MARIANA YUMI MIYADAHIRA

**Diástole zero e/ou reversa na Dopplervelocimetria de
artérias umbilicais em gestações monocoriônicas
diamnióticas: resultados obstétricos e perinatais na
conduta expectante**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Miyadahira, Mariana Yumi

Diástole zero e/ou reversa na
dopplervelocimetria de artérias umbilicais em
gestações monocoriônicas diamnióticas : resultados
obstétricos e perinatais na conduta expectante /
Mariana Yumi Miyadahira. -- São Paulo, 2018.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Mortalidade perinatal 2.Morbidade
3.Gravidade de gêmeos 4.Restrição de crescimento
fetal 5.Restrição de crescimento seletiva
6.Dopplervelocimetria umbilical

USP/FM/DBD-025/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

A **Seizo e Ana Maria**, meus pais, a quem devo minha existência e por quem nutro amor e admiração espontâneos, sem finitude. A eles que desvelaram aos filhos os caminhos virtuosos por meio de atitudes, sendo modelos a se seguir, o que é deveras desafiador. Professores universitários e da vida, que me demonstraram que não há ofício mais gratificante do que o de “cuidar”. Por nitidamente terem dedicado as próprias vidas a nós, seus filhos, a minha gratidão é imortal, para sempre!

Ao **Bruno**, meu marido, companheiro e eterno amor, pela infindável paciência, por ser meu alicerce robusto e inabalável. Senhor da generosidade mais pura que já testemunhei, para mim e para a coletividade! Não poderia ter melhor cúmplice nessa nova jornada: a da maternidade.

À **Naomi**, nossa semente de esperança, que de antemão desperta sensações e sentimentos únicos e inéditos, a certeza de um amor ímpar.

Ao **Eduardo**, meu irmão, que me inspira e me molda, juntamente com nossos pais, desde que nasci. A ele que claramente anseia pela minha felicidade, vivenciando ao meu lado cada obstáculo e conquista, com participação fundamental em todas essas ocasiões.

À **Juliana**, minha cunhada, a irmã que sempre sonhei ter, pela parceria e cumplicidade, em todas as circunstâncias. A ela que me ensina diariamente o valor do altruísmo, a personificação do “bem”.

Ao **Eric**, meu sobrinho, por reavivar ininterruptamente a alegria e o amor em minha vida.

DEDICATÓRIA ESPECIAL

À Professora Doutora **Maria de Lourdes Brizot**, primeiramente por permitir a nossa convivência e aprendizado com a extrema lisura de caráter que possui. Portadora de inegáveis méritos, dedico a ela, pois notoriamente se empenha de maneira ininterrupta para o progresso da nossa Obstetrícia, contribuindo de forma colossal para esse fim. Agradeço imensamente por possibilitar, há tantos anos, nosso aprendizado constante, tanto técnico quanto de princípios e valores pessoais a serem seguidos. Em particular, por ter me orientado nesta pesquisa e dissertação com tamanha competência e real dedicação, meu agradecimento eterno.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor **Marcelo Zugaib**, pelo acolhimento na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), sendo o responsável pela grandiosidade dessa clínica. Por aprovar minha participação na pós-graduação.

À Professora Doutora **Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, pela receptividade na Clínica Obstétrica do HC-FMUSP. Pela genuína preocupação com cada integrante dessa Clínica Obstétrica e pela sensatez e sensibilidade singulares na condução da mesma. Pelo meu aceite na pós-graduação e valorosas sugestões na qualificação, sou permanentemente grata.

Ao Professor Doutor **Adolfo Wenjaw Liao**, por ter permitido férteis anos de convivência e aprendizados de valor inestimável. É um enorme privilégio aprender com alguém de tão eminente inteligência, intelectual e emocional. Agradeço pelas ricas recomendações na qualificação e pela honrosa participação na banca de defesa desta dissertação. Pelo carinho e respeito com que invariavelmente dedica a mim e a minha família, minha constante gratidão.

Ao Professor Doutor **Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, pela frutífera convivência e marcantes ensinamentos ao longo dos anos de medicina fetal e atualmente no ambulatório de gestações múltiplas. Pelos relevantes apontamentos na qualificação e pela ilustre presença na banca de defesa desta dissertação, agradeço sinceramente.

Ao Professor Doutor **Marco Antônio Borges Lopes**, pelos profícuos ensinamentos em medicina fetal e pela importante participação na banca de defesa desta dissertação.

Ao Doutor **Cleisson Fábio Andrioli Peralta**, com quem aprendo continuamente, pela demonstração de incessante entusiasmo com a ciência e a missão de realizar cirurgias fetais, executadas com notável maestria. Pelo auxílio e parceria na elaboração do artigo científico.

Aos demais Professores da medicina fetal: Professor Doutor **Victor Bunduki**, Professora Doutora **Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade**, Doutor **Antônio Gomes de Amorim Filho**, Doutora **Joelma Queiroz**, Professora Doutora **Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, Doutor **Fabício Camargo**, pelos proveitosos anos de intenso aprendizado que me proporcionaram, colaborando de maneira essencial para a minha formação.

A **Mitsuko Miyadahira**, minha querida tia, não somente pela correção do Português mas, mais relevante, por desempenhar papel especial na minha vida, zelando pela nossa família, com muito amor e doação.

Às **famílias Miura, Miyadahira, Yamauti e Arita**, pelo suporte e amor ilimitados que me proporcionam.

A Doutora **Tatiana Bernath Liao**, pela contribuição com a coleta de dados, pela amizade e apoio permanentes. Pelo carinho imutável que demonstra por mim, agradeço verdadeiramente.

A **Rita Alam Machado**, pela contribuição com a coleta de dados e pela convivência breve, porém proveitosa no ambulatório de gestações múltiplas.

Ao Doutor **Carlos Tadashi Yoshizaki**, pelo auxílio na coleta de dados, por ser um modelo para mim, pelas qualidades como ser humano e médico, sem mesmo ter conhecimento desse fato.

A **Lucinda Pereira**, pela solicitude e simpatia incessantes, pelas infinitas orientações em relação a pós-graduação. Agradeço pela paciência com que nos atende.

A **Agatha Rodrigues**, pela análise estatística realizada com elevada competência e empenho. Pela amizade que pudemos desenvolver nesse processo.

A **todos os assistentes e professores associados da faculdade**, que compõem a Clínica Obstétrica, pelas apreciáveis lições e convivência diárias. Pela minha aceitação no grupo, com notável estima.

Às Professoras Doutoras **Vera Lúcia Jornada Krebs e Valdenise Martins Laurindo Tuma Calil** e a secretária **Nayara Lucas**, da neonatologia, por tornarem possível a coleta de informações sobre os recém-nascidos.

À **equipe do ambulatório de ultrassonografia de gestações múltiplas**, atual e pregressa, com quem tenho ou tive a oportunidade de conviver: Sckarlet Ernandes Biancolin, Isabela Karine Rodrigues Agra, Carolina Fiuza, Laura Muzzi, Clarissa Nunes, Julianny Neri, Maria Claudia Afonso, Lilia Oliveira, Renata Assunção, pela união, amizade e aquisição de conhecimentos que me foram providas.

As importantes **amigas da medicina fetal do HC-FMUSP**, com quem criei laços resistentes: Mariana Azevedo Carvalho, Karen Hettfleisch, Carolina Freire, Janaína Negrão, Marisa Takeno, Marcela Xavier, Sandra Frankfurt, Ana Paula Alves, Amanda Amaral pela indispensável amizade e pelo compartilhamento de experiências de vida.

Aos **residentes, pós-graduandos e estagiários**, pela benéfica convivência diuturna. Pelo desejo de aprender que demonstram e assim, geram em nós o aprimoramento.

Aos indispensáveis **amigos da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP**: Mariane, Juliana, Lawrence, Gilmar, Rafaela, Cristiane, Veridiana, por tornarem mais leve a nossa rotina, pela amizade e apoio ininterruptos.

Aos fundamentais **amigos do Colégio Bandeirantes, da Escola Paulista de Medicina e do grupo escoteiro Caramuru**, pela amizade, amparo e amor imensuráveis.

Aos **funcionários administrativos, do setor de enfermagem, psicologia, fisioterapia, nutrição, assistência social**, pelo cuidado integral e harmônico às pacientes, com competência e afeto. Que tornam o trabalho e pesquisa médica factíveis.

Às **pacientes**, razões da existência deste estudo. Dignas de agradecimento especial, uma vez que possibilitam a evolução da medicina, beneficiando a todos.

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas
ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma
humana.”*

Carl Jung

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

Referências: adaptado 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 Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria 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 *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de siglas

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo Primário	8
2.2 Objetivos Secundários.....	8
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4. CASUÍSTICA E MÉTODO	23
4.1. Casuística	23
4.2. Método	24
4.2.1. Coleta de dados.....	24
4.2.2. Definições e rotina de acompanhamento das gestações gemelares	25
4.2.2.1. Idade gestacional	25
4.2.2.2. Corionicidade	26
4.2.2.3 Definição de Restrição de Crescimento Fetal Seletiva e Classificação de Gratacós	26
4.2.2.4. Avaliação da Dopplervelocimetria dos vasos fetais	28
4.2.2.5. Avaliação do Perfil Biofísico Fetal (PBF)	30
4.2.2.6 Acompanhamento das gestações monocoriônicas diamnióticas	30
4.2.3 Variáveis analisadas no estudo.....	34
4.2.3.1. Variáveis maternas	34
4.2.3.2. Variáveis ultrassonográficas, Dopplervelocimétricas e Perfil Biofísico Fetal	34
4.2.3.3. Variáveis obstétricas	35
4.2.3.4. Variáveis neonatais	35

4.2.4. Análise dos dados.....	36
4.2.4.1 Análise estatística.....	36
5. RESULTADOS	38
6. DISCUSSÃO.....	56
6.1. Aspectos gerais.....	56
6.2. Restrição de Crescimento Fetal Seletiva tipo II	59
6.3. Restrição de Crescimento Fetal Seletiva tipo III	63
6.4. Diástole Zero e/ou Reversa na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais na ausência de Restrição de Crescimento Fetal Seletiva	66
6.5. Comentários e implicações para a prática clínica	68
7. CONCLUSÕES.....	72
8. ANEXO	74
9. REFERÊNCIAS	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo I de Gratacós (positivo)	27
Figura 2 -	Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo II de Gratacós (persistentemente ausente).	27
Figura 3 -	Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo II de Gratacós (persistentemente reverso).	27
Figura 4 -	Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo III de Gratacós (presente e ausente, intermitente).	28
Figura 5 -	Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo III de Gratacós (presente, ausente e reverso, intermitente).	28
Figura 6 -	Fluxograma da rotina de acompanhamento das gestações monocoriônicas diamnióticas com padrão de Dopplervelocimetria do tipo II de Gratacós.	31
Figura 7 -	Fluxograma da rotina de acompanhamento das gestações monocoriônicas diamnióticas com padrão de Dopplervelocimetria do tipo III de Gratacós.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Estudos relativos à restrição de crescimento seletiva tipo II, sob conduta expectante.....	13
Tabela 2 -	Estudos relativos à restrição de crescimento seletiva tipo III, sob conduta expectante	16
Tabela 3 -	Características da população, de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).	39
Tabela 4 -	Características da gestação/ ultrassonografia de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).	40
Tabela 5 -	Resultados obstétricos das gestações monocoriônicas diamnióticas de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).....	42
Tabela 6 -	Morbidade e mortalidade perinatais de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).	46
Tabela 7 -	Morbidade e mortalidade perinatais de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs), relativas ao feto menor ou maior; HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).....	47
Tabela 8 -	Características das gestações monocoriônicas diamnióticas com diástole zero e/ou reversa na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais com desfecho de óbito fetal; HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).	50

Tabela 9 -	Características das gestações monocoriônicas diamnióticas com diástole zero e/ou reversa na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais com desfecho de óbito neonatal; HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).....	51
-------------------	---	----

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 -** Condição de nascimento nas gestações monocoriônicas diamnióticas de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).....44
- Gráfico 2 -** Condição de alta hospitalar dos recém-nascidos das gestações monocoriônicas diamnióticas de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).44
- Gráfico 3 -** Indicações de resolução das gestações monocoriônicas diamnióticas de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).....53
- Gráfico 4 -** Evolução dos casos individualmente, de acordo com os grupos: tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017).....54

LISTA DE SIGLAS

AAA	Anastomose artério-arterial
ACM	Artéria cerebral média
AU	Artérias umbilicais
CA	Circunferência abdominal
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CC	Circunferência cefálica
CF	Comprimento do fêmur
CTG	Cardiotocografia
DA	Diamniótica
DBP	Diâmetro Biparietal
DC	Dicoriônicas
DR	Diástole reversa
DUM	Data da última menstruação
DV	Ducto venoso
DZ	Diástole zero
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Hemorragia intraventricular
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IG	Idade gestacional
IP	Índice de pulsatilidade
IPV	Índice de pulsatilidade para veias
LAVP	<i>Laser</i> das anastomoses vasculares placentárias
LPV	Leucomalácia periventricular
MC	Monocoriônicas
MCDA	Monocoriônica diamniótica
OF	Óbito fetal
ONN	Óbito neonatal
OR	<i>Odds ratio</i>
PBF	Perfil Biofísico Fetal
PFE	Peso fetal estimado

PVS máx.	Pico de velocidade sistólica máxima
RCF	Restrição de crescimento fetal
RCFs	Restrição de crescimento fetal seletiva
RN	Recém-nascido
RNs	Recém-nascidos
STFF	Síndrome de transfusão feto-fetal
TP	Trabalho de parto
TPP	Trabalho de parto prematuro

LISTA DE ABREVIATURAS

et al.	e outros
vs.	<i>Versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

g	Gramas
<	Menor que
>	Maior que
≥	Maior ou igual a
Δt	Intervalo de tempo

RESUMO

Miyadahira MY. *Diástole zero e/ou reversa na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais em gestações monocoriônicas diamnióticas: resultados obstétricos e perinatais na conduta expectante* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

OBJETIVOS: Descrever os resultados obstétricos e perinatais em três grupos de gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas (MCDA) conduzidas de forma expectante: com diástole zero (DZ) e/ou reversa (DR) fixas na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais (AU) e restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs) (tipo II de Gratacós); com DZ e/ou DR intermitente e RCFs (tipo III de Gratacós) e com DZ e/ou DR intermitente sem RCFs (Sem RCFs). **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, realizado no período de abril de 2007 a abril de 2017. Foram incluídas todas as gestações MCDA no período com DZ e/ou DR no Doppler de AU com IG < 26 semanas e ausência de Síndrome de Transfusão feto-fetal (STFF) ou malformações fetais e das quais foi possível obtenção dos dados obstétricos, fetais e dos recém-nascidos (RNs) até a alta hospitalar. Todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Além disso, para as variáveis qualitativas foram calculadas as frequências absolutas e relativas. **RESULTADOS:** 33 pacientes preencheram os critérios de inclusão; 6 no tipo II, 22 no tipo III e 5 no grupo Sem RCFs. A mediana da IG do diagnóstico foi semelhante em todos os grupos. As discordâncias entre os pesos dos fetos e RNs foram maiores no tipo II. Quando a DZ e/ou DR eram intermitentes (tipo III e Sem RCFs), a latência entre o diagnóstico e o óbito fetal (OF) foi superior. Quanto aos resultados obstétricos, a IG mediana do parto foi de 29; 32,71 e 30,78 semanas nos tipos II, III e Sem RCFs, respectivamente, e as indicações foram, em sua maioria, por deterioração dos parâmetros ultrassonográficos ou biofísicos fetais. A taxa de OF foi maior no tipo II (33,3%), ocorreu em 20% no Sem RCFs e 11,36% no tipo III. Em relação aos dados perinatais gerais, o pior resultado ocorreu no tipo II, em que nenhuma paciente levou 2 RNs vivos para casa, sendo que isso sucedeu em 72,7% no tipo III e 60% no Sem RCFs. No que concerne à morbidade neonatal, o peso de nascimento foi menor no tipo II. Já, a HIV mostrou-se mais comum no tipo III (30,3%), porém, no tipo II, a ocorrência foi similar (28,57%), não acometeu nenhum RN no grupo Sem RCFs. **CONCLUSÃO:** A prematuridade foi preponderante. O acompanhamento da vitalidade dos fetos é de suma importância, uma vez que a piora de seus parâmetros indica a resolução da gestação em considerável parcela desses casos. O tipo II foi o que apresentou os desfechos perinatais mais desfavoráveis, além da maior discordância de peso entre os fetos e os RNs.

