFS e RCFNS. Neste estudo, os autores observam que as gestações MCDA são fatores de risco

para RCF, em geral. Desta forma, procurou-se avaliar a morbidade em gestações com RCFS e RCFNS especificamente em MCDA.

No início observou-se uma frequência maior de dopplervelocimetria anormal (fluxo diastólico intermitente, DZ e DR) nos casos de RCFS e dopplervelocimetria normal nos casos de RCFNS. Desta forma, também observou-se maior frequência de intubação orotraqueal, ventilação mecânica e tempo de jejum nos casos de RCFS. A impressão é que os casos de RCFS estejam associados a quadros mais precoces de divisão placentária com a mediação dos mecanismos de anastomoses vasculares, enquanto os casos de RCFNS estejam relacionados a quadros de insuficiência placentária global, tornando a apresentação da RCFS mais grave no período gestacional e com pior morbidade neonatal. No presente estudo, não se obteve diferença estatística significativa em relação à mortalidade global (OIU e óbito neonatal); entretanto, observou-se uma tendência de maior mortalidade nos casos de RCFS, sobretudo os acometidos com DR em artéria umbilical. Interrogo se uma avaliação com casuística maior auxiliaria na elucidação desta questão.

Talvez esteja presente, desde o primeiro trimestre em gestações MCDA a base na angioestrutura da placenta de alterações como STFF e RCF. Gestações futuramente acometidas com RCFS podem apresentar inserção marginal ou velamentosa de placenta, com divisão insatisfatória precoce do leito placentário e casos de RCFNS com patologias de base materna que comprometam a placenta de ambos os fetos. Como saber qual será o sucesso desses mecanismos placentários compensatórios

(anastomoses A-A)? Pode-se imaginar que as gestações que evoluam até o 2º trimestre tenham sido melhor sucedidas na tarefa de compensar deficiências nesta divisão e que os casos de OIU anteriores a 26 semanas apresentassem formas tão graves de RCF e divisão desigual da placenta que não havia mecanismos de anastomoses capazes de sustentar tal gestação. É possível, então, que as gestações inseridas neste estudo tenham sido o resultado de uma melhor adaptação da placenta e casos de melhor evolução e prognóstico. Este aspecto é corroborado pela idade gestacional mais tardia de inclusão dos casos no estudo, em relação às séries de Gratacos et al. (2007; 2008), promovendo em nossa casuística a frequência de gestações com RCF mais tardias. Provavelmente, na análise futura dessas gestações, obteremos casuísticas com piores resultados, uma vez que com a divulgação da importância do acompanhamento precoce e seriado das gestações monócóricas, estes casos serão encaminhados mais precocemente aos centros de referência.

Um dos aspectos futuros deste trabalho será a inclusão de mais casos e de um acompanhamento clínico prolongado, pela inserção dos dados do Berçário Anexo à maternidade que acompanham a longo prazo os gêmeos aqui descritos. Reitero a fundamental interação com o Berçário Anexo à maternidade para acompanhamento da evolução dos recém-nascidos. Também seria significativa a inserção futura neste estudo da avaliação da angioestrutura placentária, a fim de correlacionar os achados clínicos com a patologia de base.

A contribuição deste estudo refere-se à avaliação da história natural da doença, sem a interferência de procedimentos fetais, realizada por um centro de referência único em Gestações Múltiplas e mantendo conduta uniforme. Também é significativa a descrição dos achados de dopplervelocimetria da artéria umbilical pormenorizados, além de sua contribuição quanto ao papel na morbidade perinatal dos casos de RCFS e RCFNS.

7 Conclusões

O presente estudo, a respeito de gestações gemelares monócóricas e diamnióticas com restrição de crescimento fetal, conclui que:

- 1 - a dopplervelocimetria anormal da artéria umbilical está associada à maior morbidade e mortalidade perinatais;
- 2 - os padrões de dopplervelocimetria da artéria umbilical diferiram significativamente entre si em relação à morbidade e mortalidade perinatais, com piores resultados na presença de fluxo diastólico reverso e
- 3 - a RCFS apresenta piores resultados de morbidade perinatal, quando comparada a RCFNS. Não foi observada diferença significativa entre os grupos quanto à mortalidade perinatal.

