TATIANA BERNÁTH LIAO

**Circulação venosa fetal em gestações gemelares
monocoriônicas com insuficiência placentária**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Roseli Mieko Yamamoto Nomura

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Liao, Tatiana Bernáth

Circulação venosa fetal em gestações gemelares monocoriônicas com
insuficiência placentária / Tatiana Bernáth Liao. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Roseli Mieko Yamamoto Nomura.

Descritores: 1.Gravidez de gêmeos 2.Insuficiência placentária 3.Insuficiência
placentária/mortalidade 4.Ultrassonografia Doppler em cores 5.Ultrassonografia
pré-natal

USP/FM/DBD-127/13

DEDICATÓRIA

A meus pais, Attila e Tania, que são toda minha base.

A Adolfo, companheiro e amor da minha vida.

A meus filhos, Daniel, Miguel e Isabel que são meus tesouros.

A minha irmã querida e amada Gabriela e sua família maravilhosa.

**A minha querida sogra Ruth e meu sogro Wilson (em memória),
exemplos de força e trabalho.**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr Marcelo Zugaib, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de poder realizar o presente estudo.

À Profa. Dra. e amiga Roseli M.Y. Nomura, pela oportunidade, aprendizado e amizade, o meu eterno agradecimento e admiração.

À Profa. Dra. e amiga Maria de Lourdes Brizot, que admiro muito pelo caráter e apoio verdadeiro sempre.

À Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco pelo seu apoio a pós-graduação.

Às minhas grandes e queridíssimas amigas, Verbênia Nunes Costa e Renata Almeida Assunção.

Às colegas de pós-graduação: Helenice Julio Kang, Cristiane Ortigosa, Marina Yamamoto, Luciana Garcia e Rita Alam Machado obrigada pelo carinho e amizade.

Aos Professores Seizo Miyadahira, Jorge Fonte de Rezende Filho, Mario Henrique Burlacchini de Carvalho e Doutora Joelma Queiroz de Andrade, pela valiosa colaboração no momento da qualificação.

À Dra Lílian Lopes, que me incentivou e apoiou-me no início de minha carreira médica.

A todos docentes e assistentes da Clínica Obstétrica, pelo carinhoso convívio e apoio.

Aos residentes, equipe de enfermagem e do ambulatório, assim como todos os funcionários da clínica que sempre me receberam de braços abertos.

A todas as mães deste estudo, que como eu sempre sonharam e lutaram em ter seus filhos lindos, saudáveis e protegidos.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia 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.

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

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	8
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 Circulação venosa fetal	11
3.1.1 Aspectos anatômicos	11
3.1.2 Veia umbilical	15
3.1.3 Veia portal esquerda	19
3.1.4 Ducto venoso	24
3.2 Circulação venosa fetal em gestações gemelares monocoriônicas.....	27
4 MÉTODOS	33
4.1 Casuística	34
4.1.1 Critérios de inclusão	35
4.1.2 Critérios de exclusão	35
4.2 Coleta de dados	36
4.3 Avaliação da vitalidade fetal	38
4.3.1 Perfil biofísico fetal	38
4.3.2 Avaliação da circulação fetal	40
4.3.2.1 Artéria umbilical	41
4.3.2.2 Artéria cerebral média	43
4.3.2.3 Ducto venoso	45
4.3.2.4 Veia umbilical	47
4.3.2.5 Veia portal esquerda	48
4.4 Dados do parto e do recém-nascido	49
4.4.1 Idade gestacional	50

4.4.2 Índices de Apgar	50
4.4.3 pH no nascimento	50
4.5 Variáveis analisadas	51
4.6 Análise estatística.....	52
4.7 Caracterização da população	54
5 RESULTADOS	56
5.1 Acidemia no nascimento (pH < 7,20) ou óbito fetal	58
5.1.1 Perfil biofísico fetal e líquido amniótico	58
5.1.2 Dopplervelocimetria arterial.....	59
5.1.3 Dopplervelocimetria venosa	60
5.2 Acidemia no nascimento (pH < 7,15) ou óbito fetal	61
5.2.1 Perfil biofísico fetal e líquido amniótico	61
5.2.2 Dopplervelocimetria arterial.....	62
5.2.3 Dopplervelocimetria venosa	63
5.3 Análise multivariada.....	64
6 DISCUSSÃO	66
7 CONCLUSÕES.....	74
8 ANEXOS	76
Anexo A. Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa	77
Anexo B. Termo de consentimento livre e esclarecido	78
9 REFERÊNCIAS.....	80

LISTAS

FIGURAS

- Figura 1 - Esquema representativo da circulação venosa fetal. VU: veia umbilical, VPE: veia portal esquerda, DV: ducto venoso 12
- Figura 2 - Imagem ultrassonográfica de sonograma obtido pela dopplervelocimetria da artéria umbilical em alça livre do cordão umbilical 42
- Figura 3 - Imagem ultrassonográfica e sonograma da dopplervelocimetria da artéria cerebral média na porção proximal, próximo ao polígono de Willis, com ângulo de insonação inferior a 30 graus 44
- Figura 4 - Imagem ultrassonográfica do corte transversal do abdome fetal, identificando a veia umbilical (VU), o ducto venoso (DV) e a veia portal esquerda (VPE). Imagem à esquerda, sem mapeamento colorido de fluxo; e à direita, com mapeamento colorido 46
- Figura 5 - Imagem ultrassonográfica e sonograma do ducto venoso em corte transversal do abdome fetal..... 46
- Figura 6 - Imagem ultrassonográfica do sonograma da veia umbilical e mensuração da média da velocidade máxima de fluxo..... 47
- Figura 7 - Imagem ultrassonográfica do sonograma da veia portal esquerda com padrão pulsátil e mensuração da velocidade média máxima de fluxo..... 49
- Figura 8 - Distribuição de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal em gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária (n=36) 57

TABELAS

Tabela 1 -	Características maternas e perinatais em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária (N=18).....	55
Tabela 2 -	Distribuição de acordo com os resultados do perfil biofísico fetal e oligohidrâmnio em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011	58
Tabela 3 -	Resultados da dopplervelocimetria de artéria umbilical e artéria cerebral média fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011	59
Tabela 4 -	Resultados da dopplervelocimetria venosa fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011.....	60
Tabela 5 -	Distribuição de acordo com os resultados do perfil biofísico fetal e oligohidrâmnio em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011	61
Tabela 6 -	Resultados da dopplervelocimetria de artéria umbilical e artéria cerebral média fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011	62
Tabela 7 -	Resultados da dopplervelocimetria venosa fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011.....	63
Tabela 8 -	Modelo de regressão logística para predição de acidemia no nascimento (pH<7,20) ou óbito fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária (N=36) – HCFMUSP 2008/2011.....	64
Tabela 9 -	Modelo de regressão logística para predição de acidemia no nascimento (pH<7,15) ou óbito fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária (N=36) – HCFMUSP 2008/2011	65

RESUMO

Bernáth Liao T. Circulação venosa fetal em gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.

