JULIANNY CAVALHEIRO NERY NAKANO

**Análise comparativa de curvas de crescimento fetal em
gestação gemelar com insuficiência placentária grave**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nakano, Julianny Cavalheiro Nery

Análise comparativa de curvas de crescimento fetal em gestação gemelar com insuficiência placentária grave / Julianny Cavalheiro Nery Nakano. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Adolfo Wenjaw Liao.

Descritores: 1.Gravidez 2.Gêmeos 3.Feto/crescimento 4.Circunferência abdominal 5.Peso fetal 6.Ultrassonografia 7.Insuficiência placentária

USP/FM/DBD-314/15

Dedicatória

Aos meus pais, Getulio e Elivete, pela confiança e apoio incondicionais.

É fácil ganhar o mundo quando se tem para onde voltar.

Ao meu querido irmão, por me permitir ser exemplo para sua caminhada.

Ao meu amor, Eduardo, pela nossa pequena família, pela paciência e por fazer a minha vida mais leve e colorida.

Agradecimento Especial

Ao meu orientador, Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao,
obrigada pela generosidade e tolerância.

Minha mais profunda admiração pela sua inteligência,
perspicácia e bom humor.

Minha gratidão imensurável pelos anos de convivência
e aprendizado.

Agradecimientos

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, pela valiosa presença nesses anos, pelo exemplo de retidão de caráter, competência e determinação.

Ao Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar e Dr. Seizo Miyadahira, pela atenção e pelas contribuições dadas a este estudo durante o exame de qualificação.

Às amigas especiais que fiz durante o desenvolvimento deste estudo, Carolina Maia, Lilia Oliveira, Estela Nishie, Helenice Kang, Lorena Caldas, Marcela Xavier, Maria Claudia Affonso, Mariana Miyadahira e Marina Kiyohara, obrigada pelo apoio e incentivo, dentro e fora do HCFMUSP.

Aos médicos que tanto contribuíram para minha formação em medicina fetal, Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini de Carvalho, Dr. Javier Miguelez e Prof. Dr. Vitor Bunduki.

À Clínica Obstétrica e a todos os médicos do HCFMUSP, pela oportunidade de convívio e aprendizado.

À Sra. Lucinda Pereira, Srta Aghata Rodrigues e ao Sr. Alan Garcia, pela presteza e ajuda nesta caminhada.

Com muito respeito, às gestantes da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da USP, pela confiança e entrega. Vocês são a razão do nosso esforço e dedicação.

A importância de uma coisa há que ser medida pelo encantamento que a coisa produza em nós.

Manoel de Barros

NORMALIZAÇÃO

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

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

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

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

Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas.....	xv
Lista de Tabelas.....	xvi
Lista de Gráficos	xviii
Lista de Figuras	xix
Resumo	xx
Summary	xxii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 PROPOSIÇÃO.....	5
3 REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1 Prevalência	8
3.2 Resultados perinatais associados à gestação múltipla	8
3.3 Crescimento em gestações múltiplas	9
3.4 Restrição de crescimento em gestações múltiplas	11
3.5 Discordância de peso em gestações múltiplas	12
3.6 Avaliação ultrassonográfica do peso fetal.....	13
3.7 Avaliação ultrassonográfica do crescimento fetal em gestações gemelares	15
3.7.1 Comparação de dados biométricos.....	15
3.7.2 Curvas de referência para gêmeos	16
3.7.3 Avaliação do peso fetal gemelar em curvas customizadas	19
3.7.4 Curvas de referência de peso ao nascimento	20
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	22
4.1 Delineamento da pesquisa	23
4.2 Aprovação ética	23
4.3 Casuística	23
4.4 Método.....	24
4.4.1 Critérios de inclusão.....	24
4.4.2 Tamanho amostral	24
4.4.3 Identificação dos casos	25
4.4.4 Coleta de dados	25
4.4.5 Exame ultrassonográfico.....	26
4.4.6 Variáveis do estudo.....	26
A Variáveis maternas.....	26
B Dados da gestação	26
C Variáveis fetais.....	28

D Variáveis ultrassonográficas	29
E Dopplervelocimetria da artéria umbilical.....	32
F Variáveis do parto e do recém-nascido	35
4.4.7 Escore Zeta.....	36
4.4.8 Modelos de Equações de Estimação Generalizada (GEE)	37
4.4.9 Armazenamento de dados	37
4.4.10 Análise estatística	37
5 RESULTADOS.....	39
5.1 Caracterização da população do estudo.....	40
5.2 Descrição das variáveis maternas	41
5.2.1 Idade materna e cor	41
5.2.2 Antecedentes clínicos	41
5.2.3 Antecedentes obstétricos.....	41
5.3 Descrição das variáveis da gestação.....	42
5.3.1 Corionicidade	42
5.3.2 Idade gestacional no momento do diagnóstico de insuficiência placentária grave	43
5.3.3 Peso fetal estimado no momento do diagnóstico.....	44
5.3.4 Escore zeta para o peso fetal estimado	45
5.4 Descrição das variáveis do parto e do recém-nascido.....	46
5.4.1 Idade gestacional no parto.....	46
5.4.2 Via de parto.....	47
5.4.3 Condição de nascimento.....	47
5.4.4 Distribuição por sexo	48
5.4.5 Peso ao nascer	49
5.5 Modelos de equações de estimação generalizada	51
5.5.1 Modelo completo de equações de estimação generalizada	51
5.5.2 Modelo final de equações de estimação generalizada.	52
6 DISCUSSÃO.....	63
7 CONCLUSÃO	72
8 ANEXOS	74
9 REFERÊNCIAS	79

Listas

Abreviaturas e Siglas

AP	Anatomopatológico
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência cefálica
CF	Comprimento do fêmur
CCN	Comprimento cabeça-nádega
CG	Cogemelar
DAP	Diâmetro anteroposterior
DAT	Diâmetro transverso
DBP	Diâmetro biparietal
DI	Diástole intermitente
DOF	Diâmetro occipito-frontal
DR	Diástole reversa
DUM	Data da última menstruação
DZ	Diástole zero
<i>et. al</i>	E outros
FA	Feto acometido
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IG	Idade gestacional
IP	Índice de pulsatilidade
n	Número de casos
OFIU	Óbito fetal intrauterino
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RN	Recém-nascido
SILOG	Sistema de informação em obstetrícia e ginecologia
SPSS	Statistical Package for Social Science
USG	Ultrassonografia

Tabelas

Tabela 1 -	Distribuição das 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave de acordo com a corionicidade – HCFMUSP – 2005 a 2013.....	42
Tabela 2 -	Distribuição da idade gestacional do parto em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013.....	46
Tabela 3 -	Distribuição do resultado perinatal em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013.....	47
Tabela 4 -	Distribuição do sexo fetal em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013	48
Tabela 5 -	Distribuição do peso ao nascimento em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP – 2005 a 2013.....	49
Tabela 6 -	Classificação do peso ao nascimento de acordo com a curva de Fenton <i>et al.</i> em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013.....	50
Tabela 7 -	Testes de Wald para as variáveis do modelo completo de equações de estimação generalizada, em 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013.....	51
Tabela 8-	Testes de Wald das variáveis do modelo final de equações de estimação generalizada para comparação das curvas de peso e circunferência abdominal fetal nas 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP – 2005 a 2013	52
Tabela 9 -	Estimativas de coeficientes para as variáveis significativas no modelo final de equações de estimação generalizada, fixadas as categorias de referência (sexo feminino e interação grupo cogemelar x peso fetal – Hadlock) nas 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013	54

Tabela 10 - Estimativas de escore zeta médio segundo cada subgrupo (feto acometido e cogemelar) e critério de avaliação de crescimento fetal de acordo com o modelo final de equações de estimação generalizada, em 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP – janeiro de 2005 a outubro de 2013.....	55
Tabela 11 - Distribuição do peso estimado de 47 fetos com diástole zero ou reversa na artéria umbilical, segundo diferentes critérios ultrassonográficos, em 47 gestações gemelares – HCFMUSP – 2005 a 2013.....	58
Tabela 12 - Distribuição da estimativa da circunferência abdominal por percentil, segundo diferentes critérios ultrassonográficos, em 47 gestações gemelares – HCFMUSP – 2005 a 2013.....	59
Tabela 13 - Nível descritivo estatístico da comparação dos valores de escore zeta obtidos em 47 fetos, com fluxo diastólico zero ou reverso na artéria umbilical, segundo diferentes critérios ultrassonográficos, em 47 gestações gemelares – HCFMUSP – 2005 a 2013.....	61
Tabela 14 - Nível descritivo estatístico da comparação dos valores de escore zeta obtidos em fetos, sem alteração dopplervelocimétrica do fluxo na artéria umbilical, segundo diferentes critérios ultrassonográficos, em 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave no outro gemelar – HCFMUSP – 2005 a 2013.....	62

Gráficos

Gráfico 1 -	Histograma de distribuição da idade gestacional, no momento do diagnóstico de insuficiência placentária grave, em 47 gestações gemelares – HCFMUSP – 2005 a 2013.....	43
Gráfico 2 -	Histograma de distribuição do peso fetal estimado, no momento do diagnóstico de insuficiência placentária grave, em 47 gestações gemelares – HCFMUSP – 2005 a 2013.....	44
Gráfico 3 -	Perfil médio estimado e intervalo de confiança 95% do escore zeta para cada grupo (feto acometido e cogerelar) e critério de avaliação de crescimento fetal segundo modelo final de equações de estimação generalizada em 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP – de 2005 a 2013	56

Figuras

Figura 1 -	Corte ultrassonográfico transverso do polo cefálico fetal ilustrando a medida do diâmetro biparietal (DBP) e do diâmetro occipitofrontal (DOF)	30
Figura 2 -	Imagem ultrassonográfica transversa do abdome fetal ilustrando as medidas do diâmetro posterior (D1) e transverso (D2)	31
Figura 3 -	Imagem ultrassonográfica demonstrando a medida do comprimento do fêmur	31
Figura 4 -	Sonograma ilustrando o Doppler de artéria umbilical com fluxo diastólico presente	34
Figura 5 -	Sonograma da artéria umbilical ilustrando fluxo diastólico ausente (DZ)	34
Figura 6 -	Sonograma da artéria umbilical ilustrando fluxo diastólico reverso (DR)	35
Figura 7 -	Sonograma ilustrando fluxo diastólico intermitente na artéria umbilical.....	35

Resumo

Nakano JCN. *Análise comparativa de curvas de crescimento fetal em gestação gemelar com insuficiência placentária grave* [Dissertação] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Objetivo: Comparar o desempenho de diferentes curvas de referência de crescimento fetal em gestações gemelares com insuficiência placentária grave. **Método:** Estudo retrospectivo envolvendo gestações gemelares (n=47), com fluxo diastólico zero ou reverso, no estudo dopplervelocimétrico da artéria umbilical de um dos fetos, e ambos os fetos vivos no momento do diagnóstico. Não foram incluídas gestações com anomalia fetal “major”, síndrome de transfusão feto-fetal, ou de ordem maior. Em ambos os fetos (acometido, FA; e cogemelar, CG), as estimativas de peso fetal foram convertidas em escore zeta de acordo com os critérios de Hadlock, Liao e Araújo. As medidas de circunferência abdominal foram convertidas de acordo com as curvas de Hadlock, Liao, Araújo, Ong e STORK. A análise estatística foi realizada segundo modelos de equações de estimação generalizada. **Resultados:** A idade materna média foi $27,8 \pm 7,4$ anos, 24 (51%) pacientes eram primigestas, 12 (25,5%) apresentavam antecedentes clínicos significativos e 61,7% (n=29) eram monocoriônicas. A idade gestacional média no momento do diagnóstico da diástole zero ou reversa foi de $27,4 \pm 4,7$ semanas. A idade gestacional média do parto foi de $32,9 \pm 2,9$ semanas e o peso médio ao nascimento dos fetos acometidos foi de 1075 ± 469 g, e dos cogemelares, 1749 ± 544 g. No modelo investigado, foram preditores significativos do escore-zeta: sexo fetal ($p < 0,001$) e a interação sub-grupo (feto acometido/cogemelar) e critério ($p < 0,001$). As estimativas do escore zeta médio (erro padrão) para o peso fetal estimado segundo cada critério examinado foram Hadlock FA: -2,98 (0,18), CG: -1,16 (0,15), Liao FA: -2,89 (0,24), CG: -0,58 (0,19), Araújo FA: -3,05 (0,29), CG: -0,75 (0,18). Para circunferência abdominal, Hadlock FA: -3,14 (0,26), CG: -1,13 (0,19), Liao FA: -2,63 (0,27), CG: -0,42 (0,19), Araújo FA: -2,44 (0,22), CG: -0,71 (0,14), Ong FA: -3,36 (0,34), CG: -1,48 (0,23) e STORK FA: -2,36 (0,14), CG: -1,18 (0,10). **Conclusão:** Em gestações gemelares, com diástole zero ou reversa em um dos fetos, as curvas que melhor diferenciaram os fetos acometidos de seus cogemelares foram as curvas nacionais, publicadas por Liao *et al.* e Araújo *et al.*

Descritores: 1. gravidez; 2. gêmeos; 3. feto / crescimento; 4. circunferência abdominal; 5. peso fetal; 6. ultrassonografia; 7. insuficiência placentária.