Descritores: mortalidade perinatal; morbidade; gravidez de gêmeos; restrição de crescimento fetal; restrição de crescimento seletiva; Dopplervelocimetria umbilical.

SUMMARY

Miyadahira MY. *Absent and/or reversed end-diastolic flow in the umbilical arteries Dopplervelocimetry of monochorionic diamniotic twin pregnancies: obstetric and perinatal outcomes of the expectant management* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

OBJECTIVES: To describe obstetric and perinatal outcomes in three groups of monochorionic diamniotic (MCDA) twin pregnancies under expectant management: with absent and/or reversed end-diastolic Doppler flow (AREDF) in the umbilical arteries (UA) and selective intrauterine growth restriction (sIUGR) (Gratacós' type II); with intermittent AREDF (iAREDF) and sIUGR (Gratacós' type III) and with iAREDF without sIUGR (Without sIUGR). **METHODS:** This was a retrospective study, from April 2007 to April 2017. All the MCDA twin pregnancies presenting AREDF or iAREDF in the UA at less than 26 weeks of gestational age (GA), without signs of Twin to Twin Transfusion Syndrome (TTTS) or fetal anomalies and of whom it was possible to obtain obstetrical data and information of the fetuses and neonates until hospital discharge were included. All the variables were descriptively analysed. Furthermore, absolute and relative frequencies were calculated for the qualitative variables. **RESULTS:** 33 patients were included; 6 in type II, 22 in type III and 5 in the group Without sIUGR. Median GA at diagnosis was similar among the groups. Fetal and neonate's weight discordances were greater in type II. The groups with iAREDF (type III and Without sIUGR) had the longest latency between diagnosis and intrauterine fetal demise (IUFD). Regarding obstetric outcome, median GA at delivery were 29, 32.71 and 30.78 weeks for type II, III and Without sIUGR respectively and sonographic and biophysical parameters deterioration was the main reason to indicate deliveries. IUFD was also more frequent in type II (33,3%), occurred in 20% of type III and 11,36% in the group Without sIUGR. As far as general perinatal outcome is concerned, type II had the worst result, in which no patient took 2 neonates home; it happened in 72.7% in type III and 60% in the group Without sIUGR. In relation to perinatal morbidity, type II neonates presented the lowest weight at birth. Type III and II had the highest, but similar proportions of intraventricular hemorrhage (30.3% and 28.57% respectively), it didn't happen in the group Without sIUGR, though. **CONCLUSION:** Prematurity was preponderant. It is of the highest importance to monitor fetal wellbeing, since the great majority of deliveries were indicated by the deterioration of its parameters. Type II sIUGR showed the most unfavorable perinatal outcome and additionally, the greatest fetal and neonatal weight discordances.

Descriptors: perinatal mortality; morbidity; pregnancy, twin; fetal growth restriction; selective growth restriction; umbilical Dopplervelocimetry

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, observou-se aumento da incidência de gestações gemelares, mundialmente ¹⁻⁷. No Brasil, segundo o DATASUS, o acréscimo foi de 34%, entre 1994 e 2015, e considerando apenas o Município de São Paulo, nesse mesmo período, foi de 61% ⁸.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), entre os anos de 2000 a 2005, do total de partos ocorridos, 3,4% corresponderam a gemelares ⁹. Ressalte-se que quase todas as possíveis complicações materno-fetais são mais incidentes nesse tipo de gestação ¹⁰⁻¹⁴.

Gestações gemelares monócóricas (MC) são responsáveis por uma notável proporção dessa alta morbimortalidade, principalmente devido ao risco de desequilíbrio hemodinâmico imposto pelas anastomoses vasculares entre os dois territórios da placenta única ¹⁵. Ao redor de 95- 99% das placentas das gestações monócóricas apresentam anastomoses vasculares em sua superfície, conectando as duas circulações, o que suscita o aparecimento de complicações como: síndrome de transfusão feto-fetal (STFF), sequência anemia-policitemia, perfusão arterial reversa, restrição de crescimento seletiva (RCFs) ¹⁶⁻¹⁸. De modo geral, 1 em cada 3 gestações gemelares MC pode ter complicações. A mortalidade perinatal é duas e quatro vezes maior que em gemelares dicóricas (DC) e únicas, respectivamente; morbidade neurológica

é quatro a cinco vezes maior que nas DC e 25 a 30 vezes maior que nas únicas ¹⁹.

Um dos principais sinais, que quando observado, contribui para o aumento dessas taxas de morbimortalidade é a Diástole Zero (DZ) ou Diástole Reversa (DR) nos sonogramas das artérias umbilicais (AU). A presença desses tipos de fluxo em gestações monocoriônicas diamnióticas (MCDA), de maneira persistente, está habitualmente relacionada a distribuição desigual de territórios placentários entre os fetos e a número e diâmetro reduzidos de anastomoses placentárias. Frequentemente, cursam com deterioração fetal antes de 30 semanas, evoluindo de maneira similar às gestações DC com discordância placentária importante, seguindo o curso de piora de parâmetros ultrassonográficos e biofísicos fetais das insuficiências placentárias ²⁰.

No entanto, a DZ e/ou DR podem ocorrer de forma intermitente, alternando ou não com fases de diástole positiva, indicando a existência de anastomose artério-arterial (AAA) calibrosa ^{16, 20-23}. A DZ e/ou DR intermitente é a transmissão do fluxo bidirecional da AAA no cordão umbilical de um dos fetos ²³⁻²⁵. A discordância placentária observada é substancial, podendo ser notadas relações dos territórios placentários extremas como 10 vezes ou até maiores ²⁶. Todavia, a AAA compensa esse desbalanço, pois permite transfusão maciça de sangue entre os fetos. Em troca, há alto risco de episódios de transfusão aguda na ocasião de bradicardia de um dos fetos ²⁶. De fato, esse tipo de fluxo diastólico está relacionado a óbito fetal (OF) inesperado, geralmente do feto com crescimento restrito, em até 15-20% dos casos ^{21, 27, 28}. Apesar do fato de que o prognóstico, quando há fluxo intermitente, é claramente melhor do

que quando a DZ ou DR são persistentes, o manejo desses casos é possivelmente o mais desafiador, em virtude da evolução clínica imprevisível. Raramente há sinais de deterioração fetal como ocorre no fluxo zero/ reverso persistente.

A conduta expectante e a cirúrgica- oclusão de cordão ou fetoscopia com *laser* das anastomoses placentárias (LAVP) - são opções descritas no manejo dessas alterações graves da Dopplervelocimetria das AU. Na primeira, uma alternativa razoável é o acompanhamento seriado, com resolução da gestação dependendo de fatores como o tipo de fluxo no Doppler de AU, a gravidade da discordância de peso entre os fetos e o índice de pulsatilidade (IP) do ducto venoso (DV). A oclusão de cordão é uma opção direta, nos casos de diagnóstico muito precoce, formas extremas de DZ e/ou DR e de discordância entre pesos fetais estimados (PFE), contudo, não é permitida no Brasil. A fetoscopia com LAVP é factível ^{29, 30}, no entanto, com dificuldades técnicas mais pronunciadas do que nas STFF, devido à proximidade da inserção dos cordões umbilicais, ao calibre da AAA (quando o fluxo é intermitente), e pela ausência de polidrâmnio na grande maioria das vezes ^{29, 31}. Nos casos de RCFs com fluxo intermitente (DZ e/ou DR), após o *laser* pode ocorrer OF do feto restrito em 60-80% e do outro feto em 15-30% ³¹.

DZ ou DR podem acometer gestações MC de outra forma não complicadas, mas ocorrem mais frequentemente naquelas com RCF, intercorrência que certamente adiciona piora considerável no prognóstico obstétrico e perinatal. Em comparação com as gestações únicas, as gemelares tem risco 10 vezes maior de RCF ³².

Aproximadamente 10 a 15% das gestações MC são acometidas por restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs) ²⁰. Apesar de representar entidade de extrema importância pelas potenciais consequências nefastas para os produtos conceptuais, a definição de RCFs não é uniforme na literatura, o que torna a análise e extrapolação dos dados problemáticas. Diversos critérios diagnósticos distintos têm sido usados, isolados ou em conjunto: peso fetal estimado (PFE) < percentil 10, circunferência abdominal (CA) < percentil 5 ou 10 ou < 2 desvios-padrões de diferentes curvas de referência, discordância entre PFE ou CA dos fetos $\geq 20\%$ ou 25% ^{20, 33-35}.

Gratacós et al., em 2007, com o intuito de agrupar os casos de evolução clínica semelhante e, dessa forma, auxiliar na sua condução, propuseram sistema de classificação da RCFs em gestações MCDA, baseando-se nas características do fluxo diastólico das AU na avaliação Dopplervelocimétrica do feto menor, no qual estão contemplados, além dos fluxos positivos (tipo I), as DZ e/ou DR fixas (tipo II) e intermitentes (tipo III) ³⁶. A RCFs, por si, está relacionada a riscos expressivos de óbito fetal e resultado neurológico adverso do feto restrito, do feto de crescimento normal ou de ambos ^{27, 31, 34, 36-41}. Portanto, adicionando-se esses riscos inerentes à RCFs àqueles próprios da alteração grave da Dopplervelocimetria de AU (tipos II e III), compõem-se quadros extremamente críticos, que devem ser seguidos em centros terciários qualificados para realização da assistência clínica e ultrassonográfica.

Entretanto, em razão da raridade desses tipos de complicações (DZ e/ou DR nas AU com ou sem RCFs) nas gestações MC, não existem estudos com números expressivos de casos na literatura e, apesar de fortemente

desejáveis, estudos prospectivos randomizados, com o intuito de se verificar o melhor seguimento e conduta, seriam provavelmente inexecutáveis.

A revisão sistemática com meta-análise de maior expressão no assunto foi publicada recentemente, na qual foram incluídos 13 estudos (2000-2016), com resultados de morbimortalidade perinatal em gestações gemelares MC com RCFs, sendo 238 delas classificadas como tipo I, 233 como tipo II e 139 como tipo III. Ainda assim, apresenta limitações notáveis, como o pequeno número de casos em alguns dos estudos. A maior parcela dos trabalhos incluídos foi de natureza retrospectiva e, além disso, houve considerável heterogeneidade no acompanhamento pré-natal ⁴².

Em vista disso, no momento, estudos retrospectivos com a experiência de grandes centros terciários, como é o HC-FMUSP, são de imensa utilidade no sentido de se tentar elaborar a melhor assistência a esse tipo de gestante, com a compilação de mais resultados publicados. A valorosa experiência nesse serviço é indubitavelmente com a conduta expectante, opção da vasta maioria das gestantes.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

O presente estudo, envolvendo gestações gemelares MCDA com RCFs e fluxo diastólico ausente ou reverso, de forma fixa (tipo II de Gratacós) ou intermitente (tipo III de Gratacós); e sem RCFs, com DZ e/ou DR intermitente na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais (Sem RCFs), submetidas à conduta expectante, teve como objetivos:

2.1 Objetivo Primário

- Descrever os resultados obstétricos nos três grupos.

2.2 Objetivos Secundários

- Descrever os resultados perinatais nos três grupos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DE LITERATURA

Em gestações únicas, a Dopplervelocimetria das AU auxilia no manejo da insuficiência placentária, em diversas situações, norteando o melhor momento para a resolução e, conseqüentemente, reduz a mortalidade perinatal e intervenções obstétricas desnecessárias ^{43, 44}. A DZ e/ou DR são diagnosticadas na insuficiência placentária grave. Todavia, nas gestações gemelares MC, acredita-se que não apenas a insuficiência placentária, mas também as conexões vasculares entre os fetos e a conseqüente transfusão entre eles podem colaborar para o surgimento desse tipo de fluxo nas AU ²³. Os achados de Vanderheyden et al., em 2005, substanciam essa hipótese. Os autores observaram que a latência entre o diagnóstico da DZ e o óbito fetal ou parto é maior em gêmeos MC do que em fetos únicos, tendo início mais precoce e durando aproximadamente o dobro do que em gemelares DC. A mediana da latência nas gestações MC (sem STFF) foi de 54 dias, em comparação com 30 dias nas DC e 11 dias nas únicas. Ademais, as medianas das IG de diagnóstico da alteração de Doppler foram de 20 semanas nas MC (sem STFF) e 27 semanas tanto nas DC quanto nas únicas ³⁵.

Essas alterações graves da Dopplervelocimetria de AU podem ser verificadas em qualquer gestação MC, no entanto, são mais frequentes naquelas com RCFs ^{22, 23}. O crescimento dos fetos em gestações MC é determinado pela divisão da placenta única entre os gêmeos e pelas anastomoses vasculares entre eles ^{26, 45}. Esses dois fatores são responsáveis

pelo retorno venoso, do qual o feto depende para sua oxigenação e aporte nutricional. Por conseguinte, o principal motivo para a ocorrência de RCFs em gestações gemelares MC é a distribuição desigual do território placentário correspondente a cada feto, associada frequentemente à inserção velamentosa ou marginal do cordão umbilical ^{17, 26, 45-48} e o padrão de anastomoses placentárias interfere imensamente na história natural dos fetos restritos. Estes podem receber sangue oxigenado e com nutrientes adequados de seu co-gemelar por meio delas, sendo assim protegidos por esse intercâmbio de fluxo. Contudo, o padrão das anastomoses vasculares pode variar significativamente entre gestações gemelares MC, com graus similares de discordância de pesos, ao quais, dessa forma, podem ter evolução e desfechos distintos porque diferentes formas clínicas coexistem sob o diagnóstico comum de RCFs ^{21, 23, 26, 35, 49}.