Objetivo: A finalidade deste estudo foi avaliar o Doppler venoso em gestações gemelares monócóricas (MC) com insuficiência placentária e a relação do fluxo sanguíneo venoso com a acidemia no nascimento ou óbito fetal. **Método:** Estudo prospectivo que incluiu 18 gestações gemelares MC com insuficiência placentária. Os critérios de inclusão foram: gestação gemelar MC e diamniótica, dopplervelocimetria da artéria umbilical (AU) alterada, membranas íntegras e ausência de defeitos congênitos fetais. Casos que apresentassem a síndrome de transfusão feto-fetal foram excluídos. Os seguintes parâmetros de Doppler foram avaliados: índice de pulsatilidade (IP) da AU, índice de pulsatilidade para veias (IPV) do ducto venoso (DV), IP e velocidade sistólica máxima (Vmax) da artéria cerebral média (ACM), a média da velocidade máxima (TAMxV) da veia umbilical (VU) e a TAMxV da veia portal esquerda (VPE). Os parâmetros dopplervelocimétricos foram transformados em escore zeta (desvios padrão da média) ou múltiplos da mediana (MoM), de acordo com os valores de referência. Amostras de sangue do cordão umbilical foram obtidas imediatamente após o parto para a mensuração do pH da artéria umbilical no nascimento. **Resultado:** O pH < 7,20 ocorreu em nove recém nascidos (25%), pH < 7,15 em quatro (11,1%) e em quatro (11,1%) casos houve óbito intrauterino. Os escores zeta da TAMxV da VU e da VPE foram significativamente menores no grupo com pH < 7,2 ou óbito intrauterino (respectivamente: -1,79 vs. -1,22, p=0,006; -2,26 vs. -1,13, p=0,04). Nos casos com pH < 7,15 ou óbito intrauterino a pulsação da VU foi mais frequente (50% vs. 10,7%, p=0,03) e a TAMxV da VU foi significativamente mais baixa (-1,89 vs. -1,26, p= 0,003). A análise de regressão logística demonstrou que o escore zeta da TAMxV da VU prediz significativamente acidemia com pH < 7,20 ou óbito intrauterino (p=0,019). O parâmetro de Doppler que prediz significativamente pH < 7,15 ou óbito intrauterino foi a pulsação da VU (p=0,023). **Conclusão:** Os parâmetros de Doppler da VU podem prever a acidemia no nascimento ou o óbito fetal em gestações gemelares MC complicadas por insuficiência placentária.

Descritores: 1.Gravidez de gêmeos 2.Insuficiência placentária 3.Insuficiência placentária/mortalidade 4.Ultrassonografia Doppler em cores 5.Ultrassonografia pré-natal

SUMMARY

Bernáth Liao T. Fetal venous circulation in monochorionic twin pregnancies with placental insufficiency [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2013.

Objectives: The aim of this study was to investigate fetal venous Doppler in monochorionic (MC) twin pregnancies complicated by placental insufficiency and the relationship between fetal venous flow and acidemia at birth or intrauterine fetal death. **Methods:** This was a prospective study of 18 MC twin pregnancies with placental insufficiency. Inclusion criteria were MC diamniotic twin pregnancies, abnormal umbilical artery (UA) Doppler, intact membranes, and absence of fetal congenital abnormalities. The twin-to-twin transfusion syndrome cases were excluded. The following Doppler measurements were studied: UA pulsatility index (PI), ductus venosus (DV) pulsatility index for veins (PIV), middle cerebral artery (MCA) PI and peak systolic velocity (PSV), intra-abdominal umbilical vein (UV) time-averaged maximum velocity (TAMxV), and left portal vein (LPV) TAMxV. Doppler parameters were transformed into z-scores (SD values from the mean) or multiples of median (MoM) according to normative references. Blood samples were obtained from the umbilical cord immediately after delivery to measure the pH of the umbilical artery at birth. **Results:** pH<7.20 occurred in 9 newborns (25%), pH<7.15 in 4 (11.1%), and intrauterine fetal death in 4 (11.1%). The UV-TAMxV and the LPV-TAMxV z-scores were significantly lower in the group presenting pH <7.20 or intrauterine fetal death (respectively: -1.79 vs. -1.22, p=0.006; -2.26 vs. -1.13, p=0.04). In cases with pH <7.15 or intrauterine fetal death, UV pulsations were more frequent (50% vs. 10.7%, p=0.03) and the UV-TAMxV z-score was significantly lower (-1.89 vs. -1.26, p=0.003). Logistic regression demonstrated that the UV-TAMxV z-score significantly predicted pH at birth <7.20 or intrauterine fetal death (p=0.019). The Doppler parameter which independently predicted pH < 7.15 or intrauterine fetal death was the presence of pulsation in the umbilical vein (p=0.023). **Conclusion:** UV Doppler parameters may predict acidemia at birth or intrauterine fetal death in MC twins complicated by placental insufficiency.

Descriptors: Pregnancy, twin; Placental insufficiency; Placental insufficiency/mortality; Ultrasonography, Doppler, color; Ultrasonography, prenatal

1 INTRODUÇÃO

Em pleno século XXI, observa-se um grande avanço na ciência médica, que favorece o evento da gemelidade. As mulheres têm postergado a maternidade para idade mais avançada, com diminuição da taxa de fertilidade ⁽¹⁾. Além disso, com o desenvolvimento das técnicas de reprodução humana assistida, verificam-se condições que propiciam maior incidência de gestações gemelares.

A maior incidência de gestações gemelares implica também no aumento de complicações relacionadas a essa condição ^(2, 3). Comparadas com as gestações únicas, a presença de dois ou mais fetos necessita de acompanhamento pré-natal minucioso e especializado, com atenção a patologias específicas.

As gestações múltiplas podem ser classificadas quanto à sua corionicidade em dicoriônicas e monocoriônicas. Na prática, a determinação da corionicidade é fundamental, pois norteia a conduta pré-natal, sendo fator determinante do prognóstico e resultado da gestação. As gestações monocoriônicas quando comparadas às dicoriônicas apresentam maior morbidade e mortalidade ⁽⁴⁻⁷⁾. Isso

ocorre, provavelmente, em razão de um desequilíbrio hemodinâmico causado nas anastomoses vasculares existentes entre as diferentes porções funcionais da placenta ^(8, 9).

O aspecto único da placenta monocoriônica explica grande parte das alterações dopplervelocimétricas e/ou insuficiência placentária existentes neste tipo de placenta. Observa-se uma maior frequência de inserção velamentosa do cordão umbilical, discordância da divisão da placenta, presença de anastomoses arteriovenosas não balanceadas e anastomoses arterioarteriais ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Em nosso meio, Alam Machado et al. ⁽¹⁴⁾ observam que as gestações gemelares monocoriônicas apresentam maior risco de complicações neonatais quando comparadas às gestações gemelares dicoriônicas ⁽¹⁴⁾. Assunção et al. ⁽¹⁵⁾ na mesma instituição, em estudo retrospectivo, descrevem que a proporção de recém-nascidos abaixo do percentil 10 da curva específica para gêmeos é significativamente maior nas gestações monocoriônicas, quando comparadas às dicoriônicas.

Em casos de gestação gemelar monocoriônica, com alteração da vitalidade de, pelo menos um, dos fetos, a evolução é distinta das

gestações únicas. Sabe-se que o diagnóstico das alterações dopplervelocimétricas ocorrem mais precocemente, ao redor da 20ª semana gestacional nas gestações gemelares monócóricas e com 27 semanas nas gestações únicas ⁽¹⁶⁾. O tempo de latência entre o diagnóstico das alterações dopplervelocimétricas e a resolução também é diferente: nas gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária grave (artéria umbilical com diástole zero ou reversa) é de 10 semanas e nas únicas de 4 semanas ⁽¹⁶⁾.

Em casos com aumento da resistência materno-placentária, o momento da resolução nas gestações gemelares, é uma decisão complexa, pois não se baseia apenas nos achados anormais dos exames de avaliação da vitalidade fetal, mas também no fato de que, muitas vezes, um dos fetos está evoluindo normalmente, sem alterações de crescimento e/ou vitalidade, enquanto o outro encontra-se comprometido. No Brasil, onde a interrupção seletiva do gêmeo que apresenta alterações não é legalmente permitido, os pais e médicos vivem o dilema de indicar a resolução da gestação em idades gestacionais, quando a prematuridade extrema pode trazer elevado risco para ambos os fetos, ou, postergar a resolução da gestação

correndo o risco de óbito do feto com alterações dopplervelocimétricas. E, em se tratando de gestação monócoriônica, existe chance de óbito do outro gemelar, sem alterações dopplervelocimétricas, em cerca de 20% ⁽¹⁷⁾, além de aumentar o risco de sequelas neurológicas neonatais de cerca de 15% ^(17, 18). Mesmo em gestações monócoriônicas sem complicações aparentes, há risco aumentado de perda de, pelo menos, um dos fetos face ao compartilhamento da circulação placentária ⁽¹⁹⁾.

Portanto, o momento ideal do parto ainda é um desafio, sobretudo nos casos de gestações gemelares monócoriônicas, pois devem sempre ser considerados os interesses de ambos os fetos.