Summary

Nakano JCN. *Comparison of fetal growth reference ranges in twin pregnancies with severe placental insufficiency* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Objectives: To compare the performance of different fetal growth reference curves in twin pregnancies with severe placental insufficiency. **Methods:** Retrospective analysis of 47 twin pregnancies with absent or reverse end diastolic flow in the umbilical artery in one fetus, and both twins alive at diagnosis. Pregnancies with major fetal abnormality, twin-twin transfusion and higher order were not included. At each ultrasound evaluation, estimated fetal weight zeta-scores were calculated for both fetuses (abnormal Doppler, AD; co-twin, CT) according to the following criteria: Hadlock, Liao and Araújo. Abdominal circumference zeta-scores were calculated according to Hadlock, Liao, Araújo, Ong and STORK. Statistical analysis was performed with generalized estimating equation regression. **Results:** Mean maternal age was 27.8 ± 7.4 years, 24 (51%) women were primigravida, 12 (25.5%) had a previous clinical history and 29 (61.7%) were monochorionic. Gestational age at abnormal Doppler diagnosis was 27.4 ± 4.7 weeks. Gestational age at delivery was 32.9 ± 2.9 weeks and mean birthweight was 1075 ± 469 g for AD twin, and 1749 ± 544 g in CT group. Zeta-score values were significantly related to fetal sex ($p < 0.001$) and subgroup (abnormal Doppler/co-twin) versus criteria interaction ($p < 0.001$). Estimated fetal weight mean zeta-score (standard error) according to each criteria were: Hadlock AD: -2.98 (0.18), CT: -1.16 (0.15), Liao AD: -2.89 (0.24), CT: -0.58 (0.19), Araújo AD: -3.05 (0.29), CT: -0.75 (0.18). Values for abdominal circumference were: Hadlock AD: -3.14 (0.26), CT: -1.13 (0.19), Liao AD: -2.63 (0.27), CT: -0.42 (0.19), Araújo AD: -2.44 (0.22), CT: -0.71 (0.14), Ong AD: -3.36 (0.34), CT: -1.48 (0.23) and STORK AD: -2.36 (0.14), CT: -1.18 (0.10). **Conclusion:** In twin pregnancies with absent or reversed end diastolic flow in the umbilical artery of one fetus, affected fetuses and their co-twins are best differentiated by Liao *et al.* and Araújo *et al.* reference ranges.

Descriptors: 1. pregnancy; 2. twins; 3. fetus / growth; 4. abdominal circumference; 5. fetal weight; 6. ultrasonography; 7. placental insufficiency.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Gestação múltipla é definida como aquela em que há o desenvolvimento intrauterino de mais de um zigoto ou divisão do mesmo zigoto, proveniente de um ou mais ciclos ovulatórios e independente do número final de neonatos⁽¹⁾. Tem assumido relevância crescente na obstetrícia por apresentar taxas altas de complicações obstétricas e neonatais e também pelo aumento crescente na sua incidência. No período de 1980 a 2004 apresentou incremento de até 70% na sua ocorrência ⁽²⁾. No estado de São Paulo, entre os anos de 2008 e 2012, o aumento dos partos de gestações gemelares ocorridos entre 32 e 36 semanas foi de 28,3%, e de 29,7% na cidade de São Paulo⁽³⁾.

A morbimortalidade perinatal nessas gestações está associada às complicações exclusivas das gestações múltiplas, como gêmeos unidos, síndrome da transfusão feto-fetal, feto acárdico (monocoriônicos), ao aumento da incidência de malformações congênitas e principalmente à prematuridade e ao baixo peso ao nascimento.

Assunção *et al.* publicaram, em 2010, estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no qual mostram que 29% dos gêmeos nascem com idade gestacional abaixo de 34 semanas e 19% deles com idade gestacional menor que 32 semanas. O estudo apresenta taxas de baixo peso ao

nascimento e muito baixo peso ao nascimento, ou seja, abaixo de 2.500 g e menor que 1.500 g por volta de 72% e 22%, respectivamente ⁽⁴⁾.

Com relação ao crescimento fetal nas gestações múltiplas, Alexander *et al.*⁽⁵⁾, em 1998, publicaram dados de nascimento de 463.856 gêmeos nos Estados Unidos da América extraídos do *National Center for Health Statistics*, de 1991 a 1995, construindo curvas de referência de peso ao nascimento para gêmeos e comparando-as com as gestações únicas. Esses autores relatam que o crescimento de gêmeos e fetos únicos se assemelha até a vigésima oitava semana. Após esse período, o percentil 10 da tabela de peso dos fetos únicos corresponde ao percentil 50 para gêmeos.

Esses dados inferem que, após esse período, os fetos provenientes de gestações duplas são fisiologicamente menores. Os autores também defendem o uso de curvas de referência específicas para únicos e múltiplos, além da necessidade de ajustes para gênero e raça.

A avaliação clínica do crescimento fetal em gêmeos é limitada na identificação de fetos com restrição de crescimento intrauterino ⁽⁶⁾ e, portanto, dependente da ultrassonografia. Esta tarefa torna-se ainda mais desafiadora quando levamos em conta as diferenças do padrão de crescimento, nos diferentes trimestres em gêmeos, quando comparadas com as gestações únicas. Dispomos também de um grande número de curvas de referência de peso para gestações únicas e algumas curvas de referência de peso construídas para gêmeos ⁽⁷⁻¹¹⁾, porém sem evidências fortes o suficiente para se adotar uma ou outra. Assim, na prática, a avaliação do crescimento

fetal gemelar continua usando valores de referência derivados de fetos únicos.

Além disso, as fórmulas usadas corriqueiramente para cálculo de peso fetal não são exatas e por vezes se afastam muito do peso fetal ao nascimento. Dudley ⁽¹²⁾, em 2005, comparou diversos modelos de predição ultrassonográfica de peso fetal e encontrou erros superiores a 14% em todas as fórmulas avaliadas.

Portanto, este estudo tem a intenção de identificar, dentre as curvas de referência usadas na prática clínica diária, qual tem maior sensibilidade na identificação de fetos com risco de insuficiência placentária grave, com menor taxa de falsos positivos, na tentativa de nortear as condutas práticas no seguimento das gestações gemelares, dispendendo a atenção necessária aos casos que necessitam dela e evitando ansiedade desnecessária nos casos de crescimento fetal pequeno, porém adaptado.

2 Proposição

2 PROPOSIÇÃO

Este estudo visa comparar o desempenho de diferentes curvas ultrassonográficas de crescimento fetal em gestações gemelares com insuficiência placentária grave.

3 Revisão de Literatura

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Prevalência

Cohen *et al.*, em revisão publicada em 2010, afirmam que as gestações gemelares correspondem a 3% de todos os nascidos vivos e são responsáveis por até 15% da mortalidade perinatal total. Segundo os autores, a frequência de gêmeos monozigóticos continua estável em cerca de 3 a 5/1.000 nascimentos; já os dizigóticos têm taxas variáveis, entre 1,3 e 49/1.000 nascimentos, dependendo de fatores como a localização geográfica, o uso de técnicas de reprodução assistida e a distribuição da idade materna ⁽¹³⁾.

3.2 Resultados perinatais associados à gestação múltipla

Siddiqui *et al.*, em 2007, citaram dados históricos mostrando taxas de óbito perinatal de 28% nas gestações monócóricas e 16% nas dicóricas. Com o aprimoramento do diagnóstico e cuidados na assistência as perspectivas melhoraram, mas ainda assim a mortalidade perinatal permanece em 3,0% nas monócóricas e 1,5% nas gestações dicóricas, enquanto nas gestações únicas situa-se em torno de 0,5% ⁽¹⁴⁾.

Os gêmeos tendem a nascer antes que os fetos únicos. Rao *et al.*, em 2004, indicaram que a idade gestacional média das gestações únicas é de 39 semanas e de 35 semanas para as gestações gemelares. Os partos

prematturos ocorrem em cerca da metade das gestações múltiplas e estas são responsáveis por 10 a 12% de todos os partos pré-termo. A idade gestacional no parto abaixo de 32 semanas é mais frequente nas gestações monócórionicas (9,2%) do que nas dicórionicas (5,5%). Nas gestações únicas, esse número é de 1 a 2% ⁽¹⁵⁾.

Powers *et al.*, em 1994, afirmaram que as gestações gemelares, quando comparadas às gestações únicas, têm um risco relativo de muito baixo peso ao nascimento, baixo peso ao nascimento, morte neonatal e pós-natal de 10, 8,6, 7,1 e 2,6, respectivamente. Na casuística apresentada, 50,1% dos gêmeos nascem com peso abaixo de 2.500g ⁽¹⁶⁾.

Smith *et al.* ⁽¹⁷⁾, em 2014, referiram que os recém-nascidos de gestações gemelares permanecem com maior risco na mortalidade neonatal (RR 6,30 IC 95% [6.07 a 6.53]) em comparação com os recém-nascidos de gestações únicas. Esse estudo corrobora outros que apontam taxas de óbito perinatal 4 a 10,7 vezes maiores em gêmeos quando comparados aos únicos ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

3.3 Crescimento em gestações múltiplas

Blickstein, em 2002, comentou sobre o crescimento normal e anormal em gêmeos, e explicou a divergência no crescimento fetal gemelar como sendo fisiológico e relacionado com a capacidade uterina. Com o aumento das demandas fetais, a taxa de crescimento em gestações múltiplas tende a desacelerar mais precocemente quando comparada às únicas. No artigo, o

autor descreve o crescimento fetal gemelar dividido em três fases; na fase A (até 28-30 semanas), os múltiplos apresentam as mesmas taxas de crescimento que os fetos únicos; na fase B, que se inicia na 30ª semana de gestação, acontece uma desaceleração do crescimento dos gêmeos. Por fim, a fase C (que se inicia por volta da 32ª semana), é caracterizada por um período de manutenção da diferença dos pesos entre gêmeos e únicos. Os gêmeos, quando nascidos a partir da fase B, apresentam diferença de 15% nos pesos quando comparados aos únicos ⁽²¹⁾.

Também Blickstein, em 2004, afirmou que, sim, é normal para os múltiplos serem menores que os fetos únicos, em razão de uma adaptação fisiológica causada por um ambiente uterino limitado. Assim sendo, um útero eficiente, porém sobrecarregado, reduz o tamanho dos conceptos a fim de aumentar a idade gestacional e alcançar maior maturidade fetal⁽²²⁾.

O autor afirma que não é correto o uso de parâmetros construídos para gestações únicas nas gestações múltiplas, pois estas possuem padrões diferentes de crescimento. Também não é apropriado julgar que todo feto pequeno para a idade gestacional proveniente de gestação dupla ou tripla resulta de um mecanismo fisiológico. Em algum momento, o processo adaptativo pode falhar e levar à insuficiência placentária, contribuindo com as altas taxas de morbimortalidade perinatal ⁽²²⁾.

Lewi *et al.*, em artigo de revisão de 2014, apontam que o uso de curvas de referência para peso em gestações múltiplas apresenta resistência na sua implementação na prática diária por medo de subestimar os fetos que apresentam crescimento deficiente ⁽²³⁾.

No mesmo artigo, discorrem sobre as dificuldades do manejo das gestações múltiplas com discordância de crescimento entre os fetos. Afirmam que o interesse de ambos os fetos deve ser considerado. As gestações monócóricas têm risco especialmente elevado de resultados adversos, visto que a circulação placentária dos dois fetos é interligada. Já nas gestações dicóricas, as alterações de crescimento fetal podem ser conduzidas como nas gestações únicas, porém é necessário ponderar o benefício do parto prematuro para o feto de menor peso em relação à prematuridade do feto maior ⁽²³⁾.

Kosińska-Kaczyńska *et al.*, em 2013, avaliaram as taxas de parto prematuro iatrogênico em gemelares, e destacaram que 37,3% desses partos foram iatrogênicos e que a restrição de crescimento foi uma das indicações mais comuns da resolução da gestação (17%). Esses recém-nascidos tiveram maiores taxas de complicações respiratórias e admissão em unidade de terapia intensiva (UTI). O parto foi realizado por via alta em 90,2% dos casos ⁽²⁴⁾.