8 Anexos

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 07/04/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0092/10**, intitulado: "**AValiação LONGITUDINAL DA HEMODINÂMICA E DAS ATIVIDADES BIOFÍSICAS EM GESTAÇÕES GEMELARES MONOCORIÔNICAS** " apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Seizo Miyadahira**

Pesquisador (a) Executante: **Rita de Cássia Alam Machado**,

Co-pesquisador (es): **Maria de Lourdes Brizot, Adolfo Liao, Marcelo Zugaib**

CAPPesq, 08 de Abril de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

Anexo 2 – Aprovação da CAPPesq

FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na 166ª reunião no dia 24 de novembro de 2009, **ANALISOU e APROVOU** o protocolo de pesquisa intitulado: **"AVALIAÇÃO LONGITUDINAL DA HEMODINÂMICA E DAS ATIVIDADES BIOFÍSICAS FETAIS EM GESTAÇÕES GEMELARES MONOCORIÔNICAS"**, dos seguintes pesquisadores: Seizo Miyadahira, Rita de Cássia Alam Machado, Maria de Lourdes Brizot, Adolfo Liao e Marcelo Zugaib, devendo ser encaminhado ao presidente da Comissão de Ética CAPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

São Paulo, 30 de novembro de 2009.

Profa. Dra. ANGELA MAGGIO DA FONSECA
Presidente do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

Prof. Dr. SEIZO MIYADAHIRA
Secretário do Comitê de Ética do DOG-FMUSP

**APROVADO PELO CONSELHO
DO DOG EM 09/12/2009**

PROF. DR. EDMUND CHADA BARACAT
Chefe do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Anexo 3 - Protocolo de atendimento ultrassonográfico do Setor de Gestações Múltiplas do HCFMUSP

Exame ultrassonográfico entre 6 – 9 semanas:

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

Exame ultrassonográfico entre 11 –14 semanas:

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

Exame ultrassonográfico morfológico com 18 semanas

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

Anexo 4 – Protocolo de coleta de dados das gestações gemelares monocoriônicas com restrição de crescimento fetal

Nome: _____

Idade: _____. Data de nascimento: __/__/__.

Registro HC: _____

G ____ P ____ A ____.

Doenças prévias _____

Pré-natal: () Clínica Obstétrica () outro serviço

DUM ____/____/____.

Avaliação ultrassonográfica inicial:

() Clínica Obstétrica

Data: _____

IG: _____

Obs: _____

() outro serviço

Data: _____

IG: _____

Obs: _____

Morfologia fetal: _____

OIU () sim () não IG _____

Anatomopatológico da placenta: ()sim ()não

Acompanhamento da vitalidade e padrão de crescimento fetais:

	<u> </u> / <u> </u> / <u> </u> IG	<u> </u> / <u> </u> / <u> </u> IG	<u> </u> / <u> </u> / <u> </u> IG
UMB IP			
A/B			
ACM IP			
CTG			
PBF			
Peso estimado			
Percentil de peso			
Maior bolsão			

Padrão de dopplervelocimetria de artéria umbilical:

Normal ()

IP aumentada ()

DZ ()

DR ()

Intermitente ()

Anexo 5 – Protocolo de coleta dos dados de morbidade e mortalidade neonatais

Nome da mãe: _____

Feto 1 () Feto 2 ()

Registro RN _____

Data de nascimento: _____

IG do parto: _____

Peso	
APGAR	
Perímetro cefálico	
Comprimento	

	SIM	NÃO
Intubação		
Ventilação mecânica		
UTI neonatal		

Tempo de UTI neonatal	
Tempo de jejum	
Tempo de nutrição enteral	

Infecção: SIM () NÃO ()

Insuficiência cardíaca: SIM () NÃO ()

Insuficiência renal: SIM () NÃO ()

Hemorragia Intracraniana: SIM () NÃO ()

USG crânio: SIM () NÃO ()

USG abdome: SIM () NÃO ()

Ecocardiografia: SIM () NÃO ()

Distúrbios hematológicos: SIM () NÃO ()

Óbito neonatal: SIM () NÃO ()

Anexo 6 – e-mail de submissão do artigo científico

20/12/12

Fetal Diagnosis and Therapy Submission Received - rita.alam@ig.com.br - E-mail de IG Mail

DESTAQUES IG Pato é eleito o jogador pior da Itália rita.alam@ig.com.br

E-mail 1 de 3,151

ESCREVER Fetal Diagnosis and Therapy Submission Received Entrada x 2 pessoas

Entrada (223)
Importante
Enviados
Rascunhos (27)
Spam (527)
Migrado
Mais

fdt@karger.com
para mim

22:23 (7 minutos atrás) ★

fdt

fdt@karger

Inglês português Traduzir mensagem Desativar para: Inglês

Dear Dr. Rita de Cassia Alam Machado:

Thank you for submitting your manuscript entitled "Selective and non-selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancy" to "Fetal Diagnosis and Therapy"; the submission number is: 5516. Your submission will now be checked by the editorial office, and you will receive a confirmation mail from the editorial office soon. This step will also activate your personal user-id and password, enabling you to login to the system to check the status of your manuscript.