Por se tratar de gestações de alto risco, as gestações gemelares em que o diagnóstico concomitante de insuficiência placentária é estabelecido, devem ser monitoradas em centros terciários de assistência obstétrica, com equipe médica especializada e familiarizada com essas alterações. Contudo, embora existam esses centros, não há terapêuticas efetivas ou protocolos bem estabelecidos que permitam com que essas gestações, complicadas por insuficiência placentária grave, evoluam para idades gestacionais mais avançadas, quando as complicações da prematuridade poderiam ser minimizadas.

Até o presente momento, os protocolos de acompanhamento de gestações gemelares monocoriônicas com alterações graves de Doppler da artéria umbilical, que incluem a diástole zero ou reversa, são similares às das gestações únicas. Nesses casos, no componente arterial, são analisados: o fluxo da artéria umbilical e a artéria cerebral média; e na porção venosa, o ducto venoso é o único vaso rotineiramente avaliado.

As publicações sobre as alterações no fluxo da circulação venosa fetal de gestações gemelares complicadas pela insuficiência placentária são poucas, e nenhuma avalia a associação com a acidemia no nascimento.

Sabe-se que, na insuficiência placentária, a hipoxia progressiva provoca a resposta hemodinâmica adaptativa, caracterizada pela manutenção do suprimento de oxigênio ao coração e cérebro fetal ⁽²⁰⁾. Esse mecanismo inclui aumento do desvio de sangue da veia umbilical para o ducto venoso ⁽²¹⁾ e diminuição da perfusão do lobo hepático direito. Na adaptação fetal à insuficiência placentária, são observadas mudanças na dopplervelocimetria, tanto da parte arterial como da

venosa ⁽²¹⁾. A piora da circulação na porção venosa fetal está associada com a ocorrência de hipoxia e acidemia ^(22, 23).

A maioria dos estudos da circulação venosa fetal foi realizada em gestações únicas. Em gestações gemelares, o estudo da porção venosa foi mais estudado nos casos com síndrome de transfusão feto-fetal. E sua utilização para avaliação do grau de comprometimento fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária é muito atrativa, uma vez que a perda de um dos fetos pode resultar no óbito ou comprometimento neurológico do outro gemelar.

A finalidade deste estudo foi estudar a circulação venosa fetal em gestações gemelares monocoriônicas complicadas pela insuficiência placentária.

2 OBJETIVOS

O presente estudo, realizado em gestações gemelares monocoriônicas, em situações em que, pelo menos, um dos fetos apresenta sinais de insuficiência placentária, teve como objetivo verificar a associação da acidemia no nascimento ou óbito fetal com as alterações no Doppler venoso fetal dos seguintes vasos: ducto venoso, veia umbilical e veia portal esquerda.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CIRCULAÇÃO VENOSA FETAL

3.1.1 Aspectos anatômicos

Na circulação fetal, a veia umbilical conduz o sangue rico em nutrientes e oxigênio, proveniente da placenta, para o organismo fetal. Ao adentrar no território hepático, a veia umbilical emite ramos para o lobo hepático esquerdo, depois, emite uma intercomunicação vascular denominada ducto venoso, que conecta a veia umbilical com a veia cava inferior. No território hepático, ainda, após a saída do ducto venoso, a veia umbilical passa a ser denominada seio portal, ou, por alguns autores, é chamada de veia portal esquerda ^(24, 25).

Figura 1 - Esquema representativo da circulação venosa fetal. VU: veia umbilical, VPE: veia portal esquerda, DV: ducto venoso ⁽²⁶⁾

O ducto venoso comunica a veia umbilical com a veia cava inferior e possibilita que o sangue proveniente do território placentário, rico em nutrientes e oxigênio, possa atingir as câmaras direitas do coração fetal, e, assim, transpassar o forame oval e atingir órgãos nobres do feto, como o cérebro e o coração. Essa primeira intercomunicação é de grande importância, pois permite que o sangue com maior saturação de O_2 seja direcionado diretamente ao coração fetal ⁽²⁷⁾.

O ducto venoso é um vaso em forma de ampulheta, com estreitamento em sua porção inicial, comprimento de 1 a 2 mm, e largura de, aproximadamente, um terço da veia umbilical. Alguns pesquisadores relatam uma estrutura semelhante a um 'esfíncter' para regulação do fluxo sanguíneo através do ducto venoso; é dotado de mecanismo de controle dependente da concentração de oxigênio. No entanto, Mavrides et al. ⁽²⁸⁾ em estudo histológico, demonstram que essa zona de estreitamento consiste em uma região de estenose em multicamadas de elastina, sem formação de esfíncter propriamente dito. O resto do ducto venoso é coberto por uma única camada de elastina muscular e células endoteliais.

O fígado tem três fontes de suprimento sanguíneo: a veia umbilical, a veia portal e a artéria hepática. Certamente, a veia umbilical constitui a principal destas três. Uma parte variável do fluxo sanguíneo da veia umbilical vai para o ducto venoso. O fígado é dividido em duas partes iguais ao longo da veia cava inferior. Contudo, o tamanho destas partes, normalmente, varia com a idade. Na vida pós-natal, em faixas etárias mais avançadas, a porção esquerda é menor que a direita. No

feto e no recém-nascido, observa-se o inverso: a porção esquerda é maior.

Na segunda metade da gestação, o lobo hepático esquerdo é cerca de 10% maior que o direito, mas, após o nascimento, esta relação inverte-se, e o lobo direito passa a ser 10% mais largo que o esquerdo. O lobo hepático esquerdo recebe sangue mais rico em oxigênio durante a vida intrauterina, proveniente da placenta, através de ramos diretos da veia umbilical. Por sua vez, o lobo direito recebe sangue menos oxigenado em razão da mistura do sangue da veia umbilical com o da veia portal principal.

No início da vida fetal, o tamanho do fígado é proporcionalmente maior do que no final da vida intrauterina. Esse aspecto pode ser atribuído ao fato de que todo sangue proveniente da placenta passa obrigatoriamente pelos sinusoides hepáticos, visto que o ducto venoso ainda não foi formado.

A principal fonte de suprimento sanguíneo hepático antes do nascimento é a veia umbilical, e não a veia portal, que ainda é estreita. O lobo esquerdo hepático é irrigado por ramos da veia umbilical (ricamente oxigenado), e o lobo direito recebe sangue oxigenado da

veia portal esquerda e também sangue menos oxigenado da veia portal principal. Portanto, antes do nascimento, a parte direita do fígado está em desvantagem em relação ao suprimento de oxigênio ⁽²⁹⁾.

3.1.2 Veia umbilical

A primeira menção ao uso clínico de métodos de avaliação da veia umbilical foi no início de 1980. Por meio de exames ultrassonográficos, e pela utilização da dopplervelocimetria, alguns estudos avaliam o sistema venoso fetal em humanos ^(30, 31), nas gestações normais e patológicas, enquanto pesquisas experimentais, em animais ⁽³²⁾, tentam elucidar sua anatomia e fisiologia.

Inicialmente, os estudos foram realizados em animais, porém os resultados desses trabalhos demonstram grande variação, em razão do uso de diferentes técnicas e métodos. Contudo, todos tinham como denominador comum o interesse em se compreender a fisiologia do sistema circulatório fetal ⁽³³⁻³⁵⁾.

Depois, com o advento da dopplervelocimetria, outros estudos foram realizados em seres humanos. Nesses estudos, relata-se redução do fluxo sanguíneo na veia umbilical em fetos com restrição de

crescimento, quando comparados aos fetos com crescimento adequado. Constatam também que a diminuição do fluxo na veia umbilical dos fetos restritos antecede às alterações convencionalmente utilizadas para detecção da diminuição de crescimento e da hipoxia fetal^(30, 31).

Esses trabalhos demonstram menor variabilidade na avaliação do fluxo na veia umbilical do que os anteriores, realizados em animais. Com o tempo, os aparelhos de ultrassonografia tornam-se menos custosos e melhores, possibilitando a realização de outros estudos com a aplicação da dopplervelocimetria, utilizando tecnologias mais avançadas⁽³⁶⁻⁴¹⁾.