3.4 Restrição de crescimento em gestações múltiplas

O crescimento fetal é influenciado por diversos fatores: maternos, placentários, fetais e ambientais. Maulik, em 2006, discorreu sobre esses fatores e incluiu a gestação múltipla entre eles. No artigo, o autor enfatiza o aumento do risco de restrição de crescimento intrauterino (RCIU) na

gestação múltipla e que esta tem os mesmos fatores etiológicos que as gestações únicas⁽²⁵⁾.

Sebire *et al.*, em 1998, constataram que a possibilidade de se observar, pelo menos, um gemelar com restrição de crescimento intrauterino é de 34% nos monócórionicos e 23% em gestações dicórionicas, contribuindo com as altas taxas de prematuridade e resultados perinatais desfavoráveis⁽²⁶⁾.

Assunção *et al.*, em 2010, mostraram que a taxa de fetos com peso ao nascimento abaixo do percentil 10 de Alexander para gêmeos⁽⁵⁾ foi de 16% nas dicórionicas, 23% nas monócórionicas diamnióticas e em 26% das monócórionicas monoamnióticas⁽⁴⁾.

3.5 Discordância de peso em gestações múltiplas

D'Antonio *et al.*, em 2013, analisaram 2.161 gestações múltiplas, em um estudo retrospectivo no Reino Unido, levando em conta a frequência relativamente alta de discordância de crescimento entre os pares de gêmeos. Essa diferença é encontrada igualmente em 10% das gestações mono e dicórionicas. Os autores demonstram que a diferença média de peso entre os pares é de 10% e que a diferença maior que 25% nos pesos estimados fetais por meio da ultrassonografia está associada ao aumento da mortalidade perinatal. Essa diferença é calculada pela razão entre a diferença de peso entre os gêmeos maior e menor e o peso do maior feto⁽²⁷⁾.

O estudo mostra que a diferença de peso estimado fetal constatada pela ultrassonografia quando maior que 25% apresenta risco relativo de óbito perinatal de 7,3 (95% IC, 4,4 a 12,0). A discordância de peso maior que 25%, na determinação de risco de morte perinatal, nesse estudo, independe de outras variáveis como corionicidade ou peso individual de cada feto, e nesses casos a vigilância da vitalidade fetal é aconselhada a partir de 26 semanas de gestação ⁽²⁷⁾.

Machado *et al.*, em 2014, em estudo com 34 gestações monócóricas e diamnióticas, compararam 18 gestações monócóricas, diamnióticas com restrição de crescimento seletiva (quando um dos fetos encontra-se abaixo do percentil 10 para a idade gestacional), com 16 gestações monócóricas, diamnióticas com restrição de crescimento em ambos os fetos e concluíram que existe maior morbidade no grupo com restrição de crescimento seletiva, porém sem diferenças na mortalidade durante a gestação e período neonatal ($p = 0,09$)⁽²⁸⁾.

3.6 Avaliação ultrassonográfica do peso fetal

Diversas fórmulas para calcular o peso fetal foram desenvolvidas ao longo do tempo usando medidas fetais obtidas pela ultrassonografia.

Campbell *et al.*⁽²⁹⁾ e Higginbottom *et al.* ⁽³⁰⁾, em 1975, foram os primeiros autores a publicar fórmulas para o cálculo do peso fetal, seguidos de Warsof *et al.* ⁽³¹⁾ em 1977, Jordaan *et al.* ⁽³²⁾ em 1983 e Hadlock *et al.* ⁽³³⁾

em 1984. Os autores citados usam apenas a medida da circunferência abdominal para a estimativa do peso.

Visando melhorar a acurácia na estimativa do peso fetal, de 1975 até hoje foram publicados diversos estudos que combinam medidas biométricas fetais variadas em grupos distintos de fetos para o cálculo de peso.

Hadlock *et al.*, em 1985, desenvolveram uma fórmula que utiliza as medidas do diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF), que é ainda amplamente utilizada ⁽³⁴⁾.

Ricci *et al.* ⁽³⁵⁾, em 2011, mostraram em um estudo prospectivo que a fórmula desenvolvida por Hadlock *et al.* ⁽³⁴⁾ em 1985 tem melhor acurácia na estimativa ultrassonográfica de peso fetal quando comparada com outras duas fórmulas, Warsof *et al.* ⁽³¹⁾ de 1977 e Shepard *et al.* ⁽³⁶⁾ de 1982.

Apenas uma fórmula foi descrita para cálculo de peso em gêmeos. Ong *et al.* ⁽³⁷⁾, em 1999, usaram as medidas da circunferência abdominal e comprimento do fêmur. Mostraram um desempenho ligeiramente melhor que as outras fórmulas testadas – Hadlock *et al.* ⁽³⁴⁾, Shepard *et al.* ⁽³⁶⁾ e Campbell *et al.* ⁽²⁹⁾ – para gestações gemelares; entretanto, existem críticas aplicáveis ao trabalho. A população testada foi a mesma utilizada para a construção da fórmula e esta não apresentou desempenho satisfatório para os fetos com peso menor que 2.000 g.

Khalil *et al.* ⁽³⁸⁾, em 2014, publicaram estudo retrospectivo envolvendo 586 gestações múltiplas cujos pesos estimados foram obtidos por meio de

33 fórmulas diferentes, com a intenção de determinar a acurácia destas. A média de erro entre o peso fetal estimado pela ultrassonografia e o peso ao nascer foi menor que 10% em três fórmulas avaliadas, Hadlock *et al.* ⁽³⁴⁾, Shepard *et al.* ⁽³⁶⁾ e Ong *et al.* ⁽³⁷⁾. O melhor desempenho foi identificado pela fórmula de Hadlock.

3.7 Avaliação ultrassonográfica do crescimento fetal em gestações gemelares

Os trabalhos que avaliam as variáveis ultrassonográficas do crescimento fetal datam da década de 1970. Muitos deles comparam o crescimento fetal dos gêmeos com as gestações únicas; outros constroem curvas de referência específicas para gemelares e outros, ainda, utilizam curvas customizadas (específicas para as características maternas, tais como altura, peso, paridade e origem étnica) para avaliação do peso fetal.

3.7.1 Comparação de dados biométricos

Scheer, em 1974 ⁽³⁹⁾, e Shah *et al.*, em 1987 ⁽⁴⁰⁾, não demonstraram diferenças significativas entre as medidas do diâmetro biparietal de fetos gemelares quando comparados com fetos únicos.

Já Göttlicher *et al.* ⁽⁴¹⁾, em 1977, e Grennert *et al.* ⁽⁴²⁾, em 1978, descreveram diferenças entre as medidas do DBP após a 26ª e 32ª semana de gestação, respectivamente, quando comparam gêmeos e únicos.

Crane *et al.*, em 1980, avaliaram padrões de crescimento concordantes e discordantes em pares de gêmeos entre 15 e 40 semanas. Mostraram que as medidas do diâmetro biparietal são semelhantes em gêmeos e únicos mesmo no terceiro trimestre ⁽⁴³⁾.

Socol *et al.*, em 1984, mostraram em estudo prospectivo que o crescimento das medidas do DBP e CA é mais lento nas gestações múltiplas quando comparadas às únicas. Essa diferença, porém, não se apresenta ao nascimento ⁽⁴⁴⁾.

Secher *et al.*, em 1985, demonstraram que as medidas do DBP em gêmeos são semelhantes aos únicos até 34 semanas e após relativamente menores. A CA possui valores semelhantes nas gestações múltiplas e únicas ⁽⁴⁵⁾.

Reece *et al.*, em 1991, também em estudo prospectivo e longitudinal, concluíram, após realizarem avaliações ultrassonográficas de 35 gestações gemelares, não ser necessária a elaboração de tabelas específicas para gestações múltiplas. As variáveis analisadas foram velocidade de crescimento do DBP, CC, comprimento do fêmur, úmero, tíbia e ulna ⁽⁴⁶⁾.

3.7.2 Curvas de referência de peso fetal para gêmeos

Schneider *et al.*, em 1978, definiram curvas referentes ao 10^o, 50^o e 90^o percentis para DBP. Mostraram que o 50^o percentil de gêmeos é próximo do 10^o percentil para únicos até a 30^a semana ⁽⁴⁷⁾. Leveno *et al.*, em 1979,

também concluíram que a média das medidas do DBP em gêmeos é menor que em gestações únicas ⁽⁴⁸⁾.

Schnneider *et al.*, em 1979, conduziram estudo retrospectivo com 119 gestações múltiplas e descreveram uma curva da CA em relação à idade gestacional menstrual. Não demonstram diferença quando comparada com a curva de gestações únicas ⁽⁴⁹⁾.

Grumbach *et al.*, em 1986, usando dados de 103 gestações múltiplas, construíram curvas de crescimento para as medidas de DBP, CA e CF e as compararam com curvas para gestações únicas. Demonstram que a medida do DBP entre 31 e 32 semanas e CA entre 32 e 33 semanas são menores quando comparadas com as únicas, e que o comprimento do fêmur permanece semelhante durante o período estudado ⁽⁵⁰⁾.

Yarkoni *et al.*, em 1987, publicaram estudo prospectivo longitudinal no qual examinaram 35 gestações gemelares. Mostraram que a velocidade de crescimento da medida do DBP e da CA permanece inalterada até 28 semanas. Após esse período, há diminuição da velocidade de crescimento do DBP. O peso fetal permanece com aumento constante durante a gestação. Os autores apresentam tabela de referência de peso fetal em função da idade gestacional ⁽⁵¹⁾.

Fujita *et al.*, em 1998, publicaram o primeiro trabalho brasileiro abordando o tema. Trata-se de estudo prospectivo, longitudinal, avaliando 34 gestações múltiplas no HCFMUSP. Os autores definem curvas de medidas para os parâmetros fetais ao ultrassom, sem, entretanto, definir

valores para os percentis. O estudo também mostra diferenças entre as gestações múltiplas e as curvas publicadas para gestações únicas, principalmente no terceiro trimestre ⁽⁷⁾.

Ong *et al.* realizaram estudo retrospectivo em 2002 definindo valores de referência para os parâmetros estudados (DBP, CA e CF) entre 24 e 39 semanas. Comparando os dados com curvas de gestações únicas, demonstraram valores maiores da medida do DBP em gêmeos entre 24 e 31 semanas. A medida da circunferência abdominal é semelhante nos dois grupos até 32 semanas, tornando-se menor nos gêmeos após esse período. As medidas do CF não diferem entre gêmeos e únicos. O estudo não mostra diferenças importantes entre as medidas de fetos oriundos de gestações únicas e múltiplas ⁽⁸⁾.

Liao *et al.*, em 2012, apresentaram valores de referência ultrassonográficos do crescimento fetal em gestações múltiplas. Trata-se de estudo prospectivo longitudinal envolvendo 200 gestações. As avaliações foram realizadas a cada três semanas e as variáveis obtidas foram as medidas do diâmetro biparietal, diâmetro occipitofrontal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur ⁽⁹⁾.

Araujo Júnior *et al.* publicaram em 2014 estudo retrospectivo e transversal no qual avaliaram 176 gestações monócóricas e 157 dicóricas entre 14 e 38 semanas. Mostraram que o padrão de crescimento dos gêmeos difere das gestações únicas e principalmente que há diferença entre as gestações monócóricas e dicóricas. Os fetos

monocoriônicos apresentam biometria e peso estimado menores em relação aos dicoriônicos ⁽¹⁰⁾.

Stirrup *et al.*, também em 2015, publicaram gráficos de referência de crescimento para gêmeos monocoriônicos e dicoriônicos e os compararam com as gestações únicas. Trata-se de estudo retrospectivo e multicêntrico (STORK - Southwest Thames Obstetric Research Collaborative Multiple Pregnancy Cohort) em que as medidas de diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur foram avaliadas em 2.131 gestações gemelares. Os dados mostraram que entre 20 e 30 semanas, para cada variável, os valores médios para os gêmeos se assemelharam aos únicos e que, após esse período, são menores quando comparados com as gestações únicas. As variáveis com maior diferença foram as medidas da circunferência cefálica e da circunferência abdominal ⁽¹¹⁾.

3.7.3 Avaliação do peso fetal gemelar em curvas customizadas

Odibo *et al.* publicaram, em 2013, estudo retrospectivo envolvendo gestações únicas e duplas. Os autores classificaram os fetos de acordo com curvas de referência de crescimento personalizadas para únicos e múltiplos. A taxa de fetos identificados como pequenos para a idade gestacional (PIG) foi de 15,2% e de 13,3% pelas tabelas de únicos e múltiplos, respectivamente. O risco relativo de morte intrauterina foi maior nos fetos classificados como PIG pelos gráficos personalizados para gêmeos, risco

relativo ajustado de 2,3 (95% IC, 1,4 a 3,5). Quando usaram as referências para fetos únicos, o risco relativo ajustado foi de 1,2 (95% CI, 0,7 a 2,0) ⁽⁵²⁾.