If you have any queries please send an email to: fdt@karger.com.

With kind regards,

Editorial Office

fdt@karger.com
para mim

22:23 (6 minutos atrás) ★

Inglês português Traduzir mensagem Desativar para: Inglês

Anexo 7 - Artigo submetido à revista Fetal Diagnosis and Therapy

Selective and non-selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancy

Rita de Cássia Alam Machado, MD*

Maria de Lourdes Brizot, MD, PhD*

Seizo Miyadahira, MD, PhD*

Rossana Pulcineli Viera Francisco, MD, PhD*

Vera Lúcia Jornada Krebs, MD, PhD**

Marcelo Zugaib, MD, PhD*

*Department of Obstetrics, Clinics Hospital, São Paulo University Medical School, Brazil

**Department of Pediatrics, Clinics Hospital, São Paulo University Medical School, Brazil

Address for correspondence:

Dr Maria de Lourdes Brizot

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

Hospital das Clínicas

Instituto Central, 10º andar, cj. 10037

Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 255

Sao Paulo, SP, Brazil

CEP: 05403 000

Phone: ++55 11 2661 6209

Fax: ++55 11 2661 6445

e-mail: mlbrizot@uol.com.br

Abstract

Objective: To evaluate neonatal morbidity and mortality in monochorionic diamniotic (MCDA) twin pregnancies complicated by selective intrauterine growth restriction (sIUGR) and non-selective intrauterine growth restriction (nsIUGR). **Methods:** Neonatal morbidity parameters and mortality were analyzed in 34 twins with IUGR ($< 10^{\text{th}}$ percentile on twins growth charts): 18 with sIUGR and 16 with nsIUGR. Cases of twin-to-twin transfusion syndrome and fetal malformation were not included in the study. **Results:** The MCDA twin pregnancies with sIUGR had a higher rate of orotracheal intubation ($p=0.001$) and mechanical ventilation ($p=0.0006$), as well as longer than average fasting time ($p=0.014$), than those in which the fetuses had nsIUGR. A higher incidence was also observed of types II and III umbilical artery Doppler velocimetry patterns in the sIUGR cases ($p=0.002$). There was no significant difference between the two groups as to mortality during pregnancy and the neonatal period ($p=0.09$). **Conclusion:** In MCDA twin pregnancies, sIUGR presents more severe umbilical artery Doppler velocimetry abnormalities and worse morbidity than nsIUGR.

Key words: monochorionic twin, selective intrauterine growth restriction, non-selective intrauterine growth restriction, Doppler, neonatal morbidity.

Introduction

Selective intrauterine growth-restriction (sIUGR) affects 12%-15% of monochorionic pregnancies (1). The monochorionic placenta structure accounts for most of the morbidity associated with these pregnancies. A greater incidence of marginal or velamentous umbilical cord insertion, unequal sharing of the placental bed, unbalanced arterio-venous anastomoses, and the attempt at compensatory mechanisms for arterio-venous anastomoses make each monochorionic placenta an individual and atypical arrangement (2,3).

Gratacos et al, in 2004 (4), initiated a series of studies demonstrating the increase in neonatal morbidity in sIUGR in monochorionic and diamniotic (MCDA) pregnancies associated with abnormalities in Doppler velocimetry. In 2007, Gratacos et al (5), comparing groups of sIUGR-affected MCDA pregnancies with different umbilical artery Doppler velocimetry patterns (normal Doppler, persistent absent or reversed end diastolic velocity flow, intermittent absent or reversed end diastolic velocity flow), reported, in the group with the latter pattern, a higher rate of intrauterine death (IUD) in the smaller fetus and of brain lesions in the larger fetus.

Intrauterine growth restriction (IUGR) in monochorionic pregnancies may affect one (selective IUGR, sIUGR) or both fetuses (non-selective IUGR, nsIUGR). However, when affecting both fetuses, IUGR morbidity, as compared with sIUGR morbidity in MCDA pregnancies, remains unknown (6).