Em 1999, Barbera et al.⁽⁴²⁾, realizam estudo em 70 fetos humanos de gestações sem intercorrências clínicas, com idade gestacional entre 20 semanas e no termo. Notam aumento do fluxo na veia umbilical ao longo da gestação. Isto ocorre sobretudo pelo incremento do diâmetro da veia umbilical, que ocorre conforme aumenta a idade gestacional, assim como se verifica na velocidade do sangue. O fluxo sanguíneo, por unidade de peso fetal, durante a gestação, apresenta discreta diminuição, porém, não significativa. Para o cálculo do fluxo sanguíneo

na veia umbilical o estudo utiliza a seguinte equação: Fluxo da veia umbilical(mL/min)= área da secção transversal da veia x velocidade média x 60.

Em 2000, Bellotti et al.⁽⁴³⁾ avaliam o fluxo na veia umbilical e na circulação hepática em 137 fetos. O fluxo de sangue para o fígado aumenta proporcionalmente com a idade gestacional e com a circunferência abdominal. Este último parâmetro é utilizado como marcador do crescimento hepático, que ocorre progressivamente em fetos de gestações não complicadas. O fluxo sanguíneo para o fígado é de cerca de 60% ao redor da 20ª semana de gestação e aumenta para 85% no termo. Observa-se nítido aumento, mais especificamente no lobo hepático direito, que vai de 20% para 45%. Não se nota alteração significativa no lobo hepático esquerdo.

Embora, o fluxo contínuo na veia umbilical reflita o funcionamento normal, a presença de pulsações pode ser considerada normal no primeiro trimestre gestacional. Após esse período, com a ocorrência da segunda onda de invasão trofoblástica, há diminuição da resistência vascular placentária e essas pulsações desaparecem⁽⁴⁴⁾.

A observação de pulsação na veia umbilical, após o primeiro trimestre, é sinal de falência cardíaca fetal e iminência de hipoxia. Isso ocorre por diferentes mecanismos com participação do ducto venoso. Primeiro, acredita-se que, em gestações no primeiro trimestre, o ducto venoso ainda se encontra imaturo, o que permite a observação de pulsatilidade na veia umbilical. Nos casos com idade gestacional mais avançada e nos fetos comprometidos com hipoxia crônica, as pulsações na veia umbilical podem indicar a perda do controle do esfíncter, que permite a transmissão retrógrada para o sistema venoso umbilical ⁽⁴⁵⁾.

Na veia umbilical, as pulsações são consideradas o reflexo mais tardio do aumento da pressão venosa central, observadas em estágios avançados do comprometimento cardíaco fetal e apresentam alta correlação com a acidemia fetal ($\text{pH} < 7,20$) ⁽⁴⁶⁾.

Em estudo de Baschat et al. ⁽²³⁾, são avaliados 122 fetos com restrição de crescimento e aumento de resistência da artéria umbilical e observa-se que a pulsação da veia umbilical ocorre em 44 casos (36%). Sua ocorrência apresenta boa associação na predição de acidemia ($\text{pH} < 7,2$); com sensibilidade de 61%, especificidade de 74%, valor preditivo positivo de 50% e valor preditivo negativo de 82%.

3.1.3 Veia portal esquerda

O fígado fetal recebe sangue de três vasos: a artéria hepática, a veia portal e a veia umbilical. O fluxo hepático é alto, visto que grande quantidade de fluxo da veia umbilical é desviado para o fígado.

O fluxo sanguíneo proveniente da veia umbilical responde por 75% a 80% do suprimento do fígado, e o restante é proveniente da veia portal principal ⁽⁴⁷⁾.

A circulação hepática não é uniforme entre os seus lobos, assim, difere não apenas em sua coloração, mas também quanto à microarquitetura, nível de hematopoiese e conteúdo de ferro. O lobo esquerdo hepático recebe sangue dos ramos iniciais da veia umbilical e da artéria hepática, sendo sangue altamente oxigenado. O lobo direito é irrigado pelo sistema porta (veia portal principal), porém, alguns ramos da artéria hepática e da veia portal esquerda também fornecem sangue para esta porção do fígado.

No feto, o grande volume e a maior concentração de oxigênio, que são destinados ao lobo esquerdo hepático, justificam o maior volume desse lobo. Quando a veia umbilical e o ducto venoso atrofiam-

se, após o nascimento, a situação inverte-se, e o lobo direito torna-se maior que o esquerdo.

Em 1978, estudo experimental da circulação hepática fetal em 24 ovelhas demonstra que o fluxo sanguíneo é de 435 ml/min para cada 100 g de fígado. Nesse estudo, a veia umbilical, a veia portal e a artéria hepática representam 73%, 18% e 9% do suprimento hepático, respectivamente. O peso do fígado representa cerca de 3,3% do peso fetal. Os lobos hepáticos, quando pesados separadamente, demonstram que o lobo esquerdo hepático é mais pesado que o lobo direito. Embora o lobo direito seja menor, o fluxo sanguíneo direcionado para ele é 40 % maior do que para o lobo esquerdo.

Estudos experimentais demonstram que, em 11 fetos de ovelhas que receberam cateteres na veia portal, 53% do fluxo da veia umbilical é direcionado diretamente para o ducto venoso. O fluxo sanguíneo no ducto venoso apresenta nítida correlação linear com o fluxo da veia umbilical ⁽²⁴⁾.

A veia portal esquerda com o istmo da aorta é o local considerado divisor de águas e referido como *watershed* ⁽⁴⁸⁾. Esta denominação justifica-se por ser um local da circulação fetal que pode

ter seu fluxo de sangue modificado, conforme a adaptação hemodinâmica fetal. Em situações fisiológicas, parte do sangue proveniente da veia umbilical é direcionado à veia portal esquerda; e isso ocorre, para que o aporte sanguíneo hepático seja preservado e, conseqüentemente, o crescimento fetal mantenha-se adequado durante a gestação ⁽⁴⁹⁾.

Kiserud et al. (2003) ⁽⁴⁹⁾ avaliam 10 casos entre 18 e 33 semanas e comparam o índice de pulsatilidade e o diâmetro das veias umbilical e portal esquerda. Seis fetos apresentavam restrição de crescimento, três hidropsia fetal não imune e um diagnóstico de teratoma sacrococcígeo. O diâmetro médio da veia portal esquerda é de 2,1 mm, e a veia umbilical apresenta diâmetro de 3,9 mm. Registros simultâneos do fluxo na veia portal esquerda demonstram que a morfologia da onda é inversa à onda observada no ducto venoso. O diâmetro pequeno desta veia parece ser a razão da alta incidência de pulsação observada.

Estudo realizado em gestações únicas sem complicações, com idade gestacional de cerca de 36 semanas no momento do exame, observa que o fluxo da veia umbilical é de 205 ml/min ⁽²⁵⁾. Cerca de 25% desse fluxo são desviados para o ducto venoso, 55% para o lobo

esquerdo hepático e 20% para o lobo direito hepático. Esse estudo esclarece a contribuição da veia portal para a irrigação do parênquima hepático. O fluxo da veia portal direita representa a combinação de sangue da veia portal principal com o da veia portal esquerda para irrigar o lobo direito hepático (78 ml/min). A veia portal contribui com cerca de 50% do fluxo no lobo direito e 21% de todo parênquima hepático.

Em 2007, Kessler et al. ⁽²⁶⁾ recrutam 160 gestantes em situação de normalidade materna e fetal e realizam estudo longitudinal da medida da velocidade de fluxo na veia portal esquerda, incluindo cinco exames de Doppler com intervalos mensais, durante a segunda metade da gestação, com o objetivo de determinar os valores de referência para a velocidade máxima nesse vaso, utilizando o índice: *time-averaged maximum velocity* (TAMxV). São realizados 554 exames de Doppler e chegam aos seguintes valores: a TAMxV aumenta de 10,6 cm/s para 14,2 cm/s, entre as 21ª e 31ª semanas de gestação, mantendo-se estável até a 37ª semana, e, então diminui até o termo. Dessa forma, são estabelecidos os valores de referência para a avaliação da veia

portal esquerda em gestações de baixo risco, a partir da segunda metade da gestação.