Gratacós et al., em 2007, ao notarem que o padrão do fluxo diastólico das AU nas gestações MC com RCFs constituía um parâmetro eficaz para se distinguir as diferentes evoluções clínicas e resultados perinatais, propuseram um sistema de classificação para RCFs em gestações MCDA, baseado nas características da Dopplervelocimetria de AU do feto menor, relacionando-as com os resultados perinatais e com o padrão de anastomoses placentárias ^{31, 36}. O estudo foi prospectivo e envolveu 134 gêmeos MCDA diagnosticados com RCFs (entre 18 e 26 semanas), tendo como controle 76 gêmeos MCDA sem complicações. As gestações foram divididas em 3 grupos de acordo com os padrões do fluxo diastólico das AU: Tipo I, fluxo diastólico positivo; Tipo II, fluxo diastólico persistentemente ausente (zero) ou reverso; Tipo III, fluxo diastólico

ausente (zero) ou reverso de forma intermitente. Esses tipos de fluxo podem ser observados precocemente na gestação (antes de 20 semanas) e, em geral, permanecem com o mesmo padrão até o nascimento ³⁶.

Nesse estudo ³⁶, os autores constataram que a RCFs do Tipo I possui padrão de anastomoses semelhante a gestações MC sem complicações, contando com um número razoável dessas anastomoses, que atenuam os efeitos da insuficiência placentária no feto menor. Esteve associada a bons resultados, com taxas de óbito fetal de 2- 4%. Portanto, nesses casos, preconiza-se a conduta expectante com avaliações frequentes (a cada semana ou 2 semanas) para monitorar a evolução para Tipo II ^{31, 33, 36}.

Em contrapartida, Gratacós et al. observaram que a RCFs Tipo II apresenta padrão de anastomoses semelhante a gestações MC sem complicações, porém com maior discordância na distribuição da massa placentária entre os fetos ³⁶. AAA estão presentes em somente 18% dessas gestações ¹⁶. Assim, esse tipo de RCFs tende a cursar com deterioração hipóxica, com alto risco de OF ^{36, 50}.

A conduta apropriada para a RCFs tipo II ainda não está estabelecida. Sujeita-se à idade gestacional (IG) e à presença de deterioração fetal. Posto que o Doppler das AU não indica piora fetal, não pode ser utilizado para monitorização ²⁰. Já, em algumas séries clínicas, o Doppler do ducto venoso (DV) mostrou-se um bom preditor desse agravamento fetal ^{36, 51}. Além do DV, o perfil biofísico fetal (PBF) pode ser utilizado na viabilidade fetal para o acompanhamento desses casos ³³.

A tabela 1 mostra os resultados dos estudos relativos à RCFs tipo II, sob conduta expectante.

Tabela 1 - Estudos relativos à restrição de crescimento seletiva tipo II, sob conduta expectante

	IG (semanas)		OF (%)		Sobrevivência (%)		Lesão neurológica (%)	
	Diagnóstico	Parto	Restrito	Normal	Restrito	Normal	Restrito	Normal
Quintero, 2001 (n=14)	21,1	30,3	42,8	14,2	42,8	78,5	7,1	14,2
Gratacós, 2007 (n=30)	20	30,7	0	0	-	-	28,5	6,6
Ishii, 2009 (n=27)	-	28	29,6	22,2	37	55,5	14,8	11,1
Visentin, 2013 (n=14)	23	30	0	0	100	100	50	
Machado, 2014 (n=11)	-	-	18,1	9,0	-	-	-	-
Rustico, 2017 (n=62)	-	30	9,6	12,9	37	67,7	-	-

No estudo em que classificaram a RCFs, Gratacós et al. reportaram os resultados de 30 gestações MC com RCFs do Tipo II e em 90% dos casos ocorreu deterioração fetal grave, caracterizado por Doppler venoso ou PBF anormal. A discordância média entre os PFE dos fetos foi de 38%. Lesões neurológicas, hemorragia intraventricular (HIV) ou lesões de parênquima cerebral, incidiram em 7,1% dos fetos restritos e 14,2% nos de crescimento normal. Não houve OF inesperado do feto menor provavelmente pelo fato de a oclusão de cordão (< 28 semanas) ter sido executada nos casos de

agravamento importante do quadro do feto restrito (DV com onda-a ausente ou reversa)³⁶.

De fato, Quintero et al., em 2001, já tinham observado resultados perinatais adversos em 14 gestações com RCFs tipo II manejadas de maneira expectante. A taxa de sobrevivência do feto restrito foi de 42,8% e 78,5% do maior. Além disso, 15% dos recém-nascidos (RNs) evoluíram com lesões neurológicas graves⁵².

Analogamente, Ishii e colaboradores, em 2009, puderam estudar a história natural das gestações gemelares MC com RCFs do Tipo II, pois o feticídio seletivo não era permitido. Acompanharam 27 gestantes com esse diagnóstico de maneira expectante. O OF ocorreu em 29,6% dos fetos menores e em 22,2% dos maiores e o óbito neonatal em 18,5% e 11,1% dos RNs restritos e dos gemelares com crescimento normal, respectivamente. A taxa de sobrevivência intacta, portanto, foi de apenas 37% para o feto menor e 55,6% para o maior. A IG média de nascimento foi 28 semanas e a taxa de dano cerebral neonatal (definido como qualquer achado anormal na ultrassonografia ou Ressonância Magnética cerebral, incluindo HIV Grau III ou IV, leucomalácia periventricular- LPV, cegueira ou surdez) do feto menor aos 6 meses de idade foi de 14,8% e do maior 11,1%²⁷. Nesse trabalho, as RCFs do tipo II foram as que tiveram pior prognóstico perinatal.

Esses dados são complementados por estudo realizado no HC-FMUSP, publicado em 2014 (Machado et al.), em que foi observada taxa de OF do feto menor de 18,1% e 9% de OF concomitante do feto maior no acompanhamento de 11 gestações com RCFs tipo II⁵³.

Adicionalmente, os desfechos perinatais não foram reconfortantes em estudo atual, de 2017, no qual Rustico et al. (n=62) notaram OF duplo em 12,9% e do feto restrito em 9,6% das RCFs tipo II, considerando-se que 24,19% foram submetidos à oclusão do cordão por comprometimento grave do feto menor (DV com onda-a ausente ou reversa antes de 24 semanas). A sobrevivência do gêmeo restrito foi de 37% e do cogemelar de 67,7% ⁵⁰.

De modo antagônico, Visentin e colaboradores, em 2013 ⁵⁴, em trabalho longitudinal prospectivo, seguindo 14 gestações MC com RCFs tipo II com conduta expectante e utilizando-se DV com onda-a ausente ou reversa como critério de resolução não obtiveram resultados perinatais desfavoráveis. Não houve óbito perinatal. HIV (Grau III) também não sucedeu. A mediana da IG de diagnóstico de RCFs tipo II foi de 20 semanas, da IG do parto foi de 30 semanas.

A mais antiga descrição de fluxo diastólico intermitente nas AU se deu em 1986 e foi publicada no estudo de Erskine e colaboradores ⁵⁵. Esse tipo de fluxo diastólico pode ser explicado pela presença de AAA ²¹⁻²³. Zhao et al., em 2013, relataram 98% de prevalência de AAA em placentas das RCFs ⁵⁶. Elas facilitam a transmissão da forma de onda sistólica de um feto no cordão do outro e geram temerária instabilidade hemodinâmica, que determina fatalidade imprevisível. Já em sua pioneira descrição de fluxo intermitente, Erskine et al. se depararam com um OF repentino e inesperado ⁵⁵. Além do avantajado diâmetro das AAA, outros dois fatores facilitam o aparecimento do fluxo intermitente- a curta distância entre as inserções dos cordões na placenta e a grande discordância de PFE entre os fetos ²¹.

De fato, o feto normal sustenta parcela da circulação do menor por meio das AAA, o que parece explicar o desenvolvimento de alterações cardíacas semelhantes à cardiomiopatia hipertrófica em até 20% dos fetos nas RCFs tipo III em comparação com apenas 2,5% nos tipos I e II ⁵⁷.

A tabela 2 expõe os resultados dos estudos relativos à RCFs tipo III, sob conduta expectante.

Tabela 2 - Estudos relativos à restrição de crescimento seletiva tipo III, sob conduta expectante

	IG (semanas)		OF (%)		Sobrevivência (%)		Lesão neurológica (%)	
	Diagnóstico	Parto	Restrito	Normal	Restrito	Normal	Restrito	Normal
Gratacós, 2004 (n=18)	24,7	31,8	27,8	11,1	-	-	-	-
Gratacós, 2004 (n=22)	-	31,8	27,3	13,6	-	-	6,3	42,1
Gratacós, 2007 (n=65)	22	31,6	15,4	6,2	-	-	8,0	22,9
Gratacós, 2008 (n=65)	22	31	19,4	9,7	80,6	90,3	4,0	21,4
Ishii, 2009 (n=13)	-	31	15,4	0	61,5	38,5	23,1	38,5
Rustico, 2017 (n=13)	-	32	8,0	0	62	92	-	-

Um dos principais estudos que demonstra as características dos casos com intermitência de fluxo é o de Gratacós e colaboradores, em 2004, prospectivo, que verificaram incidência de 45% (18/40) desse tipo de fluxo em gestações MC complicadas por RCFs e em apenas 5% (4/80) das MC sem complicações. Na análise de 100% das placentas das gestações que

apresentaram intermitência de fluxo foram encontradas AAA. Além disso, no grupo com RCFs, a mediana da IG do diagnóstico (DZ e/ou DR intermitente) foi de 24,7 semanas e do parto, de 31,8 semanas. O OF ocorreu em 27,8% (5/18) dos fetos menores e em 11,1% de seus cogemelares ²¹. A alta taxa de mortalidade ressalta a dificuldade de monitorização da vitalidade fetal nesses casos. Em todos os casos, o OF ocorreu 1 a 6 dias após uma avaliação normal.

No mesmo ano, os autores publicaram outro estudo, no qual em um número pouco maior (22 casos) de RCFs e DZ e/ou DR intermitente, seguidos com conduta expectante, a taxa de OF teve frequência semelhante, de 27,3% dos fetos menores e 13,6% dos maiores. A incidência de HIV foi semelhante nos fetos restritos (6,3%) e de crescimento normal (5,3%); entretanto, a lesão de parênquima cerebral foi notavelmente mais habitual no feto maior (36,8%) *versus* nenhum feto menor ³⁷. O dano pode suceder durante episódios breves de desequilíbrio hemodinâmico. A mediana da IG do parto foi de 31,8 semanas ³⁷.

O mesmo grupo, em 2007, estudando 65 gestações gemelares MCDA com RCFs tipo III, atestou a evolução clínica atípica, com pequena proporção de fetos menores com sinais sugestivos de deterioração (10,8%). Por outro lado, houve considerável incidência de óbito inesperado do feto restrito (15,4%), sendo que, em quase 50% desses casos, o feto maior também foi a óbito. A idade gestacional média de diagnóstico desses óbitos foi de 24 semanas. A prevalência de lesões neurológicas nos exames neonatais dos gemelares menores foi de 8,0% (maioria HIV), sendo que dos 12 casos de

lesões cerebrais, 2 ocorreram nos sobreviventes únicos e 10, quando ambos sobreviveram. Já nos fetos maiores, foram constatadas em 22,9% (na maioria, lesões de parênquima cerebral) ³⁶.

Além disso, em estudo descritivo em RCFs tipo III, Gratacós e colaboradores relataram 19,4% (6/31) de OF do feto menor, associada a óbito do cogerelar em 50% (3/6), com sobrevivência perinatal geral de 85,5% (53/62) nas gestações com RCFs tipo III, na conduta expectante. A IG média de nascimento foi de 31 semanas ²⁹.

Desfechos adversos também foram obtidos por Ishii e colaboradores, em 2009, que observaram 13 gestações gemelares com o mesmo diagnóstico submetidas à mesma conduta. A taxa de OF foi de 15,4% do feto restrito e 0% do feto maior, diversamente ao estudo anterior. Apesar de não ter ocorrido óbito neonatal do RN menor, chama a atenção que 23% dos RNs de peso maior obituaram. Ademais, foram encontradas anormalidades neurológicas com 6 meses de idade em 23,1% dos RNs menores e 38,5% dos maiores. A IG média de nascimento também foi de 31 semanas ²⁷.

Por sua vez, Rustico et al., 2017, com o mesmo número de casos que Ishii, 13 pacientes, em estudo retrospectivo, diferentemente do estudo japonês, observaram taxas de sobrevivência do feto maior de 92%, e do feto restrito semelhante, de 62%. A IG do parto foi de 32 semanas. OF do feto menor incidiu em apenas 8%, e em nenhum dos cogerelares de peso normal ⁵⁰.

No que concerne às RCFs tipos II e III, depreende-se que as casuísticas são tímidas, com número de casos bastante reduzido, supostamente devido à

baixa incidência dessas complicações. Além disso, constata-se que os resultados descritos podem ser bastante díspares entre os estudos.

A maior e mais recente revisão sistemática com metanálise sobre o tema foi publicada em 2016, por Buca e colaboradores ⁴² e incluiu 13 estudos (610 gestantes) que versam sobre os resultados perinatais das gestações gemelares MC, de acordo com a Dopplervelocimetria das AU do feto menor ^{27, 36, 50, 53, 54, 58-65}. Em relação à mortalidade, OF ocorreu em 11% dos fetos na RCFs tipo II e 9,6% no tipo III; OF duplo em 7,0% e 4,9% nos tipos II e III respectivamente. Óbito perinatal aconteceu em 16,1% dos gêmeos no tipo II e 11,5% no III. O risco de mortalidade foi significativamente superior no feto restrito vs. feto maior no tipo II (*Odds ratio*- OR 2,4, IC 95%, 1,3-4,4), ao passo que, no tipo III, essa diferença não foi relevante.

No que se refere à morbidade neonatal, HIV ocorreu nos tipos II e III em 8,2% e 5,4%; a HIV $\geq$ Grau III ocorreu em apenas um RN com crescimento restrito do tipo III em um estudo ⁵³. Já a LPV sucedeu em 15,7% no tipo II e 11,7% no III. Não houve diferença estatística entre as ocorrências de HIV e LPV entre os tipos II e III.

Nessa metanálise, o resultado adverso composto (qualquer parâmetro de mortalidade e achado de imagem anormal no sistema nervoso) foi mais prevalente nos tipos II (OR 4,9) e III (OR 5,1) em comparação com o tipo I. Esse resultado é compatível com a revisão sistemática de Inklaar et al., a respeito de injúria cerebral grave em gestações gemelares MCDA com RCFs, na qual a incidência de dano neurológico nos fetos de RCFs tipo II e III foi de

13,5% com um OR de 7,69, quando comparadas com a RCFs tipo I ⁶⁶. Porém, a diferença entre os tipos II e III não teve significância estatística ⁴².

A incidência de deterioração fetal foi de 58,9% nas RCFs tipo II e 10,1% nas III, determinando um risco maior do primeiro tipo em relação ao segundo (OR 16,1). Quanto à IG média do parto, foi de 30,9 semanas no tipo II e 32 semanas no III, não alcançando diferença estatística. Em relação à discordância de pesos de nascimento entre os RNs, novamente os do tipo II apresentaram maior grau de discordância em comparação com o tipo III, 44,3% e 32,5%, respectivamente, obtendo significância estatística.