Gao et al, 2012 (7), evaluated neonatal morbidity in 7 pregnancies with IUGR in both fetuses and 71 cases of sIUGR; the control group consisted of 217 cases without IUGR. In their study, conducted with a mixed sample of mono- and dichorionic twin pregnancies, monochorionicity turned out to be a higher risk factor for IUGR, especially sIUGR ($p < 0.001$). The groups associated with IUGR had a higher incidence of intrauterine death (IUD) and neonatal death (ND) ($p < 0.001$).

However, there are no studies in the literature specifically comparing sIUGR with nsIUGR in MCDA pregnancies.

The aim of the current study was to evaluate prenatal evolution as well as perinatal morbidity and mortality in MCDA twin pregnancies complicated by sIUGR in contrast with nsIUGR.

Materials and Methods

This was a retrospective cohort study involving 34 monochorionic diamniotic fetuses with IUGR (< 10th percentile, according to the Alexander et al, 1998, growth chart (8)). We included cases which were followed up in our Twin Clinic and delivered in our hospital between 2004 and 2010. The study was approved by the Hospital Ethics Committee (0092/10).

Cases with twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) (n = 43), fetal malformation (n= 36), as well as three cases of sIUGR and IUD prior to 26 weeks that did not deliver in our institution and chorionicity not determined, were excluded from the study.

The sIUGR group was made up of 18 pregnancies in which only one fetus was restricted (n=18). The nsIUGR group was composed of 8 pregnancies in which both fetuses were restricted (n=16).

In our twin clinic, management of monochorionic twin pregnancies includes serial evaluations of fetal biometry, Doppler velocimetry, and biophysical profile, as well as monitoring of TTTS signs and amniotic fluid volume.

Ultrasound examination was performed transabdominally using a 3.5-5.0 MHz curvilinear-array transducer (Envisor – Phillips; Voluson Expert- GE). Fetal weight was estimated using the four-parameter formula (head and abdominal circumferences, biparietal diameter, and femur length) described by Hadlock et al., 1985 (9). Gestational age was estimated based on the date of the last menstrual period and on first-trimester or two consecutive second-trimester ultrasound scans. Selective IUGR was defined as estimated fetal weight below the 10th percentile in one twin according to a nomogram for twins (8).

Oligohydramnios was defined as the deepest vertical pocket (DVP) of 2 cm or less and polyhydramnios as the DVP of 8 cm or greater prior to 20 weeks and 10 cm or greater after 20 weeks (10). The TTTS was diagnosed according to the sonographic criteria for oligohydramnios in the donor twin and polyhydramnios in the recipient twin and to the presence of discordant bladders, with a distended bladder in the recipient and a non-visible bladder in the donor during most of the examination (11). Chorionicity was determined by first-trimester ultrasound examination and/or pathoanatomical examination in all cases.

Doppler examination of the umbilical artery (UA) was performed in a free loop of the umbilical cord near the respective fetus. Whenever the UA was altered, evaluation was

performed in three other areas of the umbilical cord. Abnormal UA Doppler was classified according to the characteristics of diastolic flow (5): type I (positive with increased pulsatility index, PI); type II (persistent absent or reversed end diastolic velocity flow, AREDF), and type III (intermittent absent or reversed end diastolic velocity flow, iAREDF).

Cases with IUGR but normal UA Doppler were followed every two weeks. Cases with abnormal Doppler and gestational age below 26 weeks were examined weekly. In our nursery, viability is considered after 26 weeks of gestation; therefore, cases with type I Doppler were monitored weekly and cases with type II or III were admitted to the hospital and monitored daily with Doppler velocimetry of UA, middle cerebral artery, and ductus venosus in combination with the biophysical profile and fetal heart rate measurements. All cases were managed expectantly as they were not subjected to laser therapy or selective feticide.

Delivery indication due to fetal deterioration was considered before 28 weeks when there was AREDF in the ductus venosus; after 28 weeks if any of the following parameters were present: ductus venosus PI persistently above 1.0 (12), persistently abnormal fetal heart rate traces, and maintenance of abnormal biophysical profile (< 6) in evaluations 6 hours apart. Cases with AREDF or iAREDF not presenting fetal deterioration were delivered at 34 weeks of gestation. For type I, in accordance with our protocol for monochorionic twin pregnancy, delivery was scheduled at 36 weeks or earlier if fetal deterioration was observed.

Indicated preterm delivery was carried out based on either maternal or fetal conditions. Prophylactic antenatal corticosteroids (2 intramuscular doses of betamethasone, 24 hours apart) were administered only if preterm delivery (< 34 weeks) was anticipated. All cases were delivered in our institution and the neonates were kept in the nursery adjacent to the maternity ward. The placentas underwent pathoanatomical examination; however, perfusion studies of the vascular shunts were not performed.