Em 2009, Ebbing et al. ⁽⁵⁰⁾ avaliam fetos com restrição de crescimento (peso estimado fetal abaixo do 5º percentil); 18 fetos apresentam dopplervelocimetria da artéria umbilical normal e 13, índice de pulsatilidade acima do percentil 97,5. Os autores constatarem que a distribuição sanguínea para o lobo direito hepático na população estudada é menor quando comparada com a população de referência (sem alterações hemodinâmicas e de peso adequado). Isso é afirmado pela observação da TAMxV da veia portal esquerda fetal diminuída no grupo de estudo. Observam também que há manutenção do índice de pulsatilidade do ducto venoso dentro de parâmetros normais na população estudada. Para compensar essa mudança hemodinâmica, nota-se a redistribuição sanguínea para o fígado, percebida pela diminuição do índice de pulsatilidade das artérias esplênica e hepática, implicando aumento do fluxo na veia portal ⁽⁵⁰⁾.

3.1.4 Ducto venoso

O ducto venoso é a comunicação entre a veia umbilical e a veia cava inferior. Tem estrutura em forma de trompete e mede de 1 a 2 mm de diâmetro. No ducto venoso, a velocidade sanguínea reflete o gradiente pressórico entre a veia umbilical e o sistema venoso central, que varia de 0 a 3 mmHg durante o ciclo cardíaco ⁽⁵¹⁾. Na prática clínica, a aplicabilidade dos parâmetros avaliados nesse vaso é de grande importância: no primeiro trimestre de gestação, alguns trabalhos demonstram a associação de defeitos cromossômicos e/ou cardíacos com alterações no fluxo do ducto venoso ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾; e em fetos restritos com insuficiência placentária, sua avaliação é fundamental, pois serve para determinar, com melhor precisão e segurança, o momento do parto ⁽²¹⁾.

No feto comprometido, com restrição de crescimento e alteração de fluxo sanguíneo placentário grave, existem vários estudos que demonstram o desvio de sangue para o ducto venoso, privilegiando a circulação para o miocárdio e cérebro. Nesses fetos o desvio de fluxo para o ducto venoso pode chegar a 70% do fluxo de sangue proveniente da veia umbilical, com o intuito de manter o suprimento de oxigênio

para os órgãos nobres, em detrimento da perfusão hepática, que fica reduzida para valores percentuais de cerca de 30% ^(32, 43, 55-59).

A alteração do fluxo no ducto venoso é evidenciada pela redução da velocidade sanguínea nesse vaso durante a diástole ventricular (contração atrial), correlacionada ao surgimento de ondas “a” reduzidas, ausentes ou negativas. No caso dos fetos que estão em regime de hipoxia, observam-se diminuição da complacência e da contratilidade, assim como aumento da pós-carga cardíaca que justificam a diminuição da velocidade na contração atrial ⁽⁵⁹⁾.

Em fetos com disfunção placentária, observa-se inicialmente diminuição do fluxo sanguíneo na veia umbilical ⁽⁶⁰⁾. O diâmetro do ducto venoso aumenta, de forma compensatória, para incremento do fluxo sanguíneo para o coração ⁽⁶¹⁾. Nessa fase, com aumento da resistência placentária, quando cerca de 30% da vasculatura placentária está acometida ocorre aumento dos índices dopplervelocimétricos na artéria umbilical. O organismo fetal, pela vasodilatação da artéria cerebral média, compensa e prioriza a circulação cerebral. Dessa forma, os índices dopplervelocimétricos da artéria cerebral média diminuem, por mecanismos autorregulatórios em resposta à hipoxemia decorrente

da insuficiência placentária. Até esse momento, todas as alterações de fluxo observadas são consideradas como mecanismos adaptativos e compensatórios e não estão associadas a quadro de distúrbio metabólico grave ou acidemia ⁽⁶²⁾.

Quando 60% a 70% da circulação placentária está comprometida, ocorre aumento importante de resistência nesse território, demonstrada pela ausência de diástole na artéria umbilical. Nessas circunstâncias, haverá diminuição das velocidades em todo sistema venoso. No ducto venoso, ao ocorrer disfunção cardíaca, haverá aumento do índice de pulsatilidade para veias. Nessa situação, o feto encontra-se em alto risco para acidose, deterioração do perfil biofísico e óbito intrauterino ^(63, 64).

Em estudo multicêntrico, de fetos com diagnóstico pré-natal de restrição de crescimento e com idade gestacional inferior a 33 semanas, avalia-se a relação dos parâmetros dopplervelocimétricos feto placentários e complicações neonatais. O ducto venoso e o pH apresentam boa predição de mortalidade neonatal; e o ducto venoso isoladamente mostra boa predição de sobrevida neonatal ⁽⁶⁵⁾.

3.2 CIRCULAÇÃO VENOSA FETAL EM GESTAÇÕES GEMELARES MONOCORIÔNICAS

Nas gestações monócóricas, os gêmeos compartilham volumes de sangue por meio de anastomoses placentárias. Nessa circulação, um desequilíbrio pode determinar o surgimento da síndrome de transfusão feto-fetal que complica cerca de 10% a 15% das gestações monócóricas. Outra complicação que pode ocorrer nas gestações gêmeas monócóricas é a restrição de crescimento intrauterino seletiva. Tal condição é observada em cerca de 12% das gestações gêmeas ⁽⁶⁶⁾. Apesar da incidência ser semelhante nas gestações monócóricas e dicóricas ⁽⁶⁶⁾, as complicações respiratórias e neurológicas neonatais são mais observadas nas gestações gêmeas monócóricas ⁽¹⁰⁾. Tanto a síndrome de transfusão feto-fetal como a restrição seletiva de um gêmeo demandam avaliações ultrassonográficas especializadas e constantes, além de minucioso exame dopplervelocimétrico de ambos os fetos.

Antes da introdução do Doppler para avaliação da síndrome de transfusão feto-fetal, o diagnóstico era baseado na discordância de

crescimento fetal, no líquido amniótico e na discrepância de hematócrito observada apenas no período pós-natal. Em 1999, com a introdução do estadiamento de Quintero ⁽⁶⁷⁾ que utiliza, além da quantificação de líquido amniótico em cada bolsa e do aspecto ultrassonográfico das bexigas fetais, a dopplervelocimetria arterial e venosa para estabelecer prognóstico pré-natal mais acurado. O estágio 3 de Quintero caracteriza-se pela ausência ou fluxo reverso na onda “a” do ducto venoso no feto receptor. Nos estágios 1 e 2, as chances de regressão são de 60% e 15 %, respectivamente, e a progressão letal da síndrome é pior nos estágios 3 e 4 (46% e 86%, respectivamente).

A maior parte dos estudos realizados na avaliação do Doppler venoso nas gestações gemelares é direcionada aos casos de síndrome de transfusão feto-fetal.

Gratacós et al. ⁽⁶⁸⁾ avaliam o impacto da fotocoagulação com laser no tratamento de gestações com síndrome de transfusão feto-fetal e observam que o volume do fluxo na veia umbilical nos fetos doadores é significativamente menor quando comparado com os receptores antes do procedimento. Contudo, após o tratamento com laser, esta diferença não foi significativa, pois o feto doador apresenta aumento do

volume do fluxo na veia umbilical, e o feto receptor não mostra variação significativa desse parâmetro em relação ao período pré-tratamento.

Gungor et al.⁽⁶⁹⁾ estudam o fluxo sanguíneo da veia umbilical em 70 fetos com síndrome de transfusão feto-fetal não tratados. Os resultados desse estudo demonstram que o fluxo corrigido pelo peso fetal é maior nos receptores; contudo, há diminuição desse parâmetro, tanto nos fetos doadores como nos receptores; à medida que aumenta a classificação pelo estágio de Quintero.