Smith *et al.* ⁽⁵³⁾ publicaram em 2014 um estudo prospectivo envolvendo natimortos de gestações únicas, comparando a curva de referência de peso ultrassonográfica de Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾ com uma curva ultrassonográfica customizada e de peso ao nascer. Relataram que Hadlock *et al.* têm menor sensibilidade na identificação de fetos com risco de óbito intrauterino em razão de crescimento aberrante.

Embora os desvios de crescimento observado nas gestações múltiplas sejam frequentes e com desfechos perinatais importantes, não foram encontrados estudos que avaliassem a acurácia das curvas de referência de peso na identificação de fetos com restrição de crescimento nas gestações gemelares.

3.7.4 Curvas de referência de peso ao nascimento

A classificação final do recém-nascido em pequeno, adequado ou grande para a idade gestacional é feita após o nascimento, utilizando-se curvas de crescimento pós-natal. Battaglia e Lubchenco ⁽⁵⁵⁾ estiveram entre os primeiros autores a descrever os pesos de nascidos vivos americanos, classificados entre os percentis 10 e 90, como adequados para idade gestacional.

Em 1996, Alexander *et al.* ⁽⁵⁶⁾ publicaram curva de referência nacional norte-americana de pesos de recém-nascidos, a qual foi amplamente

utilizada até meados de 2010. Alexander *et al.*, em 1998 ⁽⁵⁾, também publicaram uma curva de referência de peso ao nascimento para fetos provenientes de gestações duplas e triplas, salientando a diferença de peso fetal entre os fetos oriundos de gestações múltiplas e únicas.

Em 2013, Fenton e Kim publicaram extensa metanálise envolvendo trabalhos de seis países (Alemanha, Austrália, Canadá, Escócia, EUA e Itália), avaliando registros de peso, comprimento e perímetro cefálico de recém-nascidos⁽⁵⁷⁾. Esta curva é mais robusta e foi obtida por meio de dados mais recentes, e passou a ser utilizada no setor de neonatologia do HCFMUSP para classificação dos recém-nascidos do serviço. Apesar de não ser específica para gêmeos, também é utilizada para a classificação destes recém-nascidos.

4 Casuística e Método

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de estudo retrospectivo, realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, envolvendo gestações gemelares acompanhadas no período de 2005 a 2013.

4.2 Aprovação ética

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Projeto número 8401, número do parecer 70645 (ANEXO A).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não foi necessário, por tratar-se de estudo retrospectivo, não trazendo riscos físicos ou psicológicos às pacientes ou a seus fetos.

4.3 Casuística

Foram avaliadas gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave acometendo um dos fetos.

4.4 Método

4.4.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão adotados foram:

- Gestações gemelares duplas, com ambos os fetos vivos na primeira avaliação ultrassonográfica no serviço.
- Com um dos fetos apresentando insuficiência placentária grave, demonstrada pela presença de diástole zero ou reversa na avaliação dopplervelocimétrica das artérias umbilicais.
- Fetos que não desenvolveram síndrome da transfusão feto-fetal.
- Desfecho gestacional conhecido.
- Fetos com fenótipo normal e que não apresentaram diagnóstico de anomalias "major" ao nascimento.

4.4.2 Tamanho amostral

A avaliação ultrassonográfica do crescimento fetal é habitualmente realizada segundo os valores de referência estabelecidos por Hadlock para gestações únicas. Segundo essa referência, cerca de 10% dos fetos estão classificados abaixo do 10º percentil, e são assim classificados como restritos.

Partindo da premissa de que ocorra um aumento de pelo menos três vezes na frequência de fetos gemelares classificados como restritos (isto é, 30% dos fetos com peso estimado abaixo do 10º percentil), quando

avaliados segundo os critérios de Hadlock, o tamanho amostral necessário para demonstrar essa diferença seria de 34 casos, com nível de significância de 5% e poder de 90%.

4.4.3 Identificação dos casos

Os casos foram identificados no banco de dados eletrônico da Clínica Obstétrica do HCFMUSP (Sistema Informatizado de Laudos em Obstetrícia e Ginecologia – SILOG), no período de 2005 a 2013.

Após a identificação dos casos, foi feita a confirmação por meio de revisão de todos os exames ultrassonográficos realizados no setor de gestação múltipla e vitalidade fetal da clínica obstétrica.

4.4.4 Coleta de dados

Para os casos selecionados, foram coletados dados clínicos e obstétricos maternos, dados ultrassonográficos da gestação e informações do parto e dos recém-nascidos. Todas as informações obtidas foram anotadas na ficha de coleta construída para o estudo (ANEXO B).

As informações referentes aos exames ultrassonográficos foram obtidas pelo SILOG e da consulta a prontuários maternos.

Os dados maternos e perinatais foram obtidos por meio de consulta ao sistema informatizado da enfermaria da Clínica Obstétrica e do Sistema Informatizado do Laboratório Central do HCFMUSP. Nos casos em que o

parto ocorreu em outro serviço, as informações foram obtidas por contato telefônico.

4.4.5 Exame ultrassonográfico

As avaliações ultrassonográficas foram realizadas pelos médicos assistentes do Setor de Gestação Múltipla e Vitalidade Fetal do HCFMUSP, com os aparelhos Corevision (Toshiba, Japão), Envisor (Philips, Holanda) e Voluson Pró, Expert e E8 (General Eletrics, Áustria), por via abdominal, com transdutores convexos de 3,5MHz.

4.4.6 Variáveis do estudo

A. Variáveis maternas

- Idade materna, determinada na primeira avaliação ultrassonográfica, expressa em anos.
- Cor: classificada em branca, parda, negra e ignorada.
- Presença de comorbidades.
- Antecedentes obstétricos.

B. Variáveis da gestação

- Idade gestacional, em cada avaliação ultrassonográfica, expressa em semanas.

Determinada pela data da última menstruação (DUM), quando confirmada por exame ultrassonográfico realizado até a 20ª semana de gestação. A datação ultrassonográfica foi utilizada quando a DUM foi incerta, não informada ou discordante da idade gestacional estimada pelo ultrassom.

A idade gestacional ultrassonográfica foi determinada, no primeiro trimestre, pelo comprimento cabeça-nádegas (CCN), quando a diferença entre a DUM e a idade gestacional pelo CCN foi maior que sete dias.

No segundo trimestre, utilizou-se a ultrassonografia para o cálculo da idade gestacional se a diferença entre esta e a DUM fosse maior que dez dias. Os parâmetros utilizados para o cálculo da idade gestacional neste período foram as medidas do diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur.

- Corionicidade e amnionicidade, classificadas em:

- Dicoriônicas.
- Monocoriônicas e diamnióticas.
- Monocoriônicas e monoamnióticas.
- Massa placentária única, diamniótica.

As gestações foram classificadas pela ultrassonografia conforme técnica já padronizada na literatura, descrita a seguir ⁽⁵⁸⁾:

- Dicoriônica: presença de dois sacos gestacionais no primeiro trimestre, sinal do lambda (projeção de tecido coriônico entre as membranas amnióticas), fetos de sexos diferentes ou placentas localizadas em sítios distintos da cavidade uterina.

- Monocoriônica: presença de um saco gestacional contendo dois embriões no primeiro trimestre e sinal do “T” (inserção abrupta das membranas amnióticas na placenta).
- Diamniótica: quando visibilizada a membrana amniótica separando as cavidades amnióticas.
- Monoamniótica: quando a membrana amniótica não foi visibilizada.

Todos os casos foram confirmados posteriormente pelo exame histopatológico, obtido no Sistema Informatizado do Laboratório Central do HCFMUSP. Nos casos em que não foi possível determinar a corionicidade pelo ultrassom e que não dispunham de exame anatomopatológico, permaneceram classificados como massa placentária única.

C. Variáveis fetais

- Número do feto acometido (FA) e seu cogemelar (CG), determinado pela relação da bolsa amniótica com orifício cervical interno, sendo denominado Feto 1 (F1) o feto cuja bolsa amniótica estava na porção inferior do útero em relação direta com o orifício cervical interno e Feto 2 (F2), o gemelar cuja bolsa amniótica localizava-se imediatamente acima do F1. A manutenção da localização dos fetos na cavidade uterina foi reforçada pela lateralidade (bolsa amniótica localizada à direita ou esquerda da cavidade uterina), localização placentária e sexo fetal, quando de gêneros diferentes.

D. Variáveis ultrassonográficas

- Biometria fetal, expressa em milímetros, realizada de acordo com a técnica sistematizada do Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica ⁽⁵⁹⁾ e descrita a seguir.

Em imagem axial transversa do polo cefálico, tendo como pontos de referência os tálamos e o *cavum* do septo pelúcido (Figura 1), foram obtidas as variáveis:

- Diâmetro biparietal (DBP), medida entre superfície externa do osso parietal proximal ao transdutor e a superfície interna do osso parietal contralateral.
- Diâmetro occipitofrontal (DOF), maior medida anteroposterior do polo cefálico, os cursores se posicionam nas superfícies externas dos ossos occipitais e frontais.
- Circunferência cefálica (CC), calculada pelo aparelho de ultrassonografia a partir das medidas do DOF e DBP.

$$CC = \frac{DBP + DOF}{2} \times 1,57$$

Figura 1 - Corte ultrassonográfico transverso do pólo cefálico fetal ilustrando a medida do diâmetro biparietal (DBP) e do diâmetro occipitofrontal (DOF)

- Circunferência abdominal (CA), as imagens para obtenção da circunferência abdominal foram obtidas em um corte transverso do abdome fetal, perpendicular à coluna vertebral, tendo como pontos de referência o estômago, a coluna e a junção da veia porta esquerda com a veia porta direita (Figura 2). Os cursores foram posicionados na superfície externa do abdome fetal para se obter as medidas dos diâmetros anteroposterior (DAP) e transverso (DAT) e assim calcular pelo aparelho de ultrassonografia a circunferência do abdome fetal.

Figura 2 - Imagem ultrassonográfica transversa do abdome fetal ilustrando as medidas do diâmetro posterior (D1) e transverso (D2)

- Comprimento do fêmur (CF), com o transdutor alinhado ao eixo longitudinal do osso, paralelo a ele, medindo-se a porção ossificada da diáfise (Figura 3).

Figura 3 - Imagem ultrassonográfica demonstrando a medida do comprimento do fêmur

- Peso fetal estimado (PFE) ao ultrassom, expresso em gramas, calculado pela equação matemática publicada por Hadlock *et al.* em 1985⁽³⁴⁾, levando em conta as medidas do diâmetro biparietal (DBP), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF).

E. Dopplervelocimetria da artéria umbilical

Na primeira avaliação no setor de gestação múltipla do HCFMUSP, os fetos foram sempre submetidos ao exame da morfologia fetal para exclusão de anomalias “major”. Também a obtenção do Doppler das artérias umbilicais foi realizada de rotina em todas as avaliações e, quando necessário, foi realizada a insonação da artéria cerebral média e do ducto venoso.

A aquisição dos sonogramas para avaliação dos parâmetros dopplervelocimétricos foi feita de acordo com a normatização da Clínica Obstétrica do HCFMUSP ⁽¹⁾:

- Com o feto em repouso, o vaso de interesse foi identificado e mapeado por meio do Doppler colorido e na sequência insonado com o Doppler pulsátil para obtenção dos sonogramas.
- A janela de amostra do Doppler foi ajustada à luz do vaso insonado e o filtro desta, fixado entre 50 e 100Hz.
- A insonação das artérias umbilicais foi feita no trecho que dista de 3 a 5 cm da inserção do cordão umbilical na placenta.

As variáveis dopplervelocimétricas da artéria umbilical estão descritas a seguir:

- Qualitativas, de acordo com a classificação de Gratacós *et al.* ⁽⁶⁰⁾:
 - Tipo I: fluxo diastólico positivo na artéria umbilical.
 - Tipo II: fluxo diastólico permanentemente ausente ou reverso na artéria umbilical.
 - Tipo III: fluxo diastólico intermitente na artéria umbilical, alternando períodos de diástole presente, ausente ou reversa em uma mesma avaliação, resultando em um ou mais padrões alternados com uma periodicidade variável dentro do mesmo exame⁽⁶¹⁾.
- Quantitativas:
 - Índice de pulsatilidade (IP): descrito por Gosling e King ⁽⁶²⁾, consiste na diferença entre a velocidade sistólica máxima e a velocidade diastólica mínima, dividida pela velocidade média da onda. Seus valores foram avaliados segundo a curva de referência de Arduini e Rizzo ⁽⁶³⁾.