Major perinatal outcomes of the siblings of each group were compared. Outcome variables related to neonatal morbidity were gestational age at hospital admittance, gestational age at birth, birth weight, five-minute Apgar score < 7 , length of hospital stay, length of stay in neonatal intensive care unit (ICU), fasting time, orotracheal intubation, mechanical ventilation, and the presence of respiratory diseases (hyaline membrane, iatrogenic pneumothorax, emphysema, pulmonary hypertension, wet lung syndrome, pneumonia and/or

bronchopulmonary dysplasia), infectious diseases (pneumonia, sepsis), neurological disorders (Intraventricular hemorrhage, IVH; periventricular leukomalacia, PVL; multicystic leukencephalomalacia), and blood disorders (anemia, neutropenia, polycythemia).

Also described were perinatal outcome, hospital discharge, intra-uterine death, and nursery death.

The chi-square test or the Fisher exact test was used to test the homogeneity of the groups in terms of proportions. Mean differences between the two groups were compared with the Student *t* test or the Mann-Whitney test. The level of significance was set at 5% for all tests.

Results

Eighteen twins with sIUGR and 16 with nsIUGR were analyzed with respect to neonatal morbidity and mortality.

Mean maternal age was lower in the sIUGR group ($p < 0.001$). Otherwise, groups did not differ from each other: parity, number of previous miscarriages, gestational diabetes mellitus, chronic hypertension, and preeclampsia were statistically the same (table 1).

Table 2 displays the neonatal morbidity and mortality data. It can be seen that mean gestational age at hospital admittance for control of fetal surveillance was lower in the sIUGR group ($p = 0.024$) and that there were more incidences of fasting in the nursery ($p = 0.014$), orotracheal intubation ($p = 0.001$), and use of mechanical ventilation ($p = 0.0006$) among the newborns with sIUGR. Mean gestational age at delivery, mean birth weight, total length of nursery stay, and neonatal ICU duration were not significantly different between the groups.

Three restricted fetuses (2 with sIUGR and 1 with nsIUGR) progressed to IUDs; all had REDF in the umbilical artery (type II). One fetal death occurred at 26 weeks of gestation with ductus venosus PI equaling 1.44 at the last evaluation. The fetus was receiving corticotherapy for lung maturation; the non-restricted twin was also dead. Another fetus died at 28 weeks of gestation; the ductus venosus PI (0.82) and biophysical profile parameters were normal 24 hours prior to death. The co-twin was delivered at 32 weeks of gestation (nsIUGR). In the third case, fetal death was diagnosed at 32 weeks of gestation, and, as in the previous case, the ductus venosus PI (0.85) and biophysical profile parameters were normal 24 hours prior to death; delivery of the co-twin was performed soon after detection of the fetal death of the restricted one.

Table 2 shows the distribution of IUD and ND in the two groups ($p = 0.092$).

Table 3 shows the distribution of Doppler velocimetry patterns in the sIUGR and nsIUGR groups. Type I UA Doppler velocimetry was more frequent in the former group, whereas type II and type III UA Doppler velocimetry occurred more often in the latter group.

Discussion:

Although the two study groups were no different as regards gestational age at delivery and birth weight, the MCDA pregnancies complicated by sIUGR had a higher incidence of neonatal

morbidity than the nsIUGR group. Selective IUGR was associated with postnatal need for intubation and mechanical ventilation and longer fasting time during nursery stay than that of the nsIUGR group.

The report by Gratacos et al, 2004, 2007, and 2008 (4,5,13), on UA Doppler velocimetry patterns in MCDA pregnancies with sIUGR made us question whether there were any differences between the sIUGR and nsIUGR groups. Gratacos et al, 2007 (5), classify the Doppler velocimetry patterns in MCDA pregnancies with sIUGR and associate intermittent umbilical artery flow pattern (type III) with artery-artery anastomoses greater in number and diameter.

In our study, type II and type III UA Doppler flow patterns were more frequently present in sIUGR twins than in nsIUGR twins. On the other hand, type I UA pattern was more often seen in nsIUGR twins than in sIUGR twins. Our findings have led us to question whether sIUGR and nsIUGR evolve from different sources in the angiostructure of the placenta. The former is related to vascular communication, as described in previous studies (3,5,14,15), and the latter, to placental insufficiency. We wonder if older maternal age in the nsIUGR-related cases is a predictor of chronic complications and placental insufficiency. The non-assessment of placental vascularization in our study, however, prevents the clarification of this point.