Outros estudos avaliam o fluxo sanguíneo na veia umbilical na síndrome de transfusão feto-fetal, comparando suas medidas no período pré e pós-tratamento a laser. Em todos são observadas alterações significativas do volume de fluxo na veia umbilical após o procedimento, que demonstra correção das diferenças existentes antes do tratamento⁽⁷⁰⁻⁷²⁾.

No primeiro trimestre da gestação, entre 11 e 14 semanas, são realizados estudos envolvendo a avaliação do ducto venoso nas gestações gemelares monócôricas. Tais trabalhos concordam que a observação de alterações do fluxo no ducto venoso associadas à

translucência nucal aumentada em um dos fetos, podem ser manifestações hemodinâmicas precoces entre os fetos doador e receptor da síndrome de transfusão feto-fetal⁽⁷³⁻⁷⁶⁾.

Ao contrário da síndrome de transfusão feto-fetal, a restrição de crescimento seletiva é caracterizada sobretudo pelo peso estimado abaixo do percentil 10 de pelo menos um gemelar. A evolução clínica da restrição de crescimento fetal nas gestações gemelares monócóricas é variável e depende, em especial, da gravidade da insuficiência placentária⁽¹⁸⁾. Nesses casos, as alterações no Doppler das artérias umbilicais não podem ser interpretadas da mesma forma que nas gestações únicas ou gemelares dicóricas, pois são resultantes da combinação entre insuficiência placentária e as conexões vasculares entre os gêmeos⁽⁷⁷⁾.

Nas gestações gemelares monócóricas com restrição de crescimento seletiva, o diagnóstico de alteração dopplervelocimétrica da artéria umbilical é fundamental para se estabelecer o prognóstico da gestação. Em 2007, Gratacos et al.⁽¹⁸⁾ estabelecem um sistema classificatório baseado nas alterações observadas no fluxo da artéria umbilical. Os autores classificam em três tipos o grau de alteração

observada: no tipo I, ocorre aumento da resistência na artéria umbilical com fluxo diastólico final positivo; no tipo II, há diástole zero ou reversa permanente; e no tipo III, observa-se fluxo intermitente com períodos alternantes de diástole zero, reversa ou mesmo com fluxo diastólico presente. A deterioração do feto restrito ocorre em 90% dos casos com tipo II; e 0% a 10,8% dos fetos com tipo I e III, respectivamente. O óbito inesperado ocorre em 15,4% dos fetos com tipo III, e nos tipos I e II, tal fato acontece em 2,6 e 0%, respectivamente. Lesões do parênquima cerebral são observadas no gemelar maior em 19,7% dos fetos do tipo III e, em menos, de 5% nos outros grupos.

Chang et al.⁽⁷⁸⁾ e Ishii et al.⁽¹⁷⁾ concordam que os tipos II e III da classificação de Gratacós et al.⁽¹⁸⁾, têm pior evolução intrauterina e prognóstico neonatal.

Ao contrário, Nayeri et al.⁽⁷⁹⁾ estudam 51 pares de gêmeos em que, pelo menos, um dos fetos apresenta dopplervelocimetria da artéria umbilical com diástole zero ou reversa e correlacionam com achados perinatais adversos. Os autores observam que não há diferença significativa nos resultados perinatais ruins, quando comparados os fetos com Doppler alterado com ou sem alteração (57%

nos fetos sem alteração de Doppler e 49% nos fetos com alteração de Doppler) ⁽⁷⁹⁾.

O único estudo realizado em gestações gemelares monocoriônicas no qual o fluxo na veia umbilical é analisado e em casos de restrição de crescimento seletiva é o de Chang et al. (2011). Nesse estudo, comparam-se dois grupos: o grupo 1 com um dos fetos com restrição do crescimento e o grupo 2 sem restrição do crescimento. No grupo 1, o volume do fluxo na veia umbilical no feto menor é significativamente menor que no feto maior, e isso manteve-se mesmo após correção pelo peso fetal ⁽⁸⁰⁾.

Portanto, frente à lacuna na literatura sobre as alterações dopplervelocimétricas no território venoso fetal de gemelares monocoriônicos com insuficiência placentária, este estudo foi proposto para elucidar o tema.

4 MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa prospectiva, transversal e observacional, que foi desenvolvida na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), abrangendo o período entre julho de 2008 e junho de 2011.

O projeto de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP – CAPPesq (Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa), protocolado sob o número 1.021/08 (Anexo A).

4.1 CASUÍSTICA

Foram convidadas a participar deste estudo 18 mulheres com gestação gemelar monocoriônica e diagnóstico de insuficiência placentária em, pelo menos, um dos fetos, acompanhadas no Setor de Gestação Gemelar da Clínica Obstétrica do HCFMUSP.

4.1.1 Critérios de inclusão

No estudo, foram incluídas as gestantes que apresentaram os seguintes critérios:

- Idade gestacional maior que 26 semanas completas;
- Gestação gemelar monocoriônica;
- Ambos os fetos vivos;
- Membranas íntegras;
- Insuficiência placentária caracterizada pela dopplervelocimetria de artéria umbilical anormal em, pelo menos, um dos fetos;
- Morfologia fetal normal de ambos os fetos; e
- Ausência de suspeita clínica ou laboratorial de infecção congênita fetal.

4.1.2 Critérios de exclusão

As pacientes que apresentaram os seguintes critérios foram excluídas:

- Diagnóstico pós-natal de anomalia de, pelo menos, um dos gêmeos;
- Diagnóstico de doença materna ou fetal de origem infecciosa que pudesse evoluir com comprometimento hepático fetal;
- Não realização da avaliação na semana que antecedeu ao parto ou ao óbito fetal; e
- Diagnóstico de síndrome de transfusão feto-fetal pelos critérios de Quintero.

4.2 COLETA DE DADOS

As gestantes atendidas no setor de Gestação Gemelar da Clínica Obstétrica que preencheram os critérios de inclusão, foram convidadas a participar do estudo. Após o esclarecimento dos objetivos da pesquisa e dos exames a que seriam submetidas, foi formalizado o consentimento da paciente pelo termo anexo (Anexo B).

O exame foi realizado na ocasião em que a paciente foi submetida à avaliação ultrassonográfica. Todas as gestações gemelares

foram acompanhadas com exames ultrassonográficos e acompanhamento clínico pré-natal no ambulatório de pré-natal especializado em gestação gemelar. Após o diagnóstico de insuficiência placentária, as gestações foram acompanhadas com retornos que variaram de três a sete dias, ou em menor periodicidade, de acordo com a avaliação individualizada dos casos, a idade gestacional, a gravidade da alteração dopplervelocimétrica observada nos dois fetos e a evolução clínica materna.

Nos casos de maior gravidade, as pacientes foram internadas a partir da viabilidade fetal, para os controles de vitalidade fetal diários. Na Clínica Obstétrica estima-se a viabilidade fetal a partir da 26ª semana de gestação. Foram considerados, como de maior gravidade, aqueles casos, independentes do quadro clínico materno, que apresentavam avaliação dopplervelocimétrica da artéria umbilical com grande aumento da resistência ou fluxo diastólico ausente e, ainda, os com fluxo intermitente.

Com base no diagnóstico de insuficiência placentária pela alteração da dopplervelocimetria das artérias umbilicais, a avaliação da vitalidade fetal foi programada pela realização de outros testes de

avaliação do bem estar fetal, que incluíram os exames de perfil biofísico fetal e dopplervelocimetria das artérias umbilicais, cerebral média e ducto venoso, que integram a propedêutica fetal assistencial e delineiam a conduta nesses casos.

4.3 AVALIAÇÃO DA VITALIDADE FETAL

4.3.1 Perfil biofísico fetal

O perfil biofísico fetal foi utilizado pela avaliação das atividades biofísicas que incluem: frequência cardíaca fetal, movimentos respiratórios fetais, movimentos corpóreos fetais, tônus fetal e maior bolsão de líquido amniótico.