Figura 4 - Sonograma ilustrando o Doppler de artéria umbilical com fluxo diastólico presente

Figura 5 - Sonograma da artéria umbilical ilustrando fluxo diastólico ausente (DZ)

Figura 6 - Sonograma da artéria umbilical ilustrando fluxo diastólico reverso (DR)

Figura 7 - Sonograma ilustrando fluxo diastólico intermitente na artéria umbilical

F. Variáveis do parto e do recém-nascido

- Idade gestacional no parto, em semanas.
- Resolução da gestação: classificada em "início de trabalho de parto espontâneo", ou resolução eletiva por complicações maternas, ou pela piora da vitalidade fetal.

- Tipo de parto, se vaginal, cesárea ou combinado, quando o primeiro gemelar nasce por via vaginal e o segundo por cesárea.
- Condição de nascimento, nativo ou natimorto.
- Sexo do recém-nato (RN), feminino, masculino ou indeterminado.
- Peso do RN ao nascimento, em gramas.
- Escore de Apgar no quinto minuto.

4.4.7 Escore Zeta

O peso fetal estimado à ultrassonografia e a medida da circunferência abdominal obtidos no momento do diagnóstico de insuficiência placentária grave foram convertidos em escore zeta (desvios padrão a partir da média) para permitir a comparação entre os valores.

O valor do escore zeta (zeta) foi calculado como:

$$\text{zeta} = \frac{\text{medida observada} - \text{média esperada para a idade gestacional}}{\text{desvio padrão}}$$

As variáveis descritas foram escolhidas para a avaliação do crescimento fetal por serem classicamente utilizadas na identificação de fetos com restrição de crescimento intrauterino ^(64, 65).

4.4.8 Modelos de Equações de Estimação Generalizada (GEE)

Os modelos de equações generalizadas são uma extensão dos modelos lineares generalizados ao permitir a análise de medidas repetidas ou outras observações correlacionadas como dados agrupados. Nesta classe de modelos assume-se que um conjunto de respostas são dependentes e, assim, uma estrutura de correlações representa essa dependência e é estimada como parte do modelo⁽⁶⁶⁾.

Nos modelos tradicionais de regressão, assume-se a independência total dos sujeitos da pesquisa. Isso não acontece quando analisamos dados de gemelares, pois existe correlação entre os dados dos fetos provenientes da mesma gestação. Além disso, neste estudo, todos os fetos foram avaliados por todos os critérios considerados na pesquisa, existindo uma correlação entre as respostas dos critérios de um mesmo feto.

4.4.9 Armazenamento de dados

Os dados obtidos foram armazenados em planilha eletrônica Excel® (Microsoft Corporation, EUA, 2003).

4.4.10 Análise estatística

Os dados coletados foram analisados pelo programa estatístico “*Statistical Package for Social Science*” – SPSS (versão 20).

As medidas descritivas média, desvio-padrão, valores mínimo e máximo foram utilizadas no resumo das informações das variáveis quantitativas. Para variáveis categóricas, foram calculadas as frequências absoluta e relativa.

Para levar em conta a presença de dados correlacionados, foram ajustados modelos de equações de estimação generalizadas (*GEE*), como discutido na seção 4.4.8, assumindo distribuição normal para a variável resposta (score zeta) e função de ligação identidade. A estrutura de correlações para as observações dependentes é a não estruturada (*unstructured*).

O nível de significância utilizado foi de 5%.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população do estudo

No período de 2005 a 2013, foram identificadas 78 gestações múltiplas em que pelo menos um dos fetos apresentou diagnóstico pré-natal de insuficiência placentária grave, caracterizada por diástole zero ou reversa ao exame Dopplervelocimétrico da artéria umbilical.

Destas gestações, não entraram no estudo um par de gêmeos em que ambos apresentavam insuficiência placentária grave, quatro gestações trigemelares, oito gestações que apresentaram síndrome da transfusão feto-fetal, nove gestações com alterações estruturais fetais “major” e nove gestações cujo desfecho gestacional não foi conhecido.

Portanto, a casuística final para análise no presente estudo foi de 47 gestações duplas, com um dos fetos apresentando insuficiência placentária grave, denominado feto acometido (FA), e seus cogermeles, denominados (CG).

5.2 Descrição das variáveis maternas

5.2.1 Idade materna e cor

A média da idade materna na população estudada foi de $27,8 \pm 7,4$ anos, com variação de 15,8 a 46,9 anos. Apenas 10 (21%) mulheres tinham mais de 35 anos e 1 (2,0%) delas idade superior a 40 anos.

Com relação à cor, 23 (48,9%) pacientes eram brancas, 14 não brancas (29,8%) e em 10 (21,3%) casos não obtivemos a informação.

5.2.2 Antecedentes clínicos

Na população selecionada, 12 (25,5%) gestantes apresentavam antecedentes clínicos significativos, das quais 6 (12,7%) apresentavam doença hipertensiva, 3 (6,4%) doenças endócrinas, 1 (2,1%) doença tromboembólica e outras 2 (4,2%) pacientes apresentavam doença infectocontagiosa e epilepsia.

5.2.3 Antecedentes obstétricos

Quanto à paridade, 24 (51%) pacientes eram primigestas. Em 31 (65,9%) casos as pacientes eram nulíparas.

5.3 Descrição das variáveis da gestação

5.3.1 Corionicidade

Com relação à corionicidade, observou-se que a maioria das gestações eram monocoriônicas (n=29, 61,7%). Não foi possível definir a corionicidade, mesmo após o nascimento, em apenas 3 casos (6,4%), (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição das 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave de acordo com a corionicidade – HCFMUSP – 2005 a 2013

Corionicidade	n	%
Monocoriônica	29	61,7
Dicoriônica	15	31,9
Massa placentária única	2	6,4
Total	47	100

n= número de casos

5.3.2 Idade gestacional no momento do diagnóstico de insuficiência placentária grave

A idade gestacional média no momento do diagnóstico de insuficiência placentária grave foi de $27,4 \pm 4,7$ semanas; 34 pacientes foram diagnosticadas com idade inferior a 30 semanas, 25 pacientes antes da 28ª semana e 13 com idade gestacional antes da 24ª semana. O Gráfico 1 demonstra esta distribuição .

Gráfico 1 - Histograma de distribuição da idade gestacional, no momento do diagnóstico de insuficiência placentária grave, em 47 gestações gemelares – HCFMUSP – 2005 a 2013

n= número de casos

5.3.3 Peso fetal estimado no momento do diagnóstico

O peso médio estimado no momento do diagnóstico de insuficiência placentária grave nos fetos acometidos foi de 756 ± 532 g, peso mínimo de 128 g e máximo de 2.314 g. No diagnóstico de DZ, 18 fetos acometidos tiveram o peso estimado menor que 500 g, 35 fetos menor que 1.000 g e 41 deles, peso estimado abaixo de 1.500 g.

O peso estimado médio no momento do diagnóstico de DZ nos cogemelares foi de 1040 ± 629 g, peso mínimo de 191 g e máximo de 2.782 g. No diagnóstico de DZ, 10 cogemelares apresentaram peso estimado menor que 500 g, 26 deles abaixo de 1.000 g e 37 fetos, peso estimado menor que 1.500 g. O Gráfico 2 retrata a distribuição dos pesos dos FA e dos CG no momento do diagnóstico de DZ.

Gráfico 2 - Histograma de distribuição do peso fetal estimado, no momento do diagnóstico de insuficiência placentária grave, em 47 gestações gemelares –HCFMUSP – 2005 a 2013

n= número de casos

5.3.4 Escore zeta para o peso fetal estimado

A média do escore zeta para o peso fetal estimado nos fetos acometidos foi de $-2,96 \pm 1,66$, sendo o menor valor $-8,29$ e o maior $0,79$. Nos cogenelares, a média para o escore zeta foi $-0,91 \pm 1,28$, o menor valor $-4,91$ e o maior valor $2,11$.

5.4 Descrição das variáveis do parto e do recém-nascido

5.4.1 Idade gestacional no parto

A idade gestacional média do parto foi de $32,9 \pm 2,9$ semanas.

A idade gestacional mínima foi de 22,6 semanas e a máxima de 38,2 semanas (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição da idade gestacional do parto em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP – 2005 a 2013

Idade gestacional	n	%
<28 semanas	2	4,3
28 – 30 semanas	4	8,5
30 – 32 semanas	11	23,4
32 – 34 semanas	12	25,5
34 – 37 semanas	15	31,9
>37 semanas	3	6,4
Total	47	100

* Todos os partos acima de 37 semanas ocorreram em gestações com óbito intrauterino do gemelar acometido.

5.4.2 Via de parto

A via de parto foi distribuída da seguinte maneira: 42 (89,4%) cesáreas e 5 (10,6%) partos vaginais; não foi realizado parto combinado nesta casuística.

5.4.3 Condição de nascimento

Na casuística abordada, no grupo dos gemelares com insuficiência placentária, 37 fetos (78,7%) nasceram vivos e, em 10 casos (21,3%), foi constatado óbito intrauterino.

No grupo dos cogermeles foram 46 (97,9%) fetos nascidos com vida e 1 (2,1 %) caso de óbito fetal (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição do resultado perinatal em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013

	Total	Feto acometido	Cogemelar
Óbito fetal	11 (11,7%)	10 (21,3%)	1 (2,1%)
Nascidos vivos	83 (88,3%)	37 (78,7%)	46 (97,9%)

5.4.4 Distribuição por sexo

O número total de fetos avaliados foi de 94, levando-se em conta os fetos acometidos por insuficiência placentária grave e seus cogemelares, distribuídos na totalidade da seguinte maneira: 48 (51,1%) fetos femininos, 44 fetos (46,8%) masculinos e 2 fetos (2,1%) com sexo indefinido.

A distribuição por sexo dos fetos acometidos e seus cogemelares encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição do sexo fetal em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013

	Total	Feto acometido	Cogemelar
Feminino	48 (51,1%)	24(51,1%)	24 (51,1%)
Masculino	43 (45,7%)	20 (42,6%)	23 (48,9%)
Indeterminado	3 (3,2%)	3 (6,4%)	0(0,0%)

5.4.5 Peso ao nascer

A média de peso ao nascer dos fetos com insuficiência placentária grave foi de $1075,4 \pm 469,6$ g.

O menor peso foi de 140 g e o maior peso 2.360 g.

Nos cogemelares, o peso médio foi de $1.749,9 \pm 544,4$ g, o maior peso foi de 2.950 g e o menor de 230 g.

A distribuição dos pesos ao nascimento está caracterizada na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição do peso ao nascimento em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP – 2005 a 2013

Peso	Total	Feto acometido	Cogemelar
<1.500g	50 (53,2%)	36 (76,6%)	14 (29,8%)
1.500 – 2.500g	37 (39,4%)	7 (14,9%)	30 (63,8%)
>2.500g	3 (3,2%)	0 (0,0%)	3 (6,4%)
Ignorado	4 (4,2%)	4 (8,5%)	0

A Tabela 6 indica a classificação dos pesos ao nascimento dos fetos analisados de acordo com a curva de nascidos vivos de Fenton *et al.* ⁽⁵⁷⁾.

Tabela 6 - Classificação do peso ao nascimento de acordo com a curva de Fenton *et al.* ⁽⁵⁷⁾ em 47 gestações gemelares com insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013

Fenton ⁽⁵⁷⁾	Feto acometido	Cogemelar
	n (%)	n (%)
<p5	29 (70,7%)	5 (10,6%)
p5 – p10	5 (12,3%)	6 (12,8%)
p10 – p50	6 (14,6%)	25 (53,2%)
>p50	1 (2,4%)	11 (23,4%)
Total	41 (100%)	47 (100%)

5.5 Modelos de equações de estimação generalizada

5.5.1 Modelo completo de equações de estimação generalizada

A Tabela 7 mostra o modelo completo de equações de estimação generalizada para comparar as curvas de peso e circunferência abdominal fetal de acordo com o escore zeta, levando em conta as variáveis: idade materna, corionicidade, sexo fetal, idade gestacional e interação entre os grupos (feto acometido e cogemelar) com os critérios de avaliação do crescimento fetal (peso estimado fetal de acordo com Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾, Liao *et al.* ⁽⁹⁾, Araujo *et al.* ⁽¹⁰⁾, e circunferência abdominal de acordo com Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾, Liao *et al.* ⁽⁹⁾, Araujo *et al.* ⁽¹⁰⁾, Ong *et al.* ⁽⁸⁾ e STORK ⁽¹¹⁾.