All of the 3 IUD cases (2 cases of sIUGR and 1 case of nsIUGR) reported herein were associated with UA Doppler velocimetry type II (REDF). Our data agree with those of Ishi et al, 2011 (16), who reported a higher risk for IUD and ND in IUGR cases with persistent AREDF. No difference was found between the study groups in relation to IUD or ND. However, our findings suggest a tendency towards higher mortality in the sIUGR group: a total of 8 cases of IUD and ND (44.4%) as against the 2 cases in the nsIUGR group (12.5%). A larger number of cases may be necessary to evaluate with greater certainty the seemingly discrepant mortality rates of the two groups.

Still in agreement with Ishi et al, 2011 (16), who observed a higher risk of IUD and ND in IUGR cases below the 3rd percentile on the normal curve for single pregnancies, we opted, in the present study, for a growth curve which was specific for twin pregnancies in order to single out the most severe cases (8).

It was thus possible to observe, in the sIUGR group, a higher rate of neonatal morbidity and of severe UA Doppler velocimetry patterns, perhaps due to the greater seriousness of placental dysfunction as characterized by UA Doppler velocimetry (AREDF and iAREDF pattern – types II and III according to categorization by Gratacos et al, 2007 (5)). Therefore, sIUGR points to the need for greater vigilance with respect to fetal wellbeing control given the risk of neonatal complications and IUD in such cases.

Our service center is a tertiary center of excellence, where the patients are referred to us after evaluation at basic health centers. We question whether the IUGR cases with no dramatic developments, such as TTTS, were belated referrals, and thus included in our protocols at more advanced gestational ages. The more severe cases possibly had fatal outcomes earlier or at the time of referral. Hence, the severity of the sIUGR cases was less than that of previous studies, in which the inclusion criterion was less than 26 weeks of gestation. This explains the older gestational age at delivery in our group of selective restriction (33.36 weeks) compared with that of the other studies (32 weeks), which adopted a more conservative approach (16). This populational feature led us to opt for hospitalization for fetal surveillance control at 26 weeks or more in sIUGR cases. Gestational age for hospitalization in nsIUGR cases was more advanced. A possible reason is the association of these cases, which are of more insidious presentation, with less serious placental dysfunction cases. Again, this explains the delay in referring such cases to a tertiary center.

This retrospective study used the classification into three different types of Gratacos et al, 2007 (5), possibly introducing a few biases in the study, since type III was not used prior to 2009. However, the biases would be present in both study groups.

Our cases were treated without resort to laser therapy or selective feticide. Therefore, what is reported herein is the natural evolution of the cases.

There are no studies comparing neonatal evolution in cases of sIUGR and nsIUGR in MCDA pregnancies. Gao et al, 2012 (7), when evaluating IUGR in mono- and dichorionic pregnancies, observed that monochorionicity was a risk factor for IUGR. In the present study, we found that MCDA twin pregnancies with sIUGR had a higher incidence of severe UA Doppler velocimetry abnormalities leading up to a worse prognosis for neonates when compared to MCDA twin pregnancies with nsIUGR.

REFERENCES

- 1 Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacós E, Witters I, Timmerman D, Deprest J: Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:177-194.
- 2 Machin GA: Vascular anatomy of monochorionic twin placentas; In Blickstein I, Keith LG (ed): *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome*. 2nd ed. Andover, Thomson Publishing Services, 2005, pp 193-200.
- 3 Lopriore E, Pasman SA, Klumper FJ, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes: Placental characteristics in growth-discordant monochorionic twins: a matched case-control study. *Placenta* 2012;33:171-174.
- 4 Gratacos E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higuera T, Deprest J, Cabero L: Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:456-460.
- 5 Gratacos E, Lewi L, Munoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J: A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:28-34.
- 6 Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacos E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Méd* 2010;15:342-348.
- 7 Gao Y, Zhiming He, YanminLuo, Sun H, Huang L, Li M, Zhou Y, Chen B, Fang Q: Selective and non-selective intrauterine growth restriction in twin pregnancies:high risk factors and perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:973-978.