A análise da frequência cardíaca fetal foi realizada pela cardiotocografia. As demais atividades biofísicas foram avaliadas pela ultrassonografia, durante o período de até 30 minutos. Os movimentos respiratórios foram tomados, como normais, quando o feto apresentou, no mínimo, um episódio com duração mínima de 30 segundos. Os movimentos corpóreos foram classificados como normais, quando se

verificou, pelo menos, um movimento amplo ou três movimentos discretos do feto. O tônus foi considerado normal, quando houve ocorrência de movimentação corpórea fetal satisfatória ou pela presença de movimentos de abertura e fechamento das mãos.

Nas gestações gemelares, a avaliação do líquido amniótico é realizada pela ultrassonografia e utilizando a mensuração do maior bolsão da cavidade amniótica de cada feto. A posição do transdutor deve ser perpendicular ao plano coronal da gestante. O seguinte critério de classificação de normalidade do líquido amniótico foi considerado pela medida do maior bolsão e foi caracterizado como oligohidrâmnio quando ≤ 2 cm(anormal).

Cada parâmetro do perfil biofísico fetal recebeu pontuação de 2 para a qualificação normal e 0 para qualificação anormal. Pelo somatório dos pontos, obteve-se o valor do perfil biofísico fetal. Foi considerado normal quando o somatório dos pontos foi 8 ou 10; suspeito, quando 6 e alterado para valores abaixo de 6.

4.3.2 Avaliação da circulação fetal

A avaliação da circulação fetal foi realizada pela dopplervelocimetria, utilizando-se aparelho de ultrassonografia equipado com mapeamento colorido de fluxo, transdutor convexo de 3,5 MHz, filtro de 50 Hz e volume amostral de 2 a 5mm. O ângulo de insonação foi sempre o menor possível, próximo a zero, para análise das velocidades de fluxo. Foram utilizados dois aparelhos de ultrassom: Envisor (Philips, Netherlands) e Voluson (General Eletric, Áustria) foram utilizados.

A posição adotada pela paciente durante a realização do exame foi o decúbito horizontal, com discreta elevação do dorso e lateralização do abdome materno para a esquerda, com o objetivo de diminuir a compressão da veia cava inferior, evitando-se, assim, a hipotensão materna.

Todas as medidas de Doppler foram obtidas na ausência de movimentos corpóreos ou respiratórios fetais.

Os exames de Doppler foram repetidos em avaliações subsequentes, agendadas de acordo com a gravidade de cada caso conforme a rotina assistencial estabelecida em protocolos clínicos ⁽⁸¹⁾,

geralmente, a cada três dias ou diariamente, até o dia do parto. Para o presente estudo, a última medida obtida antes do nascimento foi analisada e antes da utilização do corticoide.

Além da avaliação dopplervelocimétrica das artérias umbilicais, artéria cerebral média e ducto venoso, foram avaliadas também a veia umbilical e a veia portal esquerda de ambos os fetos. Esta avaliação não foi utilizada para a tomada de decisões na conduta assistencial dos casos, teve apenas caráter investigativo.

4.3.2.1 Artéria umbilical

A identificação das artérias umbilicais foi feita por meio do mapeamento colorido do fluxo do cordão umbilical. O método adotado no Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica, a dopplervelocimetria da artéria umbilical é realizada insonando-se o cordão umbilical próximo ao local de sua inserção placentária. Contudo, nas gestações gemelares em razão da possibilidade de confusão entre os cordões umbilicais dos fetos, preferiu-se insonar o cordão na porção mais próxima à inserção abdominal em cada feto para garantir a confiabilidade do exame.

Figura 2 - Imagem ultrassonográfica de sonograma obtido pela dopplervelocimetria da artéria umbilical em alça livre do cordão umbilical

A obtenção do sonograma foi realizada em, pelo menos, três momentos diferentes durante a realização do exame, ativando-se o dispositivo de Doppler até a obtenção de ondas uniformes (Figura 2). A medida foi obtida, após o congelamento da imagem das ondas de Doppler de, no mínimo, cinco ondas uniformes. O traçado foi feito manualmente de uma onda escolhida. O índice de pulsatilidade (IP) foi mensurado pelo próprio aparelho de ultrassom e comparado a uma curva de normalidade de Baschat et al. ⁽⁸²⁾. A ausência do fluxo diastólico final na dopplervelocimetria da artéria umbilical foi confirmada em, pelo menos, três sonogramas, que caracterizaram o

diagnóstico de diástole zero (DZ). A ocorrência de fluxo diastólico reverso foi denominada de diástole reversa (DR).

O padrão intermitente foi caracterizado, quando se observou o fluxo diastólico ausente ou reverso seguido, após alguns segundos ou até minutos, por uma recuperação gradual do fluxo diastólico, resultando em vários padrões com periodicidade variável dentro do mesmo exame.

A classificação de Gratacós et al.⁽¹⁸⁾ foi utilizada de acordo com o fluxo da artéria umbilical em gestações gemelares: tipo I, fluxo diastólico final positivo durante todo exame; tipo II, fluxo diastólico ausente ou reverso constantemente observado durante todo exame; tipo III, alternância de fluxo diastólico ausente ou reverso com períodos com fluxo diastólico presente.

4.3.2.2 Artéria cerebral média

A artéria cerebral média foi identificada com o auxílio do mapeamento colorido de fluxo, na região do Polígono de Willis, visibilizado em corte transversal do cérebro fetal, na altura dos tálamos (Figura 3). Em seguida, o transdutor foi deslocado caudalmente em

direção à base do crânio, e a artéria cerebral média foi identificada. A velocidade máxima e o índice de pulsatilidade foram medidos no terço proximal desse vaso, com ângulo de insonação o mais próximo possível de 0 graus. Foram obtidos, pelo menos, três sonogramas em momentos diferentes do exame. Em cada sonograma, foram obtidas de quatro a cinco ondas e aquela que apresentou o maior pico de velocidade sistólica foi a escolhida para as medidas. Os valores absolutos alcançados foram convertidos em múltiplos da mediana, utilizando a curva de referência publicada por Mari et al. ⁽⁸³⁾.

Figura 3 - Imagem ultrassonográfica e sonograma da dopplervelocimetria da artéria cerebral média na porção proximal, próximo ao polígono de Willis, com ângulo de insonação inferior a 30 graus

4.3.2.3 Ducto venoso

A dopplervelocimetria do ducto venoso foi realizada com base na identificação desse vaso em corte transversal do abdome fetal. Com o uso do mapeamento colorido de fluxo (Figura 4), a veia umbilical foi identificada, bem como sua bifurcação em veia portal esquerda e ducto venoso. Após a identificação da bifurcação, observou-se o turbilhonamento sanguíneo, pelo efeito de mistura de cores (efeito *aliasing*). Nesse local, o Doppler do ducto venoso foi avaliado.

Após a obtenção de ondas uniformes, o índice de pulsatilidade para as veias (IPV) foi calculado, a partir do contorno manual da onda, e o resultado foi analisado com base na curva de normalidade para a idade gestacional ⁽⁸⁴⁾ (Figura 5).

Figura 4 - Imagem ultrassonográfica do corte transversal do abdome fetal, identificando a veia umbilical (VU), o ducto venoso (DV) e a veia portal esquerda (VPE). Imagem à esquerda, sem mapeamento colorido de fluxo; e à direita, com mapeamento colorido

Figura 5 - Imagem ultrassonográfica e sonograma do ducto venoso em corte transversal do abdome fetal

4.3.2.4 Veia umbilical

A veia umbilical foi identificada em corte transversal do abdome fetal, com auxílio do mapeamento colorido de fluxo, e foi avaliada na porção intra-abdominal fetal (Figura 6). Utilizando-se o Doppler e posicionando seu cursor no interior do vaso a um ângulo próximo a zero, foi obtido o traçado do fluxo sanguíneo nesse vaso.

O valor da média da velocidade máxima (TAMxV – *time averaged maximum velocity*) foi utilizado, sendo automaticamente calculado pelo aparelho de ultrassonografia, por um período de 3 a 5 segundos ou calculada como média de cinco ciclos cardíacos consecutivos, mesmo nos casos com padrão pulsátil do fluxo. O resultado foi analisado com base na curva de normalidade para a idade gestacional ⁽⁸⁵⁾.