Tabela 7- Testes de Wald para as variáveis do modelo completo de equações de estimação generalizada, em 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP –2005 a 2013

	Estatística de Wald	<i>p</i>
Corionicidade	2,12	0,145
Idade gestacional	1,71	0,191
Idade materna	5,81	0,016
Sexo fetal	53,67	<0,001
Grupo x critério*	391,53	<0,001

* grupo: feto acometido e cogemelar; critério: peso estimado fetal de acordo com Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾, Liao *et al.* ⁽⁹⁾, Araujo *et al.* ⁽¹⁰⁾, e circunferência abdominal de acordo com Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾, Liao *et al.* ⁽⁹⁾, Araujo *et al.* ⁽¹⁰⁾, Ong *et al.* ⁽⁸⁾ e STORK ⁽¹¹⁾.

5.5.2 Modelo final de equações de estimação generalizada

A Tabela 8 ilustra os testes estatísticos para as variáveis que permanecem no modelo após a exclusão das variáveis sem aparente significância estatística utilizadas no modelo completo.

Tabela 8 - Testes de Wald das variáveis do modelo final de equações de estimação generalizada para comparação das curvas de peso e circunferência abdominal fetal nas 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP – 2005 a 2013

	Estatística de Wald	<i>p</i>
Sexo	47,79	<0,001
Grupo x critério*	383,08	<0,001

* grupos: feto acometido e cogemelar; critérios: peso fetal - Hadlock, circunferência abdominal - Hadlock, peso fetal - Liao, circunferência abdominal - Liao, peso fetal - Araujo, circunferência abdominal - Araujo, circunferência abdominal - Ong, circunferência abdominal - STORK

A Tabela 9 descreve as estimativas de coeficientes para as variáveis significativas (sexo fetal e interação grupo x critério) no modelo final de equações de estimação generalizada para comparação do escore zeta nas curvas de peso e circunferência abdominal fetal analisadas. Foram consideradas categorias de referência: sexo feminino e grupo cogemelar x peso fetal – Hadlock *et al.*⁽⁵⁴⁾.

As estimativas de escore zeta médio para cada subgrupo (feto acometido e cogemelar) segundo os diferentes critérios de avaliação de crescimento fetal encontram-se descritas na Tabela 10.

Tabela 9 - Estimativas de coeficientes para escores zeta das variáveis significativas no modelo final de equações de estimação generalizada, em 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP – 2005 a 2013

parâmetro*	coeficiente	erro padrão	IC95%		p
			mínimo	máximo	
Intercepto	-1,532	0,1648	-1,855	-1,209	0,003
Sexo fetal					
Masculino	0,739	0,1069	0,530	0,949	0,004
Feminino	–	–	–	–	–
Feto acometido					
PFE					
Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	-1,824	0,24	2,29	1,35	<0,001
Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	-1,73	0,28	-2,29	-1,175	<0,001
Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	-1,88	0,33	-2,54	-1,24	<0,001
CA					
Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	-1,982	0,30	-2,58	-1,39	<0,001
Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	-1,465	0,30	-2,07	-0,86	<0,001
Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	-1,280	0,26	-1,79	-0,76	<0,001
Ong <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	-2,20	0,37	-2,93	-1,47	<0,001
STORK ⁽¹¹⁾	-1,19	0,21	-1,61	-0,78	<0,001
Cogemelar					
PFE					
Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	–	–	–	–	–
Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	0,58	0,25	0,09	1,06	0,02
Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	0,41	0,24	-0,05	0,88	0,08
CA					
Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	0,03	0,24	-0,45	0,51	0,90
Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	0,75	0,24	0,27	1,22	0,002
Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	0,45	0,21	0,04	0,86	0,03
Ong <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	-0,32	0,28	-0,86	0,23	0,25
STORK ⁽¹¹⁾	-0,02	0,18	-0,38	0,35	0,92

* definidos como categorias de referência: sexo fetal feminino e grupo cogemelar segundo curva de peso de Hadlock. PFE: peso fetal estimado, CA: circunferência abdominal

Tabela 10 - Estimativas de escore zeta médio, observado no modelo de equações de estimação generalizada, segundo diferentes critérios de avaliação de crescimento fetal, em 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP – janeiro de 2005 a outubro de 2013

grupo x critério	média	erro padrão	IC95%	
			mínimo	máximo
Feto acometido				
PFE				
Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	−2,98	0,18	−3,35	−2,62
Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	−2,89	0,24	−3,36	−2,43
Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	−3,05	0,29	−3,62	−2,47
CA				
Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	−3,14	0,26	−3,66	−2,63
Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	−2,63	0,27	−3,15	−2,10
Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	−2,44	0,22	−2,86	−2,02
Ong <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	−3,36	0,34	−4,02	−2,67
STORK ⁽¹¹⁾	−2,36	0,14	−2,63	−2,08
Cogemelar				
PFE				
Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	−1,16	0,15	−1,46	−0,86
Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	−0,58	0,19	−0,96	−0,21
Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	−0,75	0,18	−1,10	−0,39
CA				
Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	−1,13	0,19	−1,50	−0,76
Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	−0,42	0,19	−0,79	−0,04
Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	−0,71	0,14	−0,99	−0,43
Ong <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	−1,48	0,23	−1,93	−1,03
STORK ⁽¹¹⁾	−1,18	0,10	−1,38	−0,97

PFE: peso fetal estimado, CA: circunferência abdominal

O Gráfico 3 mostra o perfil médio estimado e o intervalo de confiança 95% do escore zeta para os fetos acometidos e cogemelares e o critério de avaliação para o PFE e CA segundo modelo final de equações de estimação generalizada.

Gráfico 3 - Perfil médio estimado e intervalo de confiança 95% do escore zeta para cada grupo (feto acometido e cogemelar) e critério de avaliação de crescimento fetal segundo o modelo final de equações de estimação generalizada em 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave – HCFMUSP – de 2005 a 2013

A Tabela 11 e a Tabela 12 ilustram a distribuição do peso estimado fetal por percentil pelos critérios de avaliação de crescimento fetal avaliados no estudo. Os critérios de avaliação de crescimento fetal utilizados foram: peso fetal estimado e circunferência abdominal pela curva de Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾, peso fetal estimado e circunferência abdominal pela curva de Liao *et al.* ⁽⁹⁾, peso fetal estimado e circunferência abdominal pela curva de Araujo *et al.* ⁽¹⁰⁾, circunferência abdominal pelas curvas de Ong *et al.* ⁽⁸⁾ e STORK ⁽¹¹⁾.

Tabela 11 - Distribuição do peso estimado de 47 fetos com diástole zero ou reversa na artéria umbilical, segundo diferentes critérios ultrassonográficos, em 47 gestações gemelares – HCFMUSP – 2005 a 2013

Percentil	Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾		Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾		Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	
	FA n (%)	CG n (%)	FA n (%)	CG n (%)	FA n (%)	CG n (%)
<p5	40 (85,1)	17 (36,2)	36 (76,6)	10 (21,3)	32 (72,7)	14 (31,8)
p5 – p10	4 (8,5)	3 (6,4)	3 (6,4)	6 (12,8)	4 (9,1)	2 (4,5)
p10 – p50	3 (6,4)	21 (44,7)	6 (12,8)	15 (31,9)	8 (18,2)	16 (36,4)
>p50	0	6 (12,8)	2 (4,2)	16 (34,0)	0	12 (27,3)
Total	47 (100)	47 (100)	47 (100)	47 (100)	44 (100)	44 (100)

Tabela 12 - Distribuição da estimativa da circunferência abdominal por percentil, segundo diferentes critérios ultrassonográficos, em 47 gestações gemelares – HCFMUSP – 2005 a 2013

Percentil	Hadlock <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾		Liao <i>et al.</i> ⁽⁹⁾		Araujo <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾		Ong <i>et al.</i> ⁽⁸⁾		STORK. ⁽¹¹⁾	
	FA	CG	FA	CG	FA	CG	FA	CG	FA	CG
<p5	41 (87,3)	14 (29,8)	32 (68,1)	7 (14,9)	30 (68,2)	8 (18,2)	30 (85,7)	14 (40)	36 (81,8)	9 (20,5)
p5-p10	1 (2,1)	7 (14,9)	6 (12,8)	4 (8,5)	3 (6,8)	6 (13,6)	0 (0,0)	4 (11,4)	4 (9,1)	10 (22,7)
p10-p50	4 (8,5)	14 (29,8)	4 (8,5)	19 (40,4)	9 (20,5)	17 (38,6)	5 (14,3)	12 (34,3)	4 (9,1)	24 (54,5)
>p50	1 (2,1)	12 (25,5)	5 (10,6)	17 (36,2)	2 (4,5)	13 (29,6)	0 (0,0)	5 (14,3)	0 (0,0)	1 (2,3)
Total	47 (100)	47 (100)	47 (100)	47 (100)	44 (100)	44 (100)	35 (100)	35 (100)	44 (100)	44 (100)

As Tabelas 13 e 14 mostram os valores descritivos estatísticos da comparação dos critérios avaliados para classificação do peso fetal estimado (Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾, Liao *et al.* ⁽⁹⁾, Araujo *et al.* ⁽¹⁰⁾) e circunferência abdominal (Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾, Liao *et al.* ⁽⁹⁾, Araujo *et al.* ⁽¹⁰⁾, Ong *et al.* ⁽⁸⁾, STORK ⁽¹¹⁾) dos fetos acometidos e cogermeles.

Tabela 13 - Nível descritivo estatístico da comparação dos valores de escore zeta obtidos em 47 fetos, com fluxo diastólico zero ou reverso na artéria umbilical, segundo diferentes critérios ultrassonográficos, em 47 gestações gemelares – HCFMUSP – 2005 a 2013

Critério	Hadlock et al. PFE⁽⁵⁴⁾	Liao et al. PFE⁽⁹⁾	Araujo et al. PFE⁽¹⁰⁾	Hadlock et al. CA⁽⁵⁴⁾	Liao et al. CA⁽⁹⁾	Araujo et al. CA⁽¹⁰⁾	Ong et al. CA⁽⁸⁾	STORK CA⁽¹¹⁾
Hadlock et al. PFE⁽⁵⁴⁾		0,759	0,859	0,621	0,267	0,054	0,329	0,007
Liao et al. PFE⁽⁹⁾			0,684	0,680	0,454	0,159	0,258	0,053
Araujo et al. PFE⁽¹⁰⁾				0,807	0,288	0,096	0,483	0,034
Hadlock et al. CA⁽⁵⁴⁾					0,166	0,038	0,610	0,008
Liao et al. CA⁽⁹⁾						0,591	0,088	0,375
Araujo et al. CA⁽¹⁰⁾							0,022	0,744
Ong et al. CA⁽⁸⁾								0,006
STORK CA⁽¹¹⁾								

PFE: peso fetal estimado, CA: circunferência abdominal

Tabela 14 - Nível descritivo estatístico da comparação dos valores de escore zeta obtidos em fetos, sem alteração dopplervelocimétrica do fluxo na artéria umbilical, segundo diferentes critérios ultrassonográficos, em 47 gestações gemelares com diagnóstico de insuficiência placentária grave no outro gemelar – HCFMUSP – 2005 a 2013

Critério	Hadlock et al. PFE⁽⁵⁴⁾	Liao et al. PFE⁽⁹⁾	Araujo et al. PFE⁽¹⁰⁾	Hadlock et al. CA⁽⁵⁴⁾	Liao et al. CA⁽⁹⁾	Araujo et al. CA⁽¹⁰⁾	Ong et al. CA⁽⁸⁾	STORK CA⁽¹¹⁾
Hadlock et al. PFE⁽⁵⁴⁾		0,020	0,081	0,901	0,002	0,033	0,251	0,922
Liao et al. PFE⁽⁹⁾			0,534	0,043	0,535	0,594	0,003	0,007
Araujo et al. PFE⁽¹⁰⁾				0,142	0,204	0,875	0,012	0,038
Hadlock et al. CA⁽⁵⁴⁾					0,008	0,077	0,240	0,821
Liao et al. CA⁽⁹⁾						0,212	<0,001	<0,001
Araujo et al. CA⁽¹⁰⁾							0,005	0,008
Ong et al. CA⁽⁸⁾								0,234
STORK CA⁽¹¹⁾								

PFE: peso fetal estimado, CA: circunferência abdominal

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

As diferenças entre recém-nascidos provenientes de gestações únicas e múltiplas foram observadas há muito tempo na prática obstétrica.

É evidente que a maioria dos gêmeos nasce antes e com peso menor que os fetos resultantes das gestações únicas ⁽⁴⁾. Assim, a curiosidade sobre como e quando essas diferenças se instalam na vida intrauterina suscitou o desenvolvimento de diversos trabalhos científicos, que levaram em conta as medidas ultrassonográficas destes conceitos.