As conclusões da revisão sistemática de Buca e colaboradores não foram díspares dos estudos inclusos, quando analisados individualmente. De maneira geral, concluiu-se que as gestações do tipo II estão sujeitas à maior morbimortalidade perinatal. Entretanto, a probabilidade de resultado desfavorável não foi significativamente distinta entre as RCFs tipos II e III, apesar de essa última ter mostrado curso imprevisível ⁴².

Finalmente, em se tratando das alterações graves de Doppler de AU (DZ e/ou DR), naqueles casos sem RCFs, a literatura é ainda mais escassa. Gratacós et al., em 2004, em estudo prospectivo, constataram incidência de DZ e/ou DR intermitente em 5% (4/80) das gestações MC sem complicações, em cujas placentas (100%) foram observadas AAA de grosso calibre. Em nenhuma das gestações foi relatado OF. A mediana da IG do parto foi de 35 semanas e do diagnóstico do fluxo intermitente, 32,2 semanas. Notou-se uma discordância entre os PFE dos gêmeos consideravelmente menor do que quando há RCFs, de 13,5%. Ademais, a mediana do peso de nascimento do feto menor foi de

2030 gramas e do maior, de 2345 gramas, como esperado, maiores que nas RCFs. A frequência de 5% é semelhante a observada por Nakai e colaboradores, em 2001, de 3%, em estudo prospectivo em que se realizou avaliação seriada de 33 gestações gemelares MCDA. Todavia, Wee e colaboradores, também em estudo prospectivo, seguindo 83 gestações MCDA a cada 15 dias, não detectaram nenhum caso de fluxo intermitente naquelas sem RCFs ²³. Apesar do diminuto número de ocorrências na literatura, esse tipo de fluxo em gestações MCDA Sem RCFs aparenta ter melhores resultados perinatais.

Verifica-se, então, que a literatura dispõe de casuísticas limitadas e, por vezes, com resultados contraditórios. A importância do tema advém do fato de que tanto a RCFs bem como as alterações graves da Dopplervelocimetria de AU, apesar das prevalências reduzidas, constituem quadros com desfechos potencialmente desfavoráveis, de acordo com o exposto nesta revisão. Destarte, é imprescindível que sejam apresentadas as experiências e resultados dos grandes centros terciários que recebem essas pacientes, na tentativa de embasar as condutas tomadas e o aconselhamento dos casais.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado estudo do tipo retrospectivo.

4.1 Casuística

Foram selecionadas todas as gestações gemelares MCDA com DZ e/ou DR na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais, acompanhadas no período de abril de 2007 a abril de 2017, no Setor de Gestação Múltipla da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, as quais foram divididas nos seguintes grupos:

- RCFs tipo II de Gratacós: DZ e/ou DR, de forma fixa/ persistente;
- RCFs tipo III de Gratacós: DZ e/ou DR, de forma intermitente;
- Sem RCFs: sem RCFs e DZ e/ou DR, de forma intermitente.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela comissão de análise de projetos de pesquisa da FMUSP (CAPPesq), parecer número 1.633.075.

Os critérios de inclusão foram:

Gestações gemelares MCDA com:

1. Diagnóstico de DZ e/ou DR na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais em idade gestacional inferior a 26 semanas, na primeira avaliação, em pelo menos um feto;
2. Ausência de realização de conduta cirúrgica (fetoscopia com LAVP);

3. Ausência da síndrome da transfusão feto-fetal (STFF);
4. Ausência de malformações acometendo um ou os dois fetos, à ultrassonografia e ao exame pós-natal;
5. Obtenção dos dados obstétricos, fetais e dos recém-nascidos até a alta hospitalar.

Tamanho da Amostra:

Amostra de conveniência: foram incluídas todas as mulheres com gestações gemelares MCDA, obedecendo aos critérios de inclusão, no período abril de 2007 a abril de 2017.

4.2 Método

4.2.1 Coleta de dados

As gestantes foram selecionadas do banco de dados do Sistema de Laudos Ultrassonográficos da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, no período entre abril de 2007 a abril de 2017. Os dados demográficos, obstétricos e ultrassonográficos foram obtidos desse mesmo banco de dados ou do Programa Informatizado dos Dados da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP. Os dados perinatais foram obtidos nos livros de parto do Centro Obstétrico do HC-FMUSP e do Sistema de Prontuários Digitalizados do Berçário e do Instituto da Criança. Quando as informações não estavam

disponíveis nessas fontes, foi realizado contato telefônico com as pacientes a fim de obtê-las.

4.2.2 Definições e rotina de acompanhamento das gestações gemelares

4.2.2.1 Idade gestacional

Para a datação da gestação, foi considerada a idade gestacional pela data da última menstruação (DUM), quando esta estava de acordo com a primeira ultrassonografia realizada na gestação.

O parâmetro ultrassonográfico utilizado para datar a gestação no primeiro trimestre foi o comprimento cabeça-nádega, obtido em imagem sagital estrita do pólo cefálico e tronco fetais em posição neutra ⁶⁷. No segundo trimestre de gestação, foram utilizados múltiplos parâmetros (DPB, CC, CA, CF) ⁶⁸. Considerou-se a idade gestacional do maior feto para a datação da gestação.

A IG foi estimada por meio da ultrassonografia nos seguintes casos:

- DUM incerta / desconhecida;
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 5 dias, na avaliação do primeiro trimestre, antes de 9 semanas e maior que 7 dias, entre 9 semanas e 13 semanas e 6 dias ^{69, 70};
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 10 dias, na avaliação do segundo trimestre.

4.2.2.2 Corionicidade

A classificação de gestação gemelar em MC e DA foi baseada na ultrassonografia realizada no primeiro trimestre da gestação, até 13 semanas e 6 dias, quando observada placenta única, com duas cavidades amnióticas divididas por membrana que se insere em formato de "T" na placenta. Se a corionicidade não pôde ser determinada devido à idade gestacional avançada na primeira ultrassonografia, na presença de sexos iguais e placenta única, consideramos massa placentária única ⁷¹ e, nesses casos, a corionicidade foi definida pela avaliação anatomopatológica das placentas no pós-parto.

4.2.2.3 Definição de Restrição de Crescimento Fetal Seletiva e Classificação de Gratacós

Definiu-se RCFs quando o peso estimado de um dos gemelares estivesse abaixo do percentil 10 ⁷² e/ou discordância maior que 25% entre os pesos fetais estimados ^{33, 36}.

Foi utilizada a classificação de RCFs de acordo com Gratacós ³⁶, baseada nas características do Doppler de AU do feto menor ³⁶, divididas em 3 padrões de ondas, definidos pelas características do fluxo diastólico do feto menor: Tipo I: positivo; Tipo II: persistentemente ausente (zero) ou reversa; Tipo III: ausente (zero) ou reverso de forma intermitente, também referida como de padrão cíclico. O fluxo diastólico intermitente é definido pela alternância de fluxo diastólico presente e fluxo diastólico ausente ou reverso em artéria umbilical, em curto período de observação, na ausência de movimentação fetal

e de movimentos respiratórios fetais e maternos ³⁶. Os casos de fluxo diastólico intermitente foram confirmados no mínimo cinco vezes.

As figuras 1 a 5 expõem sonogramas ilustrativos dos fluxos diastólicos da Dopplervelocimetria das AU, segundo a classificação de Gratacós et al., 2007³⁶.

Figura 1 - Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo I de Gratacós (positivo)

Figura 2 - Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo II de Gratacós (persistentemente ausente)

Figura 3 - Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo II de Gratacós (persistentemente reverso)

Figura 4 - Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo III de Gratacós (presente e ausente, intermitente)

Figura 5. Sonograma ilustrativo do fluxo diastólico Tipo III de Gratacós (presente, ausente e reverso, intermitente)

4.2.2.4 Avaliação da Dopplervelocimetria dos vasos fetais

A Dopplervelocimetria foi realizada com aparelhos de ultrassonografia equipados com mapeamento colorido de fluxo da marca Phillips (modelo Envisor), marca GE (modelos Voluson 730 e E8) e marca Samsung (modelos UGEO WS80a e Accuvix XG). Foram utilizados filtros de baixa frequência, entre 25 e 100 Hertz. 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 excedeu 60°.

No intuito de minimizar a hipotensão materna pela compressão da veia cava inferior, adotou-se a posição semi-sentada da paciente. O uso do mapeamento de fluxo colorido permitiu a identificação precisa dos vasos a

serem avaliados e o dispositivo de Dopplervelocimetria permitiu a avaliação da velocidade do fluxo sanguíneo no vaso, com apropriado ajuste do tamanho da janela da amostra no vaso.

Foram considerados adequados 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.

- Dopplervelocimetria da artéria umbilical

Na avaliação da circulação fetoplacentária, o fluxo das artérias umbilicais foi avaliado em alça livre e em pelo menos cinco sonogramas distintos. Observando-se o cordão umbilical na inserção do abdome fetal e seguindo seu curso foi possível se insonar, com certeza, a artéria umbilical daquele feto específico.

- Dopplervelocimetria de ducto venoso

O ducto venoso (DV) foi identificado em corte transversal oblíquo da região superior do abdome fetal, ao nível da veia umbilical, com uso do mapeamento colorido para a visualização do turbilhonamento do fluxo sanguíneo (*aliasing*) nesse vaso. O tamanho da amostra foi ajustado ao calibre do vaso para evitar interferência de outros tecidos e vasos da proximidade.

Utilizou-se o índice de pulsatilidade para veias (IPV) e considerou-se os valores de referência obtidos no estudo de Francisco et al., 2006⁷³.

4.2.2.5 Avaliação do Perfil Biofísico Fetal (PBF)

A avaliação do PBF foi realizada pela cardiotocografia (CTG), pela análise dos movimentos respiratórios, dos movimentos corpóreos, do tônus fetal e do volume de líquido amniótico. A cada um dos cinco parâmetros avaliados foram atribuídos dois pontos ou zero; assim, o índice do PBF oscilou entre zero e 10⁷⁴. Valores entre 8 e 10 foram considerados de baixo risco para asfixia aguda e crônica. Como os índices de 6 podem indicar asfixia aguda ou crônica, nesses casos, repetiu-se a avaliação em 6 horas ou procedeu-se à resolução da gestação quando acima de 32 semanas. Em casos de PBF abaixo de 6, indicou-se a resolução da gestação a partir de 26 semanas.

4.2.2.6 Acompanhamento das gestações monocoriônicas diamnióticas

As grávidas de gemelares MCDA retornaram a cada 2 semanas até a 26ª semana, para avaliar eventuais sinais da STFF, RCFs e Sequência Anemia-Policitemia.

Gestações com padrão de Dopplervelocimetria de AU dos tipos II e III de Gratacós foram acompanhadas da seguinte forma:

Figura 6 - Fluxograma da rotina de acompanhamento das gestações monocoriônicas diamnióticas com padrão de Dopplervelocimetria do tipo II de Gratacós

Figura 7 - Fluxograma da rotina de acompanhamento das gestações monocoriônicas diamnióticas com padrão de Dopplervelocimetria do tipo III de Gratacós

As avaliações incluíram Dopplervelocimetria das AU, artéria cerebral média (ACM), DV e PBF (na viabilidade), além do volume de líquido amniótico.

As gestações enquadradas no grupo Sem RCFs foram submetidas ao mesmo seguimento que as do tipo III de Gratacós.

As avaliações fetais incluíram a estimativa de peso quinzenal dos fetos.

Diante do óbito de um dos fetos, a conduta foi expectante, com acompanhamento do cegemelar sobrevivente, por meio de monitorização da

incidência de lesões neurológicas e sinais de anemia fetal (Pico de velocidade Sistólica-PVS máx. da ACM) à ultrassonografia. Realizou-se a conduta obstétrica equivalente a feto único.

A deterioração da Dopplervelocimetria de AU na RCFs tipo II foi definida quando, em um feto no qual se observava fluxo diastólico do tipo DZ persistente, passou a se verificar DR. Já no fluxo intermitente (com ou sem RCFs), definiu-se piora do padrão uma vez que um gemelar que apresentasse diástole positiva, intercalando com DZ e/ou DR, deixou de apresentá-la ou nas ocasiões em que sobreveio DR onde não era constatada previamente. Da mesma forma, considerou-se deterioração do quadro fetal quando DV ou PBF se alteraram.

Indicou-se resolução da gestação com 34 semanas, quando essa idade gestacional foi alcançada. Além disso, as alterações do PBF que indicaram parto foram: CTG alterada e PBF de valor menor que 6. Da mesma forma, DV alterado antes de 28 semanas implicou onda- a ausente ou reversa e IPV $\geq 1,0$ após essa idade gestacional (valor de referência utilizado para gestações com idade até 34 semanas) ⁷³.

4.2.3 Variáveis analisadas no estudo

4.2.3.1 Variáveis maternas

- idade (anos);
- cor (branca / não branca);
- nuliparidade (sim/ não);
- tabagismo (sim/ não);
- etilismo (sim/ não);
- uso de drogas ilícitas (sim/ não);
- doenças associadas (sim/ não).

4.2.3.2 Variáveis ultrassonográficas, Dopplervelocimétricas e Perfil Biofísico Fetal

Foram realizadas as análises das seguintes variáveis, obtidas em todas as avaliações em que eram cabíveis:

- idade gestacional (semanas);
- cardiotocografia (normal, suspeita, anormal);
- perfil biofísico fetal (0 a 10);
- medida do maior bolsão de líquido amniótico (centímetros);
- Dopplervelocimetria de artérias umbilicais (IP quando fluxo positivo, DZ, DR: fixa ou intermitente);
- Dopplervelocimetria de artéria cerebral média (IP e PSVmáx-ACM);

- Dopplervelocimetria do ducto venoso (IPV, onda-a ausente ou reversa);
- Estimativa dos pesos fetais (gramas);
- Peso fetal estimado abaixo do percentil 10 de Liao et al.⁷², 2012 (sim/não);
- Discordância entre os pesos fetais (%);
- Óbito fetal (sim/ não).

4.2.3.3 Variáveis obstétricas

- Idade gestacional do parto (semanas);
- Parto abaixo de 28 semanas (sim/ não); de 32 semanas (sim/ não); de 34 semanas (sim/ não); de 37 semanas (sim/ não);
- Tipo de parto (vaginal / cesárea);
- Parto espontâneo (sim/ não);
- Indicação do parto;
- Realização de corticoprofilaxia (sim/ não).

4.2.3.4 Variáveis neonatais

- Condição de nascimento (nativo/ natimorto);
- Sexo (feminino / masculino);

- APGAR (1° / 5° minuto de vida);
- Peso ao nascimento de ambos os fetos (gramas);
- Peso ao nascimento abaixo de 2.500 g (sim/ não); de 1.500 g (sim/ não); do percentil 10 de Alexander et al., 1988 (sim/ não) ⁷⁵;
- Óbito antes da alta hospitalar (sim / não);
- Hemorragia intraventricular (sim / não);
- Morbidade/ mortalidade composta: ocorrência de qualquer dos seguintes eventos: hemorragia intraventricular, desconforto respiratório, sepse, óbito antes da alta hospitalar;
- Tempo de internação (dias).