-
- 8 Alexander GR, Michael K, Martin J, Papiernick E: What are the fetal growth patterns of singletons, twins and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:115-125.
 - 9 Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK: Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements – A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:333-337.
 - 10 Senat M, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion Syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-144.
 - 11 Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550-555.
 - 12 Francisco RPV, Miyadahira S, Zugaib M: Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;107:1042-1047.
 - 13 Gratacós E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Depres J: Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early and late-onset discordant twin. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:511e1-511e7.
 - 14 Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecker K, Dymarkowski S, Gratacós E, Lewi P, Depres J: Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:587e1-587e8.
 - 15 Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Mieghem TV, Doné E, Cannie M, Gratacós E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Depres J: Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early and late-onset discordant twin. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:511e1-511e7.

- 16 Ishi K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago M, Takahashi Y, Sumie M, Nakata M, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y: Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:22-26.

Table 1. Characteristics of the study population. sIUGR = selective intrauterine growth restriction; nsIUGR = non-select intrauterine growth restriction.

	sIUGR (n = 18)	nsIUGR (n =16)	p value
Male (n, %)	11 (61.1)	12 (75.0)	0.387*
Parity (mean, SD)	0.33 ± 1.50	1.50 ± 2.78	0.429**
Miscarriages (mean, SD)	0.39 ± 0.78	0.13 ± 0.35	0.531**
Maternal age (mean, SD)	25.83 ± 6.97	35.00 ± 7.07	0.001***
Gestational diabetes (n, %)	2 (11.1)	2 (12.5)	1.000****
Chronic hypertension (n, %)	5 (27.8)	4 (25.0)	1.000****
Preeclampsia (n, %)	7 (38.9)	6 (37.5)	0.933*

* Chi-square test

** Parametric Mann-Whitney test

*** Student *t* test

**** Fisher exact test

Table 2 – Neonatal morbidity parameters and mortality in selective and non-selective intrauterine growth restriction (sIUGR; nsIUGR). GA: gestational age; ICU: intensive care unit.

	sIUGR (n = 18)	nsIUGR (n =16)	p value
GA at hospitalization (weeks, mean, SD)	29.8 (2.8)	31.4 (2.1)	0.024*
GA at delivery (weeks, mean, SD)	33.4 (1.6)	33.4 (1.6)	0.953*
Birth weight (g, mean, SD)	1093.4 (341.3)	1274.7 (264.7)	0.111**
Length of stay (days, mean, SD)	35.2 (10.2)	45.4 (34.8)	0.707*
Neonatal ICU stay (days, mean, SD)	14.7 (16.0)	21.9 (19.4)	0.271*
Fasting Time (days, mean, SD)	3.0 (6.9)	7.5 (7.8)	0.014*
Apgar < 7 – 5th minute (n, %)	2 (12.5)	1 (6.6)	1.000***
Orotracheal intubation (n, %)	10 (62.5)	1 (6.6)	0.001****
Mechanical ventilation (n, %)	12 (75.0)	2 (13.3)	0.0006****
Neonatal ICU (n, %)	13 (81.2)	9 (60.0)	0.252***
Infection (n, %)	10 (62.5)	7 (46.6)	0.376****
Intraventricular hemorrhage (n, %)	3 (18.7)	5 (33.3)	0.433***
Blood disorders (n, %)	12 (75.0)	9 (60.0)	0.457***
Respiratory disease (n, %)	14 (87.5)	8 (53.3)	0.092***
Outcome			0.092***
Intrauterine fetal death	2 (11.1)	1 (6.2)	
Neonatal death	6 (33.3)	1 (6.2)	

* Parametric Mann-Whitney test

** Student *t* test

*** Fisher exact test

**** Chi-square test

Table 3 – Distribution of umbilical artery Doppler classification (5) in selective and non selective intrauterine growth restriction (sIUGR; nsIUGR)

Doppler classification	sIUGR		nsIUGR		p value
	n	%	n	%	
Type I	2	11.1	11	68.8	0.002
Type II	11	61.1	4	25.0	
Type III	5	27.8	1	6.2	
Total	18	100	16	100	

Fisher exact test

9 Referências

Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96(2):98-102.

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

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

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

Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinatal Med.* 1990;18(3): 165-72.

Assunção RA, Liao AW, Brizot ML, Krebs VL, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56:447-51.

Blickstein I. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. In Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005. p594-600.

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

Chang Y, Chang S, Chao A, Lien R, Cheng P, Chueh H. Low rate of cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Twin Res Hum Genet.* 2009;13:109-14.

Francisco RPV, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;107:1042-8.

Fick A, Feldstein VA, Norton ME, Fyr CW, Caughey AB, Machin GA. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:178-83.