Junto da curiosidade sobre o comportamento do crescimento fetal nos gêmeos, também surgiu a necessidade de se identificar, dentre eles, quais fetos apresentam maior risco de resultados adversos perinatais, isto é, quando o peso deveria ser considerado um alerta sobre a vitalidade fetal.

Assim, partindo de um grupo reconhecidamente de risco, fetos gemelares com insuficiência placentária grave, testamos curvas de crescimento ultrassonográficas para demonstrar qual delas é capaz de melhor selecionar os fetos que precisam de avaliações seriadas mais frequentes e poupar fetos saudáveis de intervenções desnecessárias.

A escolha das curvas testadas baseou-se na frequência de uso e avaliação de gestações gemelares.

Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾, projetada para fetos únicos para a população norte-americana, foi incluída por ser amplamente utilizada em todas as gestações, inclusive múltiplas, em diversos países.

As curvas de Ong *et al.* ⁽⁸⁾ e Stirrup *et al.* (STORK) ⁽¹¹⁾ foram elaboradas no Reino Unido e avaliadas no estudo por serem desenvolvidas especificamente para gêmeos.

Já os trabalhos de Liao *et al.* ⁽⁹⁾ e Araujo *et al.* ⁽¹⁰⁾ foram escolhidos por utilizarem gestações gemelares brasileiras na construção das curvas de referência de peso publicadas.

Como já se esperava, a curva de Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾ mostrou-se muito severa na classificação de todos os fetos, acometidos e com dopplervelocimetria normal. O escore zeta médio dos fetos avaliados foi em torno de -3,0 para o peso estimado fetal e de -1,1 para a circunferência abdominal.

Dessa forma, cerca de 90% dos fetos examinados (acometidos e cogemelares) foram classificados como restritos para a idade gestacional.

A curva de referência para circunferência abdominal, publicada por Ong *et al.* ⁽⁸⁾, foi construída no Reino Unido para gestações duplas e também mostrou-se rigorosa no número de fetos classificados abaixo do percentil 10. As médias dos escores zeta para fetos acometidos e cogemelares foram por volta de -3,4 e -1,5, respectivamente. Adotando este critério, quase 90% dos fetos acometidos ficaram abaixo do percentil 3 e mais da metade dos cogemelares abaixo do percentil 10 para a idade gestacional.

Com relação ao estudo publicado por Stirrup *et al.* (STORK)⁽¹¹⁾ em 2014, as médias do escore zeta foram baixas. O estudo mostrou-se rígido quanto ao número de fetos classificados como restritos, tendo indicado mais de 90% dos fetos acometidos e metade dos cogemelares como restritos para a idade gestacional.

Quanto às curvas brasileiras, Liao *et al.*⁽⁹⁾, usando o critério de PEF e CA, identificaram aproximadamente 80% dos fetos abaixo do percentil 10 no grupo acometido e entre 24 e 34% dos cogemelares, resultado muito semelhante aos do estudo de Araujo *et al.*⁽¹⁰⁾, que, utilizando os mesmos critérios, porém separados por corionicidade, classificaram cerca de 80% dos fetos acometidos e em torno de 30% dos cogemelares como restritos.

A classificação final e definitiva de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, feita pela curva de nascidos vivos de Fenton e Kim⁽⁵⁷⁾, indicou 83% dos fetos acometidos e 23,4% dos cogemelares como abaixo do percentil 10 para a idade gestacional ao nascimento, corroborando os números encontrados por Liao *et al.*⁽⁹⁾ e Araujo *et al.*⁽¹⁰⁾.

Em conclusão, percebe-se que todas as curvas testadas foram eficientes na detecção dos fetos com insuficiência placentária grave. Entretanto, a classificação dos gêmeos não acometidos como restritos permaneceu alta, com taxas de fetos abaixo do percentil 10 para a idade gestacional próxima a 30% em quase todos os critérios utilizados.

A curva de Ong *et al.* ⁽⁸⁾ classificou mais de 50% dos fetos sem diástole zero ou reversa como abaixo do percentil 10, muito acima das outras curvas testadas no estudo.

Vale notar que, nesse estudo retrospectivo, utilizou-se avaliação de múltiplos observadores em um período de 13 anos, dentre eles técnicos em ultrassonografia e médicos radiologistas treinados em ultrassonografia obstétrica, consistindo num grupo grande e heterogêneo de avaliadores. Em estudo de 2010, Capmas *et al.* ⁽⁶⁷⁾ afirmam que não médicos tendem a normalizar de maneira inconsciente o valor das medidas fetais ao ultrassom. Desta forma, é possível que os dados coletados por técnicos em ultrassonografia no estudo de Ong *et al.* ⁽⁸⁾ expliquem, em parte, a inadequação desta curva de referência.

De fato, as curvas de circunferência abdominal e comprimento do fêmur descritas no estudo de Ong *et al.* ⁽⁸⁾ são muito semelhantes às descritas para gestações únicas, enquanto a curva do diâmetro biparietal apresenta medidas até superiores em relação aos fetos únicos. Isto é, os autores concluem que não há diferenças no padrão de crescimento fetal, entre gestação únicas e duplas.

Para a população estudada, o uso das curvas nacionais se mostrou mais apropriado. Uma das hipóteses levantadas para essa adequação é o fato de os recém-nascidos europeus, gemelares ou não, nascerem com peso maior que a média brasileira ⁽⁶⁸⁾, ou seja, a população européia é maior e mais alta que a nossa, o que superestima o nosso potencial de

crescimento e classifica, por meio das curvas britânicas, um grande número de fetos como restritos para a idade gestacional.

Os nossos resultados mostram que o peso fetal estimado foi mais eficiente na diferenciação dos fetos acometidos dos cogemelares normais em relação à circunferência abdominal. Isso pode ser explicado em razão da amplitude das idades gestacionais envolvidas no estudo. Mesmo que o modelo estatístico utilizado (GEE) já leve em conta essa amplitude, os fetos acometidos por insuficiência placentária grave mais precocemente podem ter uma redução de peso global em relação à diminuição da circunferência abdominal daqueles com doença de instalação mais tardia. Esses dados vão ao encontro do trabalho publicado por Law *et al.* em 2011 ⁽⁶⁹⁾ que, ao comparar o PFE e a CA estimadas pela ultrassonografia em fetos com restrição de crescimento intrauterino com a porcentagem de gordura corporal do recém-nascido, mostra que o PEF reflete com mais precisão a gravidade da restrição de crescimento do feto.

Além disso, o fato de a população do estudo corresponder a fetos com insuficiência placentária grave e alguns com instalação muito precoce da doença pode ter influência na ascensão do peso corpóreo total em relação ao depósito abdominal de gordura. O feto em uma situação de baixa oxigenação tende a diminuir o depósito de gordura abdominal, desviando o fluxo sanguíneo principalmente para o sistema nervoso central. Contudo, se a instalação da privação de oxigênio for muito precoce e severa, o crescimento corpóreo total pode ser prejudicado, não só a circunferência abdominal.

Será necessário confirmar se a idade gestacional e a gravidade da doença são relevantes quanto ao ganho ponderal fetal. Fetos que, por algum período, atingem seu potencial de crescimento, porém estão sob influência de uma placenta de funcionamento limitado e evolução mais tardia para a restrição de crescimento, podem diminuir o ganho de peso à custa principalmente do acúmulo de gordura abdominal e, assim, apresentar uma diminuição da sua circunferência.

Araujo *et al.* ⁽¹⁰⁾ construíram tabelas de referência de crescimento fetal em gêmeos separadas pela corionicidade. Esse trabalho não se mostrou diferente da curva publicada por Liao *et al.* ⁽⁹⁾, cuja corionicidade não foi levada em conta.

Apesar de alguns estudos mostrarem diferenças entre o crescimento de gêmeos dicoriônicos e monócoriônicos⁽⁷⁰⁾ e da população do nosso estudo ser constituída, na sua grande maioria, de gestações monócoriônicas (61,7%), uma curva geral de crescimento gemelar poderia tornar sua aplicação mais factível, já que a diferença do peso ao nascer entre gêmeos dicoriônicos e monócoriônicos não parece ser significativa. Garabedian *et al.* ⁽⁷¹⁾, em 2015, mostram uma diferença de apenas 80 g ($p=0,045$), isto é, cerca de 3,5 % em relação ao peso absoluto de nascimento dos dois grupos; outra razão é a incapacidade de determinar a corionicidade nos casos que chegam tardiamente ao serviço de ultrassonografia.

Mais um ponto importante foi a ocasião escolhida para a inclusão dos fetos no estudo. Futuros trabalhos investigando as estimativas de peso fetal em períodos antes do diagnóstico de insuficiência placentária grave

poderiam avaliar se o momento do diagnóstico de diástole zero é o momento ideal para se apreciar o peso fetal e como se dá o comportamento desses fetos nas semanas que precedem e sucedem esse diagnóstico. Por essa razão, o seguimento das gestações múltiplas no setor de gêmeos da clínica obstétrica da FMUSP se dá a cada três a quatro semanas.

Também é importante salientar que mesmo os fetos com dopplervelocimetria normal apresentaram médias do escore zeta baixas. Essa constatação nos faz refletir sobre a influência que o desbalanço placentário do feto acometido tem sobre seu cogemelar normal. O crescimento do feto cuja função placentária é normal não tem seu peso limitado apenas pelo ambiente uterino exíguo.

As principais críticas ao nosso trabalho consistem no fato de tratar-se de estudo retrospectivo, transversal (avaliando um único momento do crescimento fetal na gestação) e com número desigual de gestações monócóricas e dicóricas. Entretanto, a casuística apresentada é robusta e o número de casos estudados excede, em muito, o tamanho amostral previsto inicialmente, e sem outro trabalho semelhante identificado na literatura.

Como e qual fator determina o desenvolvimento desses fetos, como se dá o crescimento dos cogemelares no período que antecede a instalação da diástole zero, qual o comportamento do crescimento deles após a instalação da doença grave e quanto tempo leva para o cogemelar ter seu crescimento afetado são questões que abrem perspectivas de novas investigações nesse tema.

Outra perspectiva seria a realização de um estudo longitudinal, prospectivo, que possa avaliar o crescimento do feto desde a diminuição do ganho de peso até a instalação da insuficiência placentária grave, determinando a melhor maneira de identificar os fetos doentes e predizendo o desfecho destas gestações.

Assim, os dados apresentados nesse estudo tornam explícita a inadequação da curva de Hadlock *et al.* ⁽⁵⁴⁾, para avaliação do crescimento fetal, e utilizada extensivamente nos serviços de ultrassonografia, levando a diagnósticos equivocados de restrição de crescimento fetal e por sua vez a avaliações, retornos e intervenções onerosas e desnecessárias.

Há necessidade de se empregar curvas de referência apropriadas no seguimento das gestações múltiplas, compatíveis com a população local e com as características inerentes a gestações gemelares.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

Este trabalho conclui que, para a identificação de fetos provenientes de gestação dupla com insuficiência placentária grave, todas as curvas testadas foram satisfatórias. Entretanto, as curvas que melhor diferenciaram os fetos acometidos de seus cogemelares foram as curvas nacionais, publicadas por Liao *et al.*⁽⁹⁾ e Araujo *et al.*⁽¹⁰⁾.

8 Anexos

ANEXO A

320/11

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

PROJETO DE PESQUISA

Título: PREDIÇÃO DE INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA EM GESTAÇÕES GEMELARES DE ACORDO COM A CURVA DE REFERÊNCIA DE CRESCIMENTO FETAL DO HC-FMUSP
Pesquisador Responsável: ADOLFO WENJAW LIAC **Versão:** 2
Pesquisador Executante: JULIANNY CAVALHEIRO NERY **CAAE:** 00850512.7.0000.0068
Co-autores: Maria de Lourdes Brizot, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Marcelo Zugaib
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 8401

Número do Parecer: 70648

Data da Relatoria: 08/08/12

Apresentação do Projeto: O estudo pretende avaliar a predição de insuficiência placentária em gestações gemelares de acordo com a curva de referência de crescimento para gêmeos, construída em pesquisa realizada pelo mesmo grupo em 2011.