4.2.4 Análise dos dados

4.2.4.1 Análise estatística

Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas, essa análise foi feita pela observação dos valores mínimos e máximos, e do cálculo de medianas. As variáveis qualitativas foram descritas pelas frequências absolutas e relativas.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram selecionadas 33 gestações MCDA com DZ e/ou DR na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais, submetidas à conduta expectante, que foram acompanhadas no Setor de Gestação Múltipla da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP, de abril de 2007 a abril de 2017. O grupo de pacientes com RCFs e DZ e/ou DR, de forma fixa (tipo II de Gratacós), foi composto por 6 gestantes; o conjunto de gestações com RCFs e DZ e/ou DR, de forma intermitente (tipo III de Gratacós), por 22 casos e o sem diagnóstico de RCFs e DZ e/ou DR, de forma intermitente (Sem RCFs), por 5 pacientes.

Em razão dos números de casos reduzidos, mormente nos grupos do tipo II e sem RCFs, não foram aplicados testes estatísticos entre eles na maior parte dos parâmetros analisados. Como apresentado anteriormente, a literatura também é escassa por consequência da baixa ocorrência das complicações estudadas. Os dados devem ser interpretados à luz desses fatos.

A tabela 3 mostra as características de base da população de acordo com os grupos de estudo.

Tabela 3 - Características da população, de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017)

	Tipo II (n=6)	Tipo III (n=22)	Sem RCFs (n=5)
Características maternas			
Idade (anos)	24,5 (17-34)	30,5 (17-45)	26 (18-34)
Cor branca	3/6 (50)	20/22 (90,9)	2/5 (40)
Nulíparas	4/6 (66,7)	12/22 (54,5)	4/5 (80)
Tabagismo	0	1/16 (6,3)	0
Etilismo	0	0	0
Uso de drogas ilícitas	0	0	0
Doenças associadas	1/6 (16,7)	4/17 (23,5)	2/3 (66,7)

Dados descritos como mediana (mínimo-máximo) e n (%).

A mediana da idade materna foi próxima no Tipo II e Sem RCFs (24,5 e 26 anos), e no Tipo III foi mais elevada: 30,5 anos. Enquanto nesse grupo, a maioria era de cor branca (90,9%), no Tipo II e Sem RCFs, representava aproximadamente metade (50% e 40%) dos casos. A nuliparidade predominou em todos os grupos, mais acentuadamente no Sem RCFs (80%), seguido pelo Tipo II (66,7%) e pelo Tipo III (54,5%). Apenas uma paciente (do Tipo III) do total era tabagista. Nenhuma era etilista ou fazia uso de drogas ilícitas. Duas pacientes (66,7%) apresentavam alguma doença associada no Sem RCFs, somente uma (16,7%) no Tipo II e 4 (23,5%) no Tipo III de Gratacós.

A tabela 4 expõe as características da gestação e da avaliação ultrassonográfica de acordo com os grupos de estudo.

Tabela 4 - Características da gestação/ ultrassonografia de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017)

	Tipo II (n= 6)	Tipo III (n= 22)	Sem RCFs (n= 5)
IG diagnóstico, semanas	20 (16,43-22,57)	20,35 (16,57-25,86)	21,71 (19,43-23,28)
PFE < P10 Liao* no diagnóstico	5/6 (83,3)	18/22 (81,8)	0/5
Discordância PFE no diagnóstico, %	38,67 (4,52-57,27)	32,54 (6,36-46,70)	13,42 (1,69-21,48)
Discordância PFE na última avaliação, %	46,36 (29,39-65,50)	39,11 (7,04-58,50)	16,98 (10,18-28,09)
Discordância pesos dos RNs, %	(n=3) 36,58 (32,74-58,11)	(n=18) 32,43 (3,92-70,91)	(n=4) 15,75 (12,9-18,09)
Latência até o óbito fetal, dias	(n=3) 25 (17-46)	(n=4) 35 (3-86)	(n=1) 102
IG óbito fetal, semanas	(n=3) 25,43 (21,57-26,14)	(n=4) 28 (20,43-32)	(n=1) 34,28
Casos graves **	5/6 (83,3)	18/22 (81,8)	4/5 (80)

Dados descritos como mediana (mínimo-máximo) e n (%). IG = idade gestacional; PFE = peso fetal estimado; RNs = Recém-nascidos.; *Liao et al, 2012 ⁷²; **Casos graves definidos na presença de qualquer um dos seguintes critérios: início precoce (IG < 22 semanas), discordância de pesos estimados entre os fetos > 35%, DR na artéria umbilical ou IP do DV > percentil 95 para a idade gestacional.

A mediana da idade gestacional na entrada do estudo foi similar nos três grupos: 20 semanas no Tipo II; 20,35 semanas no III e discretamente maior, 21,71 semanas no Sem RCFs. Como se trata de um dos parâmetros para o diagnóstico de RCFs, um dos fetos com peso estimado abaixo do percentil 10 de Liao ⁷² ocorreu na maioria das gestações do Tipo II e III.

A discordância entre os PFEs dos fetos, tanto no diagnóstico do fluxo ausente ou reverso nas AU, quanto na última avaliação e a discordância entre

os pesos dos RNs foram maiores no Tipo II, as medianas no Tipo III apresentaram valores intermediários. Já no Sem RCFs (uma vez que engloba pacientes sem diagnóstico de RCFs), as medianas das discordâncias foram menores.

Ainda quanto à avaliação ultrassonográfica, o OF foi mais precoce no tipo II (mediana de 25,43 semanas), seguido pelo tipo III (28 semanas), o OF no grupo Sem RCFs deu-se com 34,28 semanas. Na ocorrência de OF, o tempo de latência entre o diagnóstico de DZ e/ou DR e o evento foi maior no Tipo III, em relação ao Tipo II (diferença na mediana de 10 dias). No único caso de OF no Sem RCFs, a latência foi de 102 dias. A notável maioria dos casos, em todos os grupos, apresentou pelo menos um dos seguintes critérios, que compõem a definição de casos graves: IG precoce no diagnóstico (< 22 semanas), discordância de pesos estimados entre os fetos > 35%, DR na AU ou IP do DV > percentil 95 para a IG (tabela 4).

A tabela 5 indica os resultados obstétricos de acordo com os grupos de estudo. No tocante a esses resultados, os dados foram avaliados em 2 situações diferentes dentro dos grupos: quando nasceram 2 vivos e quando nasceu apenas 1 vivo (óbito fetal de um deles), dado que a evolução e o prognóstico tendem a ser díspares, como exposto anteriormente.

Tabela 5 - Resultados obstétricos das gestações monocoriônicas diamnióticas de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007-abril/2017)

	Tipo II		Tipo III		Sem RCFs	
	2 vivos (n=3)	1 vivo (n=2)	2 vivos (n=18)	1 vivo (n=3)	2 vivos (n=4)	1 vivo
Latência até o parto, semanas	10,28 (6,72-11,57)	15,35 (14,43-16,28)	10,93 (6,0-17,0)	5,15 (3,28-12,28)	9,64 (3,43-16)	0
IG do parto, semanas	29 (26,71-32,43)	36,07 (35,14-37)	32,71 (27,71-34,43)	30,86 (23,28-31,71)	30,78 (26,71-37,71)	0
< 28 semanas	1/3 (33,3)	0/2	1/18 (5,6)	1/3 (33,3)	1/4 (25)	0
< 32 semanas	2/3 (66,7)	0/2	6/18 (33,3)	3/3 (100)	2/4 (50)	0
< 34 semanas	3/3 (100)	0/2	16/18 (88,9)	3/3 (100)	3/4 (75)	0
< 37 semanas	3/3 (100)	1/2 (50)	18/18 (100)	3/3 (100)	3/4 (75)	0
Parto espontâneo	1/3 (33,3)	2/2 (100)	0/18	1/3 (33,3)	1/4 (25)	0
Cesárea	3/3 (100)	0/2	18/18 (100)	2/3 (66,7)	4/4 (100)	0

Dados descritos como mediana (mínimo-máximo) e n (%). IG= Idade Gestacional.

Nas ocasiões em que os dois fetos nasceram vivos, a latência do diagnóstico (DZ e/ou DR na AU) até o parto foi semelhante em todos os grupos (tabela 3). Naqueles casos em que houve OF de um dos fetos, essa latência foi maior no Tipo II (mediana de 15,35 semanas) do que no Tipo III (mediana de 5,15 semanas). Não houve OF único no Sem RCFs.

A prematuridade foi soberana no estudo, de maneira geral. A mediana da IG do parto duplo foi de 29; 32,71 e 30,78 semanas nos Tipo II, III e Sem RCFs, respectivamente. Já no parto único, esses valores foram 36 e 30,86 semanas nos primeiros dois grupos, não tendo nenhuma ocorrência no grupo Sem RCFs. Parto no termo sucedeu em apenas uma paciente do Tipo II que

teve parto único e outra do Sem RCFs em um parto duplo. A prematuridade abaixo de 28 semanas, aquela mais crítica, incidiu com maior frequência no tipo II e Sem RCFs. No entanto, aconteceu em apenas 1 caso (5,6%) com parto de 1 recém-nascido (RN) no Tipo III. Nota-se que a maioria substancial nasceu antes da IG em que se indicava o parto quando havia estabilidade do quadro, que é no máximo 34 semanas. Somente nos 2 casos de parto único do Tipo II (100%) e em 1 dos casos de parto duplo (25%) do Sem RCFs, a gestação passou de 34 semanas (tabela 5).

Quanto à via de parto, a cesárea foi preponderante; o parto vaginal ocorreu apenas na ocasião de OF, em 2 pacientes do Tipo II e 1 do Tipo III. A totalidade das gestantes do Tipo II que tiveram parto único (n=2) entraram em trabalho de parto (TP) espontaneamente; no mesmo grupo, dentre aquelas que tiveram parto duplo (n=3), apenas uma entrou em TP espontâneo. No Tipo III, o TP não ocorreu em nenhuma paciente que teve parto com dois RNs e sobreveio em uma (33,3%) com um RN. De forma distinta, no grupo Sem RCFs, o TP sucedeu em uma gestação (25%) em que os 2 nasceram vivos.

Os gráficos 1 e 2 exibem as condições de nascimento e de alta hospitalar de acordo com os grupos de estudo.

Gráfico 1 - Condição de nascimento nas gestações monocoriônicas diamnióticas de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017)

Gráfico 2 - Condição de alta hospitalar dos recém-nascidos das gestações monocoriônicas diamnióticas de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017)

Nessa casuística, 3 (50%) gestantes do Tipo II obtiveram 2 nativos (gráfico 1). Porém, esse grupo aparentemente apresenta alta taxa de mortalidade neonatal, pois nenhuma paciente levou 2 RNs vivos na alta hospitalar (gráfico 2). Nos Tipo III e Sem RCFs, o cenário foi diverso: a maior parte (81,8% no Tipo III e 80% no Sem RCFs) das gestações resultou em 2 nativos (gráfico 1) sendo que a maioria (72,7% no Tipo III e 60% no Sem RCFs) teve 2 RNs vivos na alta hospitalar (gráfico 2). Entretanto, verifica-se a gravidade dos tipos de alterações de Doppler de AU em gestações MC estudadas, pois nos 3 grupos, aconteceu o quadro mais catastrófico de não levar nenhum RN vivo na alta hospitalar, em 1 caso (16,7%) no Tipo II, em 2 casos (9,1%) no III e em 1 caso (20%) no Sem RCFs. O desfecho intermediário de levar 1 RN na alta hospitalar ocorreu em 83,3%, 18,2% e 20% nos Tipo II, III e Sem RCFs, respectivamente (gráfico 2).

A tabela 6 apresenta os dados de morbidade e mortalidade perinatais de acordo com os grupos de estudo e a tabela 7 expõe os mesmos aspectos, adicionalmente de acordo com o feto menor ou maior.

Tabela 6 - Morbidade e mortalidade perinatais de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017)

	Tipo II	Tipo III	Sem RCFs
Peso de nascimento, gramas	(n=8) 975 (520-2770)	(n=39) 1290 (550-2300)	(n=8) 1280 (770-2190)
< 2.500	7/8 (87,5)	38/40 (95)	8/8 (100)
< 1.500	7/8 (87,5)	21/40 (52,5)	5/8 (62,5)
< Percentil 10*	4/8 (50)	16/39 (41,02)	2/8 (25)
HIV	2/7 (28,57)	10/33 (30,30)	0/5
Óbito fetal	4/12 (33,33)	5/44 (11,36)	2/10 (20)
Óbito antes da alta hospitalar	3/8 (37,5)	3/39 (7,69)	1/8 (12,5)
Óbito perinatal	7/12 (58,33)	8/44 (18,18)	3/10 (30)
Morbidade/ mortalidade composta**	7/8 (87,5)	34/35 (97,14)	6/6 (100)
Tempo de internação dos RN alta vivos, dias	(n=5) 27 (6- 70)	(n=34) 40 (14-104)	(n=7) 40,5 (16- 99)

Dados descritos como mediana (mínimo-máximo) e n (%); HIV = Hemorragia intraventricular; *Alexander et al, 1998 ⁷⁵; **Ocorrência de qualquer dos seguintes eventos: HIV, desconforto respiratório, sepse, óbito antes da alta hospitalar.

Tabela 7 - Morbidade e mortalidade perinatais de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs), relativas ao feto menor ou maior; HC-FMUSP (abril/2007-abril/2017)

		Tipo II	Tipo III	Sem RCFs
Peso de nascimento, gramas				
< 2500 g	Fetos menores	(n=3) 620 (520-760)	(n=18) 1150 (650-1700)	(n=4) 1175 (770-1880)
	Fetos maiores	(n=5) 1430 (820-2770)	(n=21) 1680 (550-2300)	(n=4) 1380 (940-2190)
	Fetos menores	3/3 (100)	19/19 (100)	4/4 (100)
	Fetos maiores	4/5 (80)	21/21 (100)	4/4 (100)
< 1500 g	Fetos menores	3/3 (100)	16/19 (84,2)	3/4 (75)
	Fetos maiores	4/5 (80)	5/21 (23,8)	2/4 (50)
< percentil 10*	Fetos menores	2/3 (66,7)	14/18 (77,8)	2/4 (50)
	Fetos maiores	2/5 (40)	2/21 (9,5)	0/4
HIV				
	Fetos menores	1/2 (50)	6/15 (40)	0/2
	Fetos maiores	1/5 (20)	4/18 (22,2)	0/3
Óbito fetal				
	Fetos menores	3/6 (50)	4/22 (18,18)	1/5 (20)
	Fetos maiores	1/6 (16,7)	1/22 (4,5)	1/5 (20)
Óbito antes da alta hospitalar				
	Fetos menores	2/3 (66,7)	2/18 (11,1)	1/4 (25)
	Fetos maiores	1/5 (20)	1/21 (4,8)	0/4
Óbito perinatal				
	Fetos menores	5/6 (83,33)	6/22 (27,27)	2/5 (40)
	Fetos maiores	2/6 (33,33)	2/22 (9,0)	1/5 (20)
Morbidade/ mortalidade composta**				
	Fetos menores	3/3 (100)	16/16 (100)	3/3 (100)
	Fetos maiores	4/5 (80)	18/19 (94,7)	3/3 (100)
Tempo de internação RN alta vivo, dias				
	Fetos menores	(n=1) 70	(n=15) 48,5 (17- 104)	(n=3) 34 (16- 54)
	Fetos maiores	(n=4) 25,5 (6- 68)	(n=19) 33 (14-100)	(n=4) 40,5 (16-99)

Dados descritos como mediana (mínimo-máximo) e n (%); HIV = Hemorragia intraventricular; *Alexander et al, 1998 ⁷⁵; **Ocorrência de qualquer dos seguintes eventos: HIV, desconforto respiratório, sepse, óbito antes da alta hospitalar.