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

Gao Y, He Z, Luo Y, Sun H, Huang L, Li M, Zhou Y, Chen B, Fang Q. Selective and non-selective intrauterine growth restriction in twin pregnancies: high risk factors and perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:973-8.

Gratacos E, Antolin E, Lewi L, Martinez M, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Enriques G, Cabero L, Deprest J. Monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic flow (Type III): feasibility and perinatal outcome of fetoscopic placental laser coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:669-75.

Gratacos E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enriquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Obstet Gynecol.* 2004a;24:159-63.

Gratacos E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higuera T, Deprest J, Cabero L. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004b; 23:456-60.

Gratacos E, Lewi L, Munoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:28-34.

Gratacos E, Ortiz JU, Martinez JM. A Systematic Approach to the Differential Diagnosis and Management of the Complications of Monochorionic Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32:145-55.

Habli H, Bombrys A, Lewis D, Lim F, Polzin W, Maxwell R, Crombleholme TM. Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single center experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201:e1-e7.

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

Hamilton EF, Platt RW, Morin L, Usher R, Kramer M. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179:682-5.

Ishi K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago M, Takahashi Y, Sumie M, Nakata M, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37:22-6.

Ishi K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii H, Sumie M, Nakata M. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther*. 2009;26:157-61.

Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecker K, Dymarkowski S, Gratacós E, Lewi P, Depres J. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:587.e1-e8.

Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Mieghem TV, Doné E, Cannie M, Gratacós E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Depres J. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early and late-onset discordant twin. *Am J Obstet Gynecol*. 2008a;199:511e1-e7.

Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done E, Boes AS, Hecher K, Gratacos E, Lewi P, Deprest. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008b;199:514-8.

Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacós E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15:177-94.

Liao AW, Brizot ML, Kang HJ, Assunção RA, Zugaib M. Longitudinal reference ranges for fetal ultrasound biometry in twin pregnancies. *Clinics*. 2012;67:451-5.

Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part 1. Causes, classification and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998;92:1044-55.

Lopriore E, Pasman SA, Klumper FJ, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes. Placental characteristics in growth-discordant monochorionic twins: a matched case-control study. *Placenta.* 2012;33:171-4.

Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FPHA. Residual anastomoses twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic laser surgery: localization, size and consequences. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:66e1-e4.

Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FPHA, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn.* 2010;30:251-5.

Lopriore E, Slaghekke F, Vandenbussche F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D. Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and/or birthweight discordance. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:628.e1-628.e5.

Machado RCA, Brizot ML, Liao AW, Krebs VL, Zugaib M. Early neonatal morbidity and mortality in growth-discordant twins. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(2):167-71.

Machin GA. Vascular anatomy of monochorionic twin placentas. In Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005. p.193-200.

Manning FA. The fetal biophysical profile score: current status. *Obstet Gynecol Clin North Amer.* 1990;17:147.

Manso P, Vaz A, Taborda A, Silva IS. Corionidade e complicações perinatais na gravidez gemelar, casuística de 10 anos. *Acta Méd Port.* 2011;24:695-8.

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

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

Nakai Y, Ishiko O, Nishio J, Suzuki S, Mine M, Imanaka M, Ogita S. Cyclic changes in the umbilical arterial flow in monochorionic, diamniotic twin pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;101:135-8.

Paepe ME, Shapiro S, Young L, Luks FI. Placental characteristics of selective birth weight discordance in diamniotic-monochorionic twin gestations. *Placenta.* 2010;31:380-6.

Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19:550-5.

Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:796-803.

Russel Z, Quintero RA, Kontopoulos EV. Intrauterine growth restriction in monochorionic twins. *Semin Fetal Neonatal Méd.* 2007;12:439-49.

Senat M, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion Syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:136-44.

Slaghekke F, Kist WJ, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FPHA, Lopriore E. Twin Anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27:181-90.

Taylor MJO, Fisk NM. Management of twin-twin transfusion syndrome. In Blickstein I, Keith LG. *Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome.* 2nd ed. Andover: Thomson Publishing Services; 2005. p. 552-70.

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

Wee LY, Taylor MJ, Vanderheyden T, Talbert D, Fish NM. Transmitted arterial-arterial anastomoses waveforms causing cyclically intermittent absent reversed end-diastolic umbilical artery flow in monochorionic twins. *Placenta.* 2003;24:772-8.

Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacos E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Méd.* 2010;15:342-8.

Zugaib M, Behle I. *Monitoração fetal eletrônica.* 1^a ed. São Paulo: Roca; 1981.