Objetivo da Pesquisa: Com resultados obstétricos e neonatais retrospectivos recuperados do banco de dados da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, o estudo tem como objetivo mostrar que a curva pode identificar fetos com insuficiência placentária e restrição de crescimento, discriminando-os dos fetos pequenos constitucionais, estes comuns nas gestações múltiplas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: Não aplicado

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A Introdução ao tema é bem concisa e objetiva, o texto foi corrigido, conforme as sugestões anteriores. Em relação ao método, trata-se de estudo retrospectivo de levantamento de prontuários e do sistema informatizado de coleta de dados da Clínica Obstétrica com análise de variáveis relativas à gestante, à gestação, ao parto e ao recém-nascido. Agora há descrição do cálculo amostral. A ficha de avaliação abrange os parâmetros a serem avaliados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Os termos estão adequados

Recomendações: nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: O projeto está adequado para ser aprovado por esse Comitê.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Aprovado

São Paulo, 13 de Agosto de 2012

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

ANEXO B**FICHA DE COLETA DE DADOS****DADOS MATERNOS**

NOME: _____ RGHC: _____ SILOG: _____

IDADE: _____ COR: () BRANCA () PARDA () NEGRA () IGNORADA

GESTA: ____ PARA ____ NORMAL ____ CESÁRIA ____ ABORTO ____

HISTÓRICO: _____

COMORBIDADES: _____

DADOS DA GESTAÇÃO

CORIONICIDADE/AMNIONICIDADE : () MCMA () MCDA () DCDA () MPU

() AP () USG

INTERCORRÊNCIAS NA GESTAÇÃO:

VARIÁVEIS FETAIS

DATA	IG	FETO	NÚMERO DO FETO	DBP	DOF	CC	CA	CF	PFE	DOPPLER DA ARTÉRIA UMBILICAL				IP ACM	DV IPV
										IP	DZ	DR	INTERM		
		ACOMETIDO													
		CONTROLE													
		ACOMETIDO													
		CONTROLE													
		ACOMETIDO													
		CONTROLE													
		ACOMETIDO													
		CONTROLE													
		ACOMETIDO													
		CONTROLE													
		ACOMETIDO													
		CONTROLE													
		ACOMETIDO													
		CONTROLE													

IG: idade gestacional; DBP: diâmetro biparietal; CC: circunferência cefálica; CA: circunferência abdominal; FL: comprimento do fêmur; PFE: peso estimado fetal; IP: índice de pulsatilidade; DZ diástole zero; DR: diástole reversa; interm: diástole intermitente; DV: ducto venoso

DADOS DO PARTO

INDICAÇÃO/RESOLUÇÃO: _____

DATA DO PARTO: _____

IG NO PARTO: _____

TIPO DE PARTO: _____

DADOS DOS RECÉM-NASCIDOS

RN	RGHC	SEXO			PESO	APGAR 5ºMIN	RESULTADO	
		F	M	I			NATIVIVO	NATIMORTO
ACOMETIDO								
CONTROLE								

RN: recém-nascido; RGHC: registro geral do Hospital das Clínicas; F: feminino; M: masculino; I: indeterminado

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Zugaib M. Medicina Fetal. 3ª ed. São Paulo; Atheneu; 2012. p.231-5.
2. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, et al. Annual summary of vital statistics: 2006. Pediatrics. 2008 Apr;121(4):788-801.
3. DATASUS. Disponível em:
<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>.
4. Assunção RA, Liao AW, Brizot MeL, Krebs VL, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. Rev Assoc Med Bras. 2010 Jul-Aug;56(4):447-51.
5. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? Clin Obstet Gynecol. 1998 Mar;41(1):114-25.
6. Neilson JP, Verkuyl DA, Bannerman C. Tape measurement of symphysis-fundal height in twin pregnancies. Br J Obstet Gynaecol. 1988 Oct;95(10):1054-9.
7. Fujita M. Avaliação ultra-sonográfica do crescimento fetal em gestações gemelares. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998.
8. Ong S, Lim MN, Fitzmaurice A, Campbell D, Smith AP, Smith N. The creation of twin centile curves for size. BJOG. 2002 Jul;109(7):753-8.

9. Liao AW, Brizot MeL, Kang HJ, Assunção RA, Zugaib M. Longitudinal reference ranges for fetal ultrasound biometry in twin pregnancies. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(5):451-5.
10. Araujo Júnior E, Ruano R, Javadian P, Martins WP, Elito J, Pires CR, et al. Reference charts for fetal biometric parameters in twin pregnancies according to chorionicity. *Prenat Diagn*. 2014 Apr;34(4):382-8.
11. Stirrup OT, Khalil A, D'Antonio F, Thilaganathan B. Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):301-7.
12. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jan;25(1):80-9.
13. Cohen K, Rathod M, Ferriman E. Twin pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2010;20(9):259-64.
14. Siddiqui F, McEwan A. Twins. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2007;17(10):289-95.
15. Rao A, Sairam S, Shehata H. Obstetric complications of twin pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Aug;18(4):557-76.
16. Powers WF, Kiely JL. The risks confronting twins: a national perspective. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Feb;170(2):456-61.
17. Smith LK, Manktelow BN, Draper ES, Boyle EM, Johnson SJ, Field DJ. Trends in the incidence and mortality of multiple births by socioeconomic deprivation and maternal age in England: population-based cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004514.

18. Smith-Levitin M, Skupski DW, Chervenak FA. Multifetal pregnancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1995 Dec;7(6):465-71.
19. Kleinman JC, Fowler MG, Kessel SS. Comparison of infant mortality among twins and singletons: United States 1960 and 1983. *Am J Epidemiol*. 1991 Jan;133(2):133-43.
20. Gezer A, Rashidova M, Güralp O, Oçer F. Perinatal mortality and morbidity in twin pregnancies: the relation between chorionicity and gestational age at birth. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Feb;285(2):353-60.
21. Blickstein I. Normal and abnormal growth of multiples. *Semin Neonatol*. 2002 Jun;7(3):177-85.
22. Blickstein I. Is it normal for multiples to be smaller than singletons? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Aug;18(4):613-23.
23. Lewi L, Devlieger R, De Catte L, Deprest J. Growth discordance. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Feb;28(2):295-303.
24. Kosińska-Kaczyńska K, Szymusik I, Kaczyński B, Bomba-Opoń D, Wegrzyn P, Dźwigala B, et al. Iatrogenic and spontaneous late preterm twins--which are at higher risk of neonatal complications? *Ginekol Pol*. 2013 Jun;84(6):430-5.
25. Maulik D. Fetal growth restriction: the etiology. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Jun;49(2):228-35.
26. Sebire NJ, D'Ercole C, Soares W, Nayar R, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1998 Jan;91(1):82-5.

27. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B, (STORK) STORC. Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jun;41(6):643-8.
28. Machado ReC, Brizot MeL, Miyadahira S, Francisco RP, Krebs VL, Zugaib M. Intrauterine growth restriction in monochorionic-diamniotic twins. *Rev Assoc Med Bras*. 2014 Dec;60(6):585-90.
29. Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975 Sep;82(9):689-97.
30. Higginbottom J, Slater J, Porter G, Whitfield CR. Estimation of fetal weight from ultrasonic measurement of trunk circumference. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975 Sep;82(9):698-701.
31. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC. The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1977 Aug; 128(8):881-92.
32. Jordaan HV. Estimation of fetal weight by ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 1983 1983 Feb-Mar;11(2):59-66.
33. Hadlock FP HR, Carpenter R, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. *Radiology* [Internet]. 1984;150:[535-40 pp.].
34. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Feb;151(3):333-7.

35. Ricci AG, Brizot MeL, Liao AW, Nomura RM, Zugaib M. [Ultrasonographic accuracy of fetal weight estimation and influence of maternal and fetal factors]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011 Sep;33(9):240-5.
36. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Jan;142(1):47-54.
37. Ong S, Smith AP, Fitzmaurice A, Campbell D. Estimation of fetal weight in twins: a new mathematical model. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Sep;106(9):924-8.
38. Khalil A, D'Antonio F, Dias T, Cooper D, Thilaganathan B, (STORK) STORC. Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Aug;44(2):210-20.
39. Scheer K. Ultrasound in twin gestation. *J Clin Ultrasound*. 1974 Sep;2(3):197-9.
40. Shah YG, Graham D, Stinson SK, Render TD. Biparietal diameter growth in uncomplicated twin gestation. *Am J Perinatol*. 1987 Jul;4(3):229-32.
41. Göttlicher S, Madjarić J, Krone HA. [The biparietal fetal diameter during twin and normal pregnancy. An ultrasonographic comparison (author's transl)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1977 Sep;37(9):762-7.
42. Grennert L, Persson PH, Gennser G. Intrauterine growth of twins judged by BPD measurements. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1978;78:28-32.

43. Crane JP, Tomich PG, Kopta M. Ultrasonic growth patterns in normal and discordant twins. *Obstet Gynecol.* 1980 Jun;55(6):678-83.
44. Socol ML, Tamura RK, Sabbagha RE, Chen T, Vaisrub N. Diminished biparietal diameter and abdominal circumference growth in twins. *Obstet Gynecol.* 1984 Aug;64(2):235-8.
45. Secher NJ, Kaern J, Hansen PK. Intrauterine growth in twin pregnancies: prediction of fetal growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1985 Jul;66(1):63-8.
46. Reece EA, Yarkoni S, Abdalla M, Gabrielli S, Holford T, O'Connor TZ, et al. A prospective longitudinal study of growth in twin gestations compared with growth in singleton pregnancies. I. The fetal head. *J Ultrasound Med.* 1991 Aug;10(8):439-43.
47. Schneider L, Bessis R, Tabaste JL, Sarramond MF, Papiernik E, Baudet J, et al. Echographic survey of twin fetal growth: a plea for specific charts for twins. *Prog Clin Biol Res.* 1978;24 Pt C:137-41.
48. Leveno KJ, Santos-Ramos R, Duenhoelter JH, Reisch JS, Whalley PJ. Sonar cephalometry in twins: a table of biparietal diameters for normal twin fetuses and a comparison with singletons. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Nov; 135(6):727-30.
49. Schneider L, Bessis R, Tabaste JL, Sarramont MF, Japhet N. Foetal twin ultrasound biometry. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1979;28(4):299-301.
50. Grumbach K, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Gabbe SV, Mennuti MT. Twin and singleton growth patterns compared using US. *Radiology.* 1986 Jan;158(1):237-41.

51. Yarkoni S, Reece EA, Holford T, O'Connor TZ, Hobbins JC. Estimated fetal weight in the evaluation of growth in twin gestations: a prospective longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 1987 Apr;69(4):636-9.
52. Odibo AO, Cahill AG, Goetzinger KR, Harper LM, Tuuli MG, Macones GA. Customized growth charts for twin gestations to optimize identification of small-for-gestational age fetuses at risk of intrauterine fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jun;41(6):637-42.
53. Smith NA, Bukowski R, Thomas AM, Cantonwine D, Zera C, Robinson JN. Identification of pathologically small fetuses using customized, ultrasound and population-based growth norms. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Nov;44(5):595-9.
54. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991 Oct;181(1):129-33.
55. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967 Aug;71(2):159-63.
56. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996 Feb;87(2):163-8.
57. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
58. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first fourteen weeks by high-frequency transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Mar;170(3):824-9.

59. Okumura M. Ultra-sonografia em obstetrícia. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 97-108.
60. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. 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 Jul;30(1): 28-34.
61. Gratacós E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higuera T, Deprest J, et al. 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 May;23(5):456-60.
62. Gosling RG. KDL. Ultrasonic angiology. Arteries and Veins. 1975;61-98.
63. Arduini D, Rizzo G. Normal values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinat Med.* 1990;18(3):165-72.
64. Ott WJ. Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. *Am J Perinatol.* 2002 Apr;19(3):133-7.
65. Chauhan SP, Cole J, Sanderson M, Magann EF, Scardo JA. Suspicion of intrauterine growth restriction: Use of abdominal circumference alone or estimated fetal weight below 10%. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006 Sep;19(9):557-62.
66. Norusis, Marija, editors. IBM SPSS Statistics 19. Advanced Statistical Procedures Companion; 2011.

67. Capmas P, Salomon LJ, Picone O, Fuchs F, Frydman R, Senat MV. Using Z-scores to compare biometry data obtained during prenatal ultrasound screening by midwives and physicians. *Prenat Diagn*. 2010 Jan;30(1):40-2.
68. Bell R. Trends in birthweight in the north of England. *Hum Fertil (Camb)*. 2008 Mar;11(1):1-8.
69. Law TL, Korte JE, Katikaneni LD, Wagner CL, Ebeling MD, Newman RB. Ultrasound assessment of intrauterine growth restriction: relationship to neonatal body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Sep;205(3):255.e1-6.
70. Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol*. 1998 Jun;91(6):917-24.
71. Garabedian C, Poulain C, Duhamel A, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Deruelle P. Intrapartum management of twin pregnancies: are uncomplicated monochorionic pregnancies more at risk of complications than dichorionic pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Mar;94(3):301-7.