Atendendo-se ao parâmetro temporal, descreveremos a incidência de OF nos grupos. De maneira geral, foi maior no Tipo II, seguido pelo grupo Sem RCFs e, por último, no tipo III. Nos grupos com RCFs (tipos II e III), foi mais comum OF do feto menor: 50% e 18,18%, respectivamente, vs. 16,7% e 4,5% dos fetos maiores. No Sem RCFs, houve um caso de OF duplo, representando 20% dos fetos (tabela 7).

Considerando-se a mortalidade, o óbito antes da alta hospitalar foi mais frequente no Tipo II (tabela 6). Esse desfecho também foi mais usual no feto menor (tabela 7).

O óbito perinatal ocorreu em 58,33% dos produtos conceptuais no Tipo II; 18,18% no III e 30% no Sem RCFs (tabela 6). Como esperado, foi mais frequente no feto menor (tabela 7).

Tratando-se da morbidade neonatal, observa-se tendência a menor peso ao nascimento no Tipo II e a diferença em relação aos demais grupos torna-se mais evidente quando se aparta os fetos em maiores e menores. A mediana de peso ao nascimento dos fetos menores, nesse grupo, foi de 620 gramas, ao passo que, nos Tipo III e Sem RCFs, o valor se aproximou do dobro- 1150 e 1175 gramas. Ainda, constata-se considerável proporção de RNs de muito baixo peso ao nascer (<1500g), em relação ao feto menor: 100% no Tipo II; 84,2% no III e 75% no Sem RCFs; quanto ao feto maior, as proporções foram mais desiguais: 80% no Tipo II; 23,8% no III e 50% no Sem RCFs. Não obstante, quando se leva em consideração o percentil de peso ao nascimento, próprio para gemelares, de acordo com a idade gestacional, o panorama é diferente. No que se refere ao feto menor, 66,7% no Tipo II nasceram com

peso abaixo do percentil 10 de Alexander ⁷⁵; 77,8% no III e 50% no Sem RCFs; considerando-se o feto maior, isso ocorreu em 40%; 9,5% e em nenhum caso dos Tipos II, III e Sem RCFs, respectivamente (tabela 7).

A HIV teve incidência semelhante, discretamente mais comum no Tipo III, 30,3% dos fetos, seguido pelo Tipo II, 28,57% e não ocorreu no Sem RCFs (tabela 6). O feto menor novamente foi o mais afetado, em 50% dos casos do Tipo II e 40% no III, confrontados com 20% e 22,2% no feto maior (tabela 7).

Os parâmetros de morbidade/ mortalidade composta acometeram quase a totalidade dos fetos, com exceção de um feto maior do tipo II e um maior do tipo III (tabela 7).

De maneira geral, o tempo de internação é prolongado, a maior parcela dos RNs permanecendo internada por mais de um mês. Nos Tipos II e III, os fetos menores têm maior tempo de internação (tabela 7). Entretanto, no Sem RCFs, a mediana dos fetos menores foi mais breve que dos maiores (tabela 7).

A tabela 8 exhibe as características das gestações MCDA com DZ e/ou DR na Dopplervelocimetria de AU com desfecho de óbito fetal e a tabela 9, daquelas que evoluíram com óbito neonatal (ONN).

Tabela 8 - Características das gestações monocoriônicas diamnióticas com diástole zero e/ou reversa na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais com desfecho de óbito fetal; HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017)

	Grupo	Doenças associadas	IG diagnóstico (semanas)	AU diagnóstico	IG OF (semanas)	Δt última avaliação- OF	Piora parâmetro
OF DUPLO							
R.R.C.S.	Tipo II	Não	19,14	DR	21,57	17	Não
T.L.S.B.F.	Tipo III	-	20,57	DZ	24,28	1	DV
E.A.F.	Sem RCFs	Não	18,57	DZ	34,28	13	Não
OF ÚNICO							
M.D.L.O.S.	Tipo II	Hipertensão	22,57	DZ	26,14	4	DV
M.V.G.M.	Tipo II	Não	18,86	DZ	25,43	24	Não
J.S.L.	Tipo III	Hipertensão	25,71	DR	32	6	AU
J.F.A.R.	Tipo III	Não	19,43	DR	31,71	1	Não
H.M.R.	Tipo III	Hipotireoidismo	20	DZ	20,43	3	Não

OF= óbito fetal; IG= idade gestacional; AU= Dopplervelocimetria de artérias umbilicais; Δt = intervalo de tempo; DR= diástole zero; DR= diástole reversa; DV= ducto venoso, RCFs= restrição de crescimento fetal seletiva.

Tabela 9 - Características das gestações monocoriônicas diamnióticas com diástole zero e/ou reversa na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais com desfecho de óbito neonatal; HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017)

	Doenças associadas	Feto	Peso de nascimento (gramas)	IG parto (semanas)	Indicação parto	Corticoprofilaxia	Tempo de internação (dias)
Tipo II							
T.R.	Não	menor	520	29	DV feto menor	Sim	9
V.R.C.O.	Não	menor	620	32,43	SFA	Sim	6
C.S.A.S.	Não	maior	1130	26,71	TPP	1 dose	4
Tipo III							
H.T.L.	Não	menor	750	30,57	DV feto menor	Sim	29
H.M.R.	Asma, hipotireoidismo	Maior (sobrevivente)	550	23,28	TPP	Não	0
R.C.S.	Não	menor	832	29,28	Piora padrão AU (DZ+DR)	Sim (2 ciclos)	13
Sem RCFs							
M.L.C.	Asma, cirurgia bariátrica	menor	770	26,71	PBF (4/8)	Sim	2

IG= idade gestacional; SFA= Sofrimento fetal agudo; DV= ducto venoso, PBF= perfil biofísico fetal; AU= Dopplervelocimetria de artérias umbilicais; DR= diástole zero; DR= diástole reversa; RCFs= restrição de crescimento fetal seletiva, TPP= trabalho de parto prematuro.

No que se refere ao OF (tabela 8), sucedeu-se em um feto em 2 gestações do tipo II e 3 gestações do tipo III, enquanto que o OF duplo ocorreu em 1 caso de cada um dos 3 grupos. Quando ele ocorreu no Tipo II (n=3), em 66,7% dos casos, o Doppler de AU mostrava DZ na primeira avaliação; no Tipo III, em metade das pacientes e, no Sem RCFs, a única gestante cujos fetos evoluíram para óbito exibiu DZ nas AU.

A piora dos parâmetros de Dopplervelocimetria e/ ou PBF que culminaram com o OF ocorreu em 1/3 casos (33,3%) no tipo II, 2/4 (50%) no tipo III e, em nenhuma ocasião, no grupo Sem RCFs (tabela 8).

Notavelmente, em 2/3 (66,7%) dos casos que evoluíram para ONN nos tipos II e III e na única gestação com esse desfecho no Sem RCFs, indicou-se o parto por deterioração dos parâmetros de Dopplervelocimetria ou PBF (tabela 9). Todos os RNs que foram a ONN, com exceção de um do tipo II, nasceram com peso abaixo de 1000 gramas. Somente em um caso (33,3%) de óbito neonatal do tipo III, a gestante não recebeu ciclo de corticoprofilaxia e, em um caso no tipo II (33,3%), houve tempo para apenas 1 dose (tabela 9).

O gráfico 3 exibe as indicações de resolução das gestações MCDA com DZ e/ou DR, de acordo com o tipo de Dopplervelocimetria das AU.

Gráfico 3 - Indicações de resolução das gestações monocoriônicas diamnióticas de acordo com os tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017)

Observou-se que quando os 2 fetos nasceram vivos, no Tipo II (n=3), houve um trabalho de parto prematuro (33,3%), uma alteração de Doppler de DV (33,3%) e uma piora do padrão de AU (33,3%). No Sem RCFs (n=4), ocorreu um trabalho de parto (25%), uma indicação por PBF (25%) e dois casos em que o fluxo diastólico das AU se agravou (50%). Por sua vez, no Tipo III (n=17), 3 gestantes atingiram a IG de 34 semanas (17,7%), limite superior para a resolução nesses casos, 8 pacientes apresentaram piora do padrão de

Doppler das AU (47%), 4 cursaram com agravamento do Doppler de DV (23,5%) e, em 2, o PBF se deteriorou (11,8%).

O gráfico 4 expõe de maneira esquemática a evolução dos casos individualmente, de acordo com os grupos: tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs).

Gráfico 4 - Evolução dos casos individualmente, de acordo com os grupos: tipos II e III de Gratacós e Sem restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs); HC-FMUSP (abril/2007- abril/2017)

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos gerais

A casuística exposta atesta a gravidade da alteração de Dopplervelocimetria de AU em gestações gemelares MCDA, enfatizando, dessa forma, a necessidade de se obter conhecimento aprofundado sobre o assunto e de as gestantes serem acompanhadas em serviços terciários.

Entretanto, em virtude da baixa incidência desse tipo de complicação nas gestações MCDA, os estudos abarcam número de casos reduzidos, da mesma maneira que o presente. Além disso, um enorme obstáculo à geração de conhecimento consistente sobre o tema é a notável heterogeneidade das definições na literatura, impedindo a comparação e a soma dos resultados obtidos.

A RCFs, que acomete a maior parte das gestações deste estudo, apresenta inúmeros conceitos distintos na literatura. Critérios variados são empregados como PFE^{20, 37, 38, 42, 50-52, 54}, CA^{35, 42}, discordância entre os pesos fetais^{20, 30, 33, 37-40, 50, 51}, tornando as conclusões não equiparáveis.

Outro empecilho à extrapolação dos dados obtidos é a questionável e grande discrepância na distribuição do número de casos dos tipos II e III de Gratacós dos diversos estudos. No presente, que foi realizado em centro de referência, durante 10 anos, o tipo III foi notavelmente mais prevalente, sendo

22 gestações MCDA desse tipo e 6 do II. Tendo em vista a ineficácia do serviço público de saúde brasileiro e a indisponibilidade de exames de ultrassonografia adequados e precoces às gestantes, supostamente grande parcela das gestações gemelares MCDA com RCFs tipo II, com maior risco de OF, evolui com esse desfecho antes de conseguir encaminhamento aos serviços terciários, como o HC-FMUSP, dessa maneira, reduzindo a casuística desse tipo de complicação. No entanto, é consoante com o estudo de Gratacós et al., 2007, que classificou as RCFs, cuja maior parcela das gestações MCDA observadas era do tipo III; foram incluídas 65 gestações do tipo III, *versus* 30 do tipo II ³⁶. Todavia, nas publicações de Ishii e colaboradores, 2009²⁷, e de Rustico et al., 2017⁵⁰, o tipo II foi mais numeroso. Na primeira, foram inseridas 27 gestantes do tipo II e 13 do III e, na segunda, essa disparidade foi ainda maior, 62 do II e 13 do III. Por seu turno, no estudo de Visentin et al., 2013 ⁵⁴, seguindo prospectivamente 70 gestações MCDA, 14 delas fecharam diagnóstico de RCFs tipo II e nenhuma delas pode ser classificada como tipo III. Isso provavelmente expõe desigualdade na avaliação dessa preocupante intercorrência entre os serviços, gerando dúvidas quanto à compatibilidade dos resultados. Presume-se, adicionalmente, que os serviços diferem quanto ao número e duração das avaliações de Dopplervelocimetria das AU, em relação ao(s) trecho(s) das AU analisado(s) e acerca do rigor da técnica (ausência de movimentação fetal ou respiração materna), durante a aquisição, na tentativa de se justificar tal disparidade.

Ainda assim, é possível se estabelecer alguns paralelos com a literatura.

Como demonstrado em estudos que correlacionaram a evolução clínica com a análise da placenta, a história natural das gestações gemelares MCDA com RCFs ^{16, 36} depende tanto da discordância nos territórios placentários quanto do padrão de anastomoses placentárias. Dessa maneira, a classificação das RCFs de acordo com a Dopplervelocimetria das AU (cujo padrão é resultante de insuficiência placentária e do fluxo nas anastomoses placentárias) parece ser exitosa em agrupar os casos com evolução clínica semelhante. Assim, inegavelmente pode-se observar, no presente estudo, tal como a literatura demonstra, que o tipo II cursa com pior prognóstico, visto que essas gestações contam com anastomoses placentárias mais escassas e de menor diâmetro combinado com menor território placentário do feto restrito, usualmente propiciando quadros de insuficiência placentária grave.

Complementarmente, notou-se que o padrão de fluxo intermitente nas AU, indicando a presença de anastomoses artério-arteriais calibrosas, tem evolução mais benigna, já que essas comunicações vasculares podem compensar o efeito da discrepância entre os territórios placentários dos fetos, permitindo uma latência mais duradoura entre o diagnóstico e os desfechos (OF ou parto). Apesar disso, foi possível se constatar que essas anastomoses podem, por outro lado, causar temerária instabilidade hemodinâmica, envolvendo alto risco de transfusão aguda entre os fetos na ocasião de bradicardia de um deles, potencialmente levando o outro a óbito ou a lesões neurológicas.

De fato, da mesma forma que nos diversos estudos, o padrão de Dopplervelocimetria das AU tipo II esteve associado a parto (dois fetos) em

menor IG^{20, 27, 33, 36, 50}; por sua vez, o padrão intermitente também apresentou comportamento imprevisível, com óbitos fetais inesperados, como descrito em outras séries^{20, 27, 36, 50}. Tal como nos estudos precedentes^{27, 36, 42}, neste, constatou-se maior discordância de peso estimados e ao nascimento entre os conceitos no tipo II, em comparação com o III; no tipo II, obteve-se também maiores taxas de óbito fetal e neonatal.

No que diz respeito às lesões neurológicas, no presente estudo, verificou-se significativas taxas de hemorragia intraventricular, cuja ocorrência está intimamente ligada à prematuridade, nos casos de RCFs, no tipo II: 50% nos fetos menores e 20% dos maiores, e no tipo III proporções praticamente equivalentes: 40% e 22,2%. Entretanto, a comparação com a literatura é inviável, visto que as definições e classificações de lesão neurológica e os períodos e métodos de observação e diagnóstico são imensamente variáveis entre os estudos. Na grande revisão sistemática com metanálise de Buca et al., 2017⁴², no entanto, da mesma forma que neste estudo, não houve diferença relevante entre a incidência de HIV entre os tipos II e III.

6.2 Restrição de Crescimento Fetal Seletiva tipo II

Nas publicações que incluem RCFs do tipo II submetidas à conduta expectante^{36, 52}, a IG do diagnóstico (da RCFs com alteração da Dopplervelocimetria de AU) é semelhante à obtida neste estudo: 20 semanas, com exceção do estudo de Visentin et al., 2013, no qual a IG foi de 23

semanas⁵⁴. A IG do parto apresentada neste estudo foi de 29 semanas, menor que a da vasta maioria dos estudos (30 semanas)^{36, 42, 50, 52, 54}, somente no estudo de Ishii et al., 2009, essa IG foi um tanto menor, de 28 semanas. Destarte, verifica-se que a prematuridade é preponderante.

Quanto à discordância entre os pesos fetais ao diagnóstico no tipo II, ela foi a mesma, de 38% (porcentagem robusta) tanto em Gratacós, 2007³⁶, quanto neste estudo.

No estudo pioneiro na classificação das RCFs de acordo com a Dopplervelocimetria das AU, Gratacós e colaboradores constataram 90% de deterioração dos fetos restritos no tipo II (n=30)³⁶, o que ocorreu em 70,4% na série de Ishii et al., 2009 (n=27)²⁷, 58,9% na revisão sistemática de Buca et al., 2017 (n= 233)⁴², e 50% na atual casuística (n=6), desigualdade que se destaca, mas todos representam percentuais relevantes. Presumivelmente os parâmetros de definição de agravamento fetal utilizados foram díspares. No estudo de Gratacós, 2007, considerou-se deterioração fetal < 28 semanas, apenas com alteração grave da Dopplervelocimetria do DV (onda-a ausente ou reversa), enquanto que, no presente estudo, a partir de 26 semanas já se incluía piora dos padrões de PBF e da Dopplervelocimetria de AU. Ishii ²⁷ usou definição mais abrangente, que adicionava como parâmetro de piora fetal a parada do ganho de peso fetal a partir de 32 semanas; Buca ⁴², por seu turno, utilizou os mesmos critérios que Gratacós ³⁶, entretanto, observou porcentagem consideravelmente menor de deterioração fetal, fato que talvez tenha sido influenciado pela considerável diferença de número de casos entre os estudos (233 vs. 30).

Evidencia-se a importância e a gravidade do tema ao se descrever a incidência de óbito fetal. Neste estudo, constatamos alta taxa de OF tanto do feto menor 3/6 (50%) quanto do maior 1/6 (16,7%) nas gestações gemelares MCDA com RCFs tipo II de Gratacós (sendo um caso de OF duplo). Quando confrontadas com a literatura, essas proporções foram maiores. Quintero e colaboradores, em 2001 (n=14), apresentaram taxas de 42,8% e 14,2% para o feto restrito e maior, respectivamente, pouco menores que as nossas, mas relativamente similares, considerando-se a diferença no número de casos. A despeito de terem oferecido oclusão do cordão do feto restrito quando da deterioração do seu quadro (n=2), os resultados foram apartados.

Gratacós et al., 2007 (n=30), e Rustico et al., 2017 (n=62), ofereciam o procedimento também (oclusão do cordão do feto restrito), o que certamente influenciou nos resultados apresentados, sendo que, no primeiro, não houve OF inesperado e, no segundo, ocorreu em 10% do feto restrito e 13% do maior (proporções inferiores do que as nossas, sobretudo do feto menor).

Em paralelo com Ishii et al., 2009 ²⁷, apesar da vultosa discrepância entre o número de casos (6 vs. 27), obtivemos maior ocorrência de OF nos fetos menores (50% vs. 29,6%), o que pode ter sido influenciado pela diferença no manejo desses casos entre os serviços. Eventualmente, o fato de que as indicações de resolução foram mais abrangentes no estudo japonês, pode ter tido efeito nessa dessemelhança.

Já, Visentin et al., 2013 ⁵⁴, inusitadamente não observaram nenhum OF em 14 gestações do tipo II acompanhadas de forma prospectiva. Como apresentado anteriormente, a IG mediana do diagnóstico da alteração de

Doppler foi mais tardia (23 semanas) do que a do presente estudo (20 semanas). Quanto mais precoce o diagnóstico, potencialmente pior é a evolução, portanto, podem ter sido casos menos graves, o que é corroborado pela comparação dos pesos de nascimento dos fetos restritos: 1285 g no estudo italiano e 620 g no nosso. Porém, a desconformidade dos resultados desse estudo ainda causa estranheza.

No que concerne ao óbito neonatal, as proporções foram ainda mais notáveis na atual casuística: 2/3 (66,7%) dos RNs menores e 1/5 (20%) dos maiores das gestações MCDA com RCFs tipo II, acentuadamente diferente de Ishii et al., 2009: 11,1% e 18,5%, respectivamente. Salienta-se que, no nosso estudo, além do número ser ínfimo ($n=3$), 2/3 dos fetos restritos nasceram com peso muito baixo (520 g e 620 g) e, portanto, encontravam-se em situação crítica já ao nascimento. Ademais, pode haver algum desnível entre a capacidade (técnica e principalmente estrutural) da assistência neonatal entre as UTIs neonatais. No mesmo estudo supracitado de Visentin et al., 2013, não houve incidência de ONN, o que novamente produz dúvida em relação a ele.

A conduta frente às RCFs tipo II ainda não é consensual mundialmente. Nos casos graves, com diagnóstico precoce, mormente abaixo de 24 semanas, ou nas ocasiões de OF iminente antes da viabilidade, a terapia fetal: oclusão do cordão do feto restrito ou fetoscopia com LAVP vêm sendo propostas^{51, 76-78}.

A série mais recente e com maior número de pacientes de oclusão do cordão foi publicada em 2016, por Parra-Cordero, que incluiu 41 gestações gemelares MCDA com RCFs tipo II e os resultados foram favoráveis: a IG do parto foi de 36,4 semanas e logrou-se sobrevivência de 92,7% do feto maior⁷⁹.

Similarmente, a fetoscopia com LAVP parece produzir mudanças nos desfechos. Peeva e colaboradores, em 2015, demonstraram os resultados de 142 gestações MCDA tipo II submetidas à LAVP, em que a IG média do parto foi de 32 semanas, maior que as 30 semanas na conduta expectante; as taxas de sobrevivência foram de 38,7% e 67,6% dos fetos menores e maiores, respectivamente ³⁰. Casuística nacional, em artigo aceito para a publicação, incluindo 30 casos com esse diagnóstico, nos quais Dr. Cleisson Fabio Andriolli Peralta (CFAP) realizou a fetoscopia com LAVP nos casos de pré-óbito (Dopplervelocimetria de DV com onda-a ausente ou reversa) do feto menor, teve como desfechos: IG do parto 32,86 semanas, sobrevivência de 30% dos fetos restritos e 86,7% dos maiores ⁸⁰. Mesmo considerando-se que os casos submetidos ao procedimento foram mais graves, demonstrou prognóstico melhor do que a conduta expectante do presente estudo, cujas taxas de sobrevivência foram de 16,7% e 66,7%. Verifica-se que as RCFs tipo II são complicações com prognóstico desfavorável.

6.3 Restrição de Crescimento Fetal Seletiva tipo III

No que se refere à RCFs tipo III sob conduta expectante, notaram-se resultados menos desfavoráveis, da mesma forma que os apresentados na literatura. Quanto à IG no diagnóstico da alteração de Doppler, no nosso estudo, a mediana foi de 20,35 semanas, algo mais precoce que no estudo de Gratacós et al., 2007 (n=65), de 22 semanas ³⁶. Em relação à IG do parto (2 vivos), no presente estudo, ela foi pouco maior, de 32,71 semanas, em

comparação com os estudos de Gratacós, 2007 (n=65), 31,6 semanas ³⁶; de Ishii, 2009 (n=13), 31 semanas ²⁷ e de Rustico, 2017 (n=13), de 32 semanas ⁵⁰, no entanto, notoriamente mais tardias que no tipo II. Essa desigualdade pode ser efeito da heterogeneidade dos protocolos dos diversos serviços e, outrossim, da disparidade de número de casos entre os estudos.

A discordância entre os pesos estimados dos fetos foi substancialmente menor neste estudo (n=22), 32,54%, do que naquele em que se classificou as RCFs (n=65) ³⁶, 36%, o que pode ter relação, novamente, com a diferença entre o número de casos.

Em relação à deterioração do feto menor, no estudo em que se classificou as RCFs, foi verificada a proporção de 10,8% (Gratacós, 2007; n=65) ³⁶, analogamente à revisão sistemática de Buca et al., 2017 (n= 139) ⁴², em que a piora foi observada em 10,1% ⁴²; diversamente de Ishii et al., 2009, com taxa mais elevada, de 69,2% ²⁷, semelhante à nossa 15/22 (68,18%). Mais uma vez, a disparidade entre proporções nitidamente pode ter sido instigada pelas discrepantes definições de deterioração fetal, porém, de maneira geral, menores que no tipo II.

No que tange ao óbito fetal, sua incidência, nos casos de RCFs do tipo III, no presente estudo, foi de 4/22 (18,18%) dos fetos menores e 1/22 (4,5%) dos maiores, sendo que houve um caso de OF duplo. Diversamente do tipo II, nossas taxas foram, de modo geral, menos desiguais aos estudos publicados, no que se refere ao feto menor, com taxas menores que Gratacós, 2007, e maiores que Ishii, 2009, e Rustico, 2017; e, em relação ao feto maior, nossas taxas foram menores que os estudos referidos. Gratacós et al., 2004 (n=18) ²¹,

em estudo prospectivo, obtiveram 27,8% e 11,1% de OF no feto menor e no maior, respectivamente; o mesmo grupo, em 2007 (n=65) ³⁶, verificou 15,4% e 6,2%; Ishii et al., 2009 (n=13) e Rustico et al., 2017 (n=13), não observaram nenhum OF dos fetos maiores, com porcentagens de 15,4% e 8%, respectivamente, para os fetos menores. Supostamente, a menor discordância de peso entre os fetos (portanto menos graves), no presente estudo, pode ter tido algum efeito sobre essa diferença nos desfechos.

Não obstante, quanto ao óbito neonatal, as proporções foram bastante díspares, no nosso estudo, 11,1% e 4,8% dos RNs menores e maiores, respectivamente, e no de Ishii et al., 2009, as porcentagens correspondentes foram de 0% e 23%. Novamente, o fato de esses autores não terem observado nenhum ONN nos RNs restritos pode estar relacionado à qualidade do berçário no Japão. Porém, a maior mortalidade dos RNs maiores nesse mesmo berçário é inusitada, apesar da IG do parto no estudo de Ishii ter sido quase duas semanas menor que neste estudo.

A conduta cirúrgica ativa, fetoscopia com LAVP, assim como no tipo II é factível. Gratacós e colaboradores, 2008, publicaram resultados de 16 RCFs tipo III submetidos ao procedimento, em paralelo com 31 sob manejo expectante. Constataram que a dicorionização da placenta aumentou a taxa de OF do feto menor (66,7% vs 19,4%), contudo, protegendo o cogemelar de óbito concomitante; a proporção de sobrevivência dos 2 fetos foi semelhante entre os grupos ²⁹. Na casuística nacional supracitada ⁸⁰, Dr. CFAP também realizou fetoscopia com LAVP em 9 gestações do tipo III pré-óbito do feto menor, nas quais a sobrevivência foi de 55,6% dos fetos menores e 77,8% dos maiores,

inferior às taxas obtidas neste estudo (conduta expectante, n= 22): 72,73% e 91% dos fetos menores e maiores, respectivamente. Imprescindível ressaltar, entretanto, que os casos submetidos ao procedimento, como referido anteriormente, são mais graves (pré-óbito) do que os sob conduta expectante, e, dessa forma, é previsto OF de pelo menos um dos fetos no pós-operatório. Assim, por ora, não é factível a comparação dos resultados submetidos às condutas ativa ou expectante, principalmente no tipo III.

6.4 Diástole Zero e/ou Reversa na Dopplervelocimetria de artérias umbilicais na ausência de Restrição de Crescimento Fetal Seletiva

A literatura dispõe de um número extremamente diminuto de casos de DZ e/ou DR nas AU em gestações gemelares MCDA sem RCFs e, semelhantemente, esses casos não foram muito incidentes na atual casuística (n=5). Todavia, exatamente pelo fato de se tratar de intercorrência incomum, a descrição dos resultados é de extremo valor.

Ao se analisar os dados do presente estudo em paralelo com o de Gratacós et al., 2004 ²¹, em que se observou a incidência do fluxo intermitente em 4 de 80 (5%) gestações MCDA não complicadas, verificam-se surpreendentes discrepâncias, com os desfechos nitidamente piores na nossa casuística. Enquanto aqueles autores relataram o diagnóstico do fluxo intermitente numa IG mediana de 32,2 semanas, neste estudo, ele foi feito mais precocemente, com 21,71 semanas. Por esse parâmetro, já se supõe que

nossos casos foram mais graves. Ademais, a IG do parto também foi menor neste estudo: 30,78 semanas, enquanto que naquele foi de 35 semanas, refletindo, por conseguinte, em menores pesos ao nascimento, 1175 g e 1380 g para os fetos menores e maiores, respectivamente, neste estudo, *versus* 2030 g e 2345 g no outro.

Ainda, chama atenção o fato de que os autores não constataram nenhum OF, ao passo que, nesta casuística, sobreveio um caso de OF duplo. Na totalidade das placentas dos casos de fluxo intermitente sem RCFs no estudo de Gratacós ²¹, foram encontradas anastomoses artério-arteriais de grosso calibre, o que, como citado anteriormente, predispõe à instabilidade hemodinâmica, podendo ocasionar OF.

Essa divergência entre os resultados dos estudos não é facilmente decifrável. É evidente que os casos do estudo europeu foram menos graves do que os nossos. Porém, o motivo para terem sido tão díspares não fica claro, já que a definição de RCFs é semelhante nos dois estudos.

A importância de se descrever os resultados dessas gestações reside na observação de que eles foram piores do que se esperava pelos raros casos (de evolução mais benigna) da literatura. Como mencionado, houve um OF duplo com 34 semanas e 2 dias, sem que houvesse deterioração de qualquer parâmetro de Dopplervelocimetria ou PBF. Apenas em um caso o parto foi a termo. O restante, antes de 34 semanas: um deles sucedeu com 33 semanas, por piora do padrão do Doppler de AU (DR); outro com 28 semanas e 4 dias, pelo mesmo motivo e o derradeiro, o mais prematuro, com 26 semanas e 5 dias, indicado por alteração de PBF (4/8), sendo que o RN menor (770 g)

evoluiu com ONN. A prematuridade é um dos fatores de maior impacto sobre a morbimortalidade neonatal.

Apesar de esporádicas, sobretudo, os serviços de alta complexidade, como os do HC-FMUSP, continuarão a receber as gestações MCDA sem RCFs com alteração de Dopplervelocimetria de AU e, assim, é imprescindível que sejam conhecidos os desfechos dos casos precedentes, em especial, quando não foram favoráveis.

6.5 Comentários e implicações para a prática clínica

Os resultados obstétricos e perinatais são de suma relevância no aconselhamento do casal que se depara com o diagnóstico infrequente e preocupante de alteração grave do Doppler das AU em gestação MC; daí, se origina a importância deste estudo, que os descreve.

Além da RCFs ser condição rara, sua classificação de acordo com o fluxo diastólico nas AU do feto restrito é relativamente recente (2007), dificultando a existência de estudos com números de casos expressivos e que possam ser emparelhados adequadamente. Outro empecilho é a falta de uniformidade nas definições utilizadas.

Dessa maneira, a conduta diante das gestações MCDA com alteração de Doppler das AU ainda não está estabelecida, mas é imperioso que se busque a melhor condução dos casos com as informações de que se dispõe.

Assim, na análise dos estudos, constata-se que um dos principais desafios nesse manejo é a seleção dos candidatos ao procedimento cirúrgico (fetoscopia com LAVP). Nos casos muito graves (pré-óbito), parece que sua realização melhora o prognóstico do feto maior, em especial, na RCFs do tipo II, porém, podendo piorar a evolução do menor, o que pode ser considerado no aconselhamento dos pais.

A despeito de existir a classificação das RCFs de acordo com a Dopplervelocimetria de AU, nota-se que em cada tipo (I, II e III) pode haver imensa variação de gravidade. Ainda, o procedimento cirúrgico pode ser tecnicamente difícil ou não factível em alguns casos. Desse modo, a decisão final para cada gestante irá depender da combinação de diversos fatores: gravidade, desejo dos pais, aspectos técnicos, criando múltiplos cenários distintos. Portanto, a realização de ensaios clínicos randomizados, apesar de teoricamente ideal é impraticável, uma vez que dificilmente seria possível se recrutar número de casos suficientes com as mesmas características. Nessa conjuntura, ressalta-se a relevância dos trabalhos retrospectivos, mesmo os com números de casos reduzidos.

Outra conclusão marcante deste estudo é em relação às alterações de Doppler de AU nas gestações MCDA sem RCFs, nas quais, contrariamente ao que se observa na literatura, o prognóstico pode ser desfavorável. Destarte, esses casos merecem ser avaliados com maior frequência, ainda que não apresentem RCFs.

Ademais, a inexistência de um acompanhamento neurológico específico (com protocolos e escalas próprias) desses RNs redundando em grande limitação

deste estudo. Idealmente, esse seguimento deve ser feito, pois há indícios de que esse tipo de intercorrência, objeto do estudo, aumenta o risco de lesões e sequelas neurológicas, além do previsto pela prematuridade.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

O presente estudo, envolvendo gestações gemelares MCDA com DZ e/ou DR na Dopplervelocimetria de AU, sob conduta expectante, concluiu que:

- O tipo II de RCFs foi o que apresentou maior discordância de peso entre os fetos (tanto no diagnóstico, quanto na última avaliação) e entre os RNs;
- Nas ocasiões de OF, a maior latência até o desfecho foi no grupo Sem RCFs, seguido pelo tipo III e o tipo II teve a menor latência;
- A prematuridade foi preponderante em todos os grupos, sendo que a menor mediana de IG no parto (2 vivos) foi no tipo II, seguido do grupo Sem RCFs e, subsequentemente pelo tipo III;
- A deterioração dos parâmetros Dopplervelocimétricos (AU e DV) e biofísicos indicou a resolução da gestação (2 vivos) na maioria dos casos;
- O resultado perinatal geral foi mais desfavorável no tipo II, em que nenhuma mãe levou 2 RNs na alta hospitalar, e uma não levou nenhum RN;
- No que se refere à morbimortalidade perinatal, os desfechos foram piores no tipo II, sobretudo nos fetos menores.

8 ANEXO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Restrição de crescimento fetal seletiva em gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas: comparação dos resultados perinatais na conduta expectante com a ablação a laser das anastomoses placentárias

Pesquisador: Maria de Lourdes Brizot

Área Temática: Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):
(Medicina fetal, quando envolver procedimentos invasivos;);

Versão: 1

CAAE: 57102816.6.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.633.075

Apresentação do Projeto:

Os autores apresentam projeto relativo ao acompanhamento de gestações gemelares com restrição de crescimento fetal seletiva, condição onde um dos fetos encontra-se abaixo do percentil 10 e há discordância de mais de 25% entre os pesos fetais. Em casos específicos com alteração de medidas de doppler, o acompanhamento pode ser expectante ou pode ser realizado intervenção cirúrgica com uso de laser. Esse seguimento é muito importante pois essa condição pode trazer desfechos como óbito fetal ou sequelas neurológicas para um ou para os dois fetos. Assim, os autores propõe esse estudo para comparar os resultados perinatais da conduta expectante com o tratamento cirúrgico baseando-se, de forma retrospectiva, em banco de dados de casos do serviço entre 2008 e 2015.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem o objetivo de comparar os resultados perinatais, obstétricos e de desenvolvimento nos primeiros 4 anos de vida de fetos de gestações gemeres que desenvolveram restrição de crescimento seletiva e houve acompanhamento de forma expectante ou tratamento cirúrgico a

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.633.075

laser.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos ou benefícios por tratar-se de estudo retrospectivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa apresentada de forma adequada, envolvendo análise retrospectiva de banco de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_730422.pdf	16/06/2016 17:22:08		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_06_06_16.pdf	06/06/2016 16:10:39	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Outros	APROVA_CIAPP.pdf	06/06/2016 16:10:15	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Outros	APROVA_CEP_DOG.pdf	06/06/2016 16:09:39	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_30_05_16.pdf	06/06/2016 16:08:57	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Outros	CAPPESQ_06_06_16.pdf	06/06/2016	Maria de Lourdes	Aceito

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.633.075

Outros	CAPPESQ_06_06_16.pdf	16:06:09	Brizot	Aceito
--------	----------------------	----------	--------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

SAO PAULO, 12 de Julho de 2016

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'Joel Faintuch', is written over a horizontal line.

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9 REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:305-15.
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ. Births in the United States, 2013. *NCHS Data Brief.* 2014:1-8.
3. Ananth CV, Chauhan SP. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol.* 2012;36:156-61.
4. Glinianaia SV, Rankin J, Sturgiss SN, Ward Platt MP, Crowder D, Bell R. The North of England Survey of twin and multiple pregnancy. *Twin Res Hum Genet.* 2013;16:112-6.
5. Verberg MF, Macklon NS, Heijnen EM, Fauser BC. ART: iatrogenic multiple pregnancy? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21:129-43.
6. Ombelet W. The twin epidemic in infertility care - Why do we persist in transferring too many embryos? *Facts Views Vis Obgyn.* 2016;8:189-91.
7. Nakhuda GS, Sauer MV. Addressing the growing problem of multiple gestations created by assisted reproductive therapies. *Semin Perinatol.* 2005;29:355-62.
8. <http://tabnet.datasus.gov.br/>.

9. Assunção RA, Liao AW, Brizot MEL, Krebs VL, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010;56:447-51.
10. Bulletins - American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;104:869-83.
11. Spellacy WN, Handler A, Ferre CD. A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base. *Obstet Gynecol*. 1990;75:168-71.
12. Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol*. 2001;153:771-8.
13. Salihu HM, Bekan B, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:198-203.
14. Sheard C, Cox S, Oates M, Ndukwe G, Glazebrook C. Impact of a multiple, IVF birth on post-partum mental health: a composite analysis. *Hum Reprod*. 2007;22:2058-65.
15. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG*. 2008;115:58-67.

16. Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:19-30.
17. Chang YL, Chang SD, Chao AS, Hsieh PC, Wang CN, Wang TH. Clinical outcome and placental territory ratio of monochorionic twin pregnancies and selective intrauterine growth restriction with different types of umbilical artery Doppler. *Prenat Diagn*. 2009;29:253-6.
18. Zhao D, Lipa M, Wielgos M, Cohen D, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Comparison between monochorionic and dichorionic placentas with special attention to vascular anastomoses and placental share. *Twin Res Hum Genet*. 2016;19:191-6.
19. Gratacós E, Ortiz JU, Martínez JM. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32:145-55.
20. Bennasar M, Eixarch E, Martínez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22:376-82.
21. 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; 23:456-60.
22. Nakai Y, Ishiko O, Nishio J, Suzuki Si, Mine M, Imanaka M, Ogita S. Cyclic changes in the umbilical arterial flow in mono-chorionic, di-amniotic twin pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 101:135-8.

23. Wee LY, Taylor MJ, Vanderheyden T, Talbert D, Fisk NM. Transmitted arterio-arterial anastomosis waveforms causing cyclically intermittent absent/reversed end-diastolic umbilical artery flow in monochorionic twins. *Placenta*. 2003;24:772-8.
24. Hecher K, Jauniaux E, Campbell S, Deane C, Nicolaides K. Artery-to-artery anastomosis in monochorionic twins. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:570-2.
25. Taylor MJ, Denbow ML, Tanawattanacharoen S, Gannon C, Cox PM, Fisk NM. Doppler detection of arterio-arterial anastomoses in monochorionic twins: feasibility and clinical application. *Hum Reprod*. 2000;15:1632-6.
26. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K, Dymarkowski S, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:587.e1-8.
27. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, 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.
28. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;118:928-40.

29. Gratacós E, Antolin E, Lewi L, Martínez JM, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Enríquez 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.
30. Peeva G, Bower S, Orosz L, Chaveeva P, Akolekar R, Nicolaides KH. Endoscopic placental laser coagulation in monochorionic diamniotic twins with type II selective fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38:86-93.
31. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:342-8.
32. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:557-76.
33. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:247-63.
34. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Doné E, Cannie M, Gratacós E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199:511.e1-7.

-
35. Vanderheyden TM, Fichera A, Pasquini L, Tan TY, Wee LY, Frusca T, Fisk NM. Increased latency of absent end-diastolic flow in the umbilical artery of monochorionic twin fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26:44-9.
 36. 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.
 37. Gratacos E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:159-63.
 38. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:1203-7.
 39. Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol.* 2001;97:310-5.
 40. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:156-63.
 41. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119:47-55.

42. Buca D, Pagani G, Rizzo G, Familiari A, Flacco ME, Manzoli L, Liberati M, Fanfani F, Scambia G, D'Antonio F. Outcome in monochorionic twin pregnancies with selective intrauterine growth restriction according to the umbilical artery Doppler pattern of the smaller twin: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:559-568.
43. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000073.
44. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsál K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:466-76.
45. Fick AL, Feldstein VA, Norton ME, Wassel Fyr C, Caughey AB, Machin GA. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:178-83.
46. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:417-26.
47. Machin GA. Velamentous cord insertion in monochorionic twin gestation. An added risk factor. *J Reprod Med.* 1997;42:785-9.
48. Weiner E, Barber E, Feldstein O, et al. Placental histopathology differences and neonatal outcome in dichorionic-diamniotic as compared to monochorionic-diamniotic twin pregnancies. *Reprod Sci.* 2017:1933719117732163.

-
49. Hack KE, Nikkels PG, Koopman-Esseboom C, Derks JB, Elias SG, van Gemert MJ, Visser GH. Placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pregnancies in relation to perinatal outcome. *Placenta*. 2008;29:976-81.
 50. Rustico MA, Consonni D, Lanna M, Faiola S, Schena V, Scelsa B, Introvini P, Righini A, Parazzini C, Lista G, Barretta F, Ferrazzi E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:387-93.
 51. Chauhan S, Shields D, Parker D, Sanderson M, Scardo J, Magann E. Detecting fetal growth restriction or discordant growth in twin gestations stratified by placental chorionicity. *J Reprod Med*. 2004;49:279-84.
 52. Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, Allen MH. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:689-96.
 53. Machado REC, Brizot MEL, Miyadahira S, Francisco RP, Krebs VL, Zugaib M. Intrauterine growth restriction in monochorionic-diamniotic twins. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2014;60:585-90.
 54. Visentin S, Macchi V, Grumolato F, Porzionato A, De Caro R, Cosmi E. Expectant management in type II selective intrauterine growth restriction and abnormal cord insertion in monochorionic twins. *J Perinat Med*. 2013;41:309-16.
 55. Erskine RL, Ritchie JW, Murnaghan GA. Antenatal diagnosis of placental anastomosis in a twin pregnancy using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:955-9.

-
56. Zhao DP, de Villiers SF, Slaghekke F, Walther FJ, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. *Placenta*. 2013;34:589-93.
 57. Muñoz-Abellana B, Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Ferrer Q, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Hypertrophic cardiomyopathy-like changes in monochorionic twin pregnancies with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent/reversed end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30:977-82.
 58. Pasquini L, Conticini S, Tomaiuolo T, Sisti G, Seravalli V, Dani C, Di Tommaso M. Application of umbilical artery classification in complicated monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet*. 2015;18:601-5.
 59. Liao TB, Nomura RM, Liao AW, Francisco RP, Zugaib M. Fetal venous circulation in monochorionic twin pregnancies with placental insufficiency: prediction of acidemia at birth or intrauterine fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43:426-31.
 60. Zuckerwise L, Nayeri U, Abdel-Razeq S, Copel J, Bahtiyar MO. Doppler abnormalities in monochorionic diamniotic twin pregnancies with discordant growth. *J Perinatol*. 2015;35:387-9.
 61. Yinon Y, Ben Meir E, Berezowsky A, Weisz B, Schiff E, Mazaki-Tovi S, Lipitz S. Circulating angiogenic factors in monochorionic twin pregnancies complicated by twin-to-twin transfusion syndrome and selective intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2014; 210:141.e1-7.

-
62. Lopriore E, Sluimers C, Pasman SA, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in growth-discordant monochorionic twins: comparison between the larger and the smaller twin. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15:541-6.
 63. Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H, 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.
 64. Weisz B, Hogen L, Yinon Y, Gindes L, Shrim A, Simchen M, Schiff E, Lipitz S. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14:457-62.
 65. Chang YL, Chang SD, Chao AS, Lien R, Cheng PJ, Chueh HY. Low rate of cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Twin Res Hum Genet.* 2010;13:109-14.
 66. Inklaar MJ, van Klink JM, Stolk TT, van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenat Diagn.* 2014;34:205-13.
 67. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82:702-10.
 68. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. How accurate is second trimester fetal dating? *J Ultrasound Med.* 1991;10:557-61.
 69. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology.* 1992;182:501-5.

-
70. Committee on Obstetric Practice, the American Institute of Ultrasound in Medicine, and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. *Obstet Gynecol.* 2017;129:e150-e54.
 71. D'Antonio F, Bhide A. Early pregnancy assessment in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:201-14.
 72. Liao AW, Brizot MdeL, Kang HJ, Assunção RA, Zugaib M. Longitudinal reference ranges for fetal ultrasound biometry in twin pregnancies. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67:451-5.
 73. Francisco RP, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1042-8.
 74. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;136:787-95.
 75. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41:114-25.
 76. Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, Benzina N, Essaoui M, Al Ibrahim A, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2013;33:109-15.
 77. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, Perapoch J, Deprest J. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:782-9.

-
78. Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson MP. Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:319-24.
 79. Parra-Cordero M, Bennasar M, Martínez JM, Eixarch E, Torres X, Gratacós E. Cord occlusion in monochorionic twins with early selective intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler: A consecutive series of 90 cases. *Fetal Diagn Ther.* 2016;39:186-91.
 80. Miyadahira M, Brizot M, Carvalho M, et al. Type II and III Selective Fetal Growth Restriction: Perinatal outcomes of expectant management and laser ablation of placental vessels. *Clinics* Accepted manuscript 2017 ID CLINICS-2017-0210R1.