Figura 6 - Imagem ultrassonográfica do sonograma da veia umbilical e mensuração da média da velocidade máxima de fluxo

4.3.2.5 Veia portal esquerda

A veia portal esquerda foi identificada em corte transversal do abdome fetal, com auxílio do mapeamento colorido de fluxo. Após a visualização da veia umbilical, é possível identificar a veia portal esquerda (seio portal), que corresponde ao trecho em continuação da veia umbilical, após a emergência do ducto venoso e antes da junção com a veia portal principal. No mesmo local, com o eixo de insonação ao longo do vaso com o menor ângulo possível, próximo a zero, o cursor foi alocado no interior da veia portal esquerda e foi mensurada a TAMxV, automaticamente, calculada pelo aparelho de ultrassonografia, por um período de 3 a 5 segundos ou calculada como média de três ciclos cardíacos consecutivos, e o resultado foi analisado com base na curva de normalidade para a idade gestacional ⁽⁸⁶⁾.

Figura 7 - Imagem ultrassonográfica do sonograma da veia portal esquerda com padrão pulsátil e mensuração da velocidade média máxima de fluxo

4.4 DADOS DO PARTO E DO RECÉM- NASCIDO

Os dados referentes ao parto e do recém-nascido foram obtidos por meio de consulta ao prontuário da paciente ou ao livro de partos, assim como por ligação telefônica após o parto.

4.4.1 Idade gestacional

No momento do parto, a idade gestacional foi calculada com base na data da última menstruação, concordante com a datação por ultrassonografia realizada no primeiro trimestre, ou quando a data da última menstruação era incerta, o cálculo foi realizado por duas ultrassonografias concordantes efetuadas entre as 12^a e 20^a semanas.

4.4.2 Índices de Apgar

O escore de Apgar foi utilizado para a avaliação do recém-nascido no momento do nascimento, avaliando-se a frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor nos primeiro e quinto minutos, após o nascimento. Índices maiores ou iguais a sete foram considerados normais.

4.4.3 pH no nascimento

O pH do sangue da artéria umbilical foi mensurado imediatamente após o nascimento. Foi realizado duplo clampeamento de um segmento de, quase, 20 cm de cordão umbilical, antes da

dequitação. A amostra de aproximadamente 2ml de sangue em seringa previamente heparinizada, foi colhida e encaminhada imediatamente ao laboratório, para análise do pH. Foram estabelecidos dois pontos de corte para o diagnóstico de acidemia no nascimento: pH inferior a 7,20 e pH inferior a 7,15.

4.5 VARIÁVEIS ANALISADAS

As características maternas analisadas incluíram:

- Idade (anos);
- Paridade (número);
- Doenças maternas

As variáveis de análise da circulação arterial fetal incluíram:

- IP da artéria umbilical (valores absolutos e escore zeta);
- IP da artéria cerebral média (IP e escore zeta);
- Velocidade máxima da artéria cerebral média (valores absolutos e MoM – múltiplos da mediana)

As variáveis de análise da circulação venosa fetal incluíram:

- IPV do ducto venoso (valores absolutos e escore zeta);
- TAMxV da veia umbilical (cm/s; valores absolutos e escore zeta); e
- TAMxV da veia portal esquerda (cm/s; valores absolutos e escore zeta)

Os dados do parto e do recém-nascido incluíram:

- Idade gestacional (semanas);
- pH de artéria umbilical no nascimento;
- Peso do recém-nascido em gramas; e
- Índices de Apgar dos primeiro e quinto minutos.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando-se o programa Medcalc, versão 11.5.1.0 (Software da Medcalc, Bélgica). Os resultados foram

apresentados na forma de médias, medianas, desvios-padrão, mínimos, máximos, frequências absolutas e relativas.

Os valores absolutos dos índices dopplervelocimétricos foram convertidos em “z-score” ou escore zeta (escore-z). Trata-se de um parâmetro estatístico que indica quantos desvios-padrão o valor observado está desviado em relação à média para cada idade gestacional. Para o cálculo do escore-z, é necessário aplicar a seguinte fórmula:

$$z = (x - \mu)/DP$$

z: escore zeta

x: valor obtido na avaliação

μ : média para a idade gestacional

DP: desvio padrão para a idade gestacional

Para a análise das tabelas de associação, foi utilizado o teste Qui-quadrado, aplicando-se a correção de Yates para continuidade. Nas situações em que não foi possível aplicar o teste Qui-quadrado e, em se tratando de tabelas 2x2, foi utilizado o teste exato de Fisher. Para comparações entre as variáveis contínuas foi empregado o teste de Mann-Whitney-U. O valor 0,05 (alfa=5%) foi adotado como nível de

significância. Com isso, os níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes ($p < 0,05$).

Para identificação das variáveis independentes, associadas à acidemia no nascimento ou óbito fetal, foi utilizado o modelo de regressão logística, com método *stepwise* na seleção das variáveis, para identificação de parâmetros independentes que apresentassem melhor predição para cada evento estudado.

4.7 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Foram identificadas 27 gestantes de acordo com os critérios de inclusão propostos. Todas foram avaliadas no Setor de Gestação Múltipla da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, para acompanhamento pré-natal e realização da avaliação da dopplervelocimetria fetal. Foram excluídos nove casos, pois não foram obtidos dados da gasometria de cordão umbilical no nascimento.

As caracterizações maternas e perinatais de nosso grupo de estudo estão apresentadas nos dados da tabela 1.

Tabela 1 Características maternas e perinatais em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária (N=18)

<i>Parâmetros</i>	<i>Valores</i>
Maternos	
Idade materna (anos)	26,7 (7,5)
Nulípara	12 (66,7%)
Idade gestacional no parto (semanas)	32,4 (2,6)
Doenças maternas	
Hipertensão arterial crônica	3 (16,7%)
Pré-eclâmpsia superajuntada	2 (11,1%)
<i>Diabetes mellitus</i> tipo I	1 (5,5%)
Classificação da dopplervelocimetria da artéria umbilical	
Tipo I	3 (16,7%)
Tipo II	9 (50,0%)
Tipo III	6 (33,3%)
Perinatais	
Peso no nascimento (g)	1067,5 (410,1)
Óbito fetal	4/36 (11,1%)
Óbito pós-natal	6/36 (16,7%)
Vivos	26/36 (72,2%)
Apgar no 1º minuto < 7	12/36 (33,3%)
Apgar no 5º minuto < 7	6/36 (16,7%)

Dados expressos em n (%) ou média (DP).

5 RESULTADOS

As 18 gestações gemelares foram analisadas quanto às alterações hemodinâmicas fetais, perfil biofísico e volume de líquido amniótico comparando-se aqueles que apresentaram acidemia ($\text{pH} < 7,2$ / $\text{pH} < 7,15$) no nascimento ou óbito fetal com os que não apresentaram acidemia ou óbito. O intervalo entre a última avaliação hemodinâmica fetal e o parto apresentou média de 1,4 dias (DP = 1,7 dias).

Na Figura 8 são apresentadas a distribuição dos fetos e recém-nascidos quanto ao pH no nascimento ou óbito fetal.

Figura 8 - Distribuição de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária (n=36)

5.1 ACIDEMIA NO NASCIMENTO (pH < 7,20) OU ÓBITO FETAL

5.1.1 Perfil biofísico fetal e líquido amniótico

A distribuição dos casos, de acordo com os resultados do perfil biofísico fetal, está apresentada nos dados da tabela 2. Não houve diferença estatisticamente significativa nos resultados do perfil biofísico fetal ou o diagnóstico de oligohidrâmnio nos grupos analisados.

Tabela 2 - Distribuição de acordo com os resultados do perfil biofísico fetal e oligohidrâmnio em gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011

	pH < 7,20 / óbito fetal (n=13)	pH ≥ 7,20 (n=23)	p*
Perfil biofísico fetal			
8-10	12 (92,3)	21 (91,3)	0,708
≤6	1 (7,7)	2 (8,7)	
Oligohidrâmnio			
Não	12 (92,3)	23 (100)	0,361
Sim	1 (7,7)	0 (0)	

Resultados expressos em n (%).

*teste exato de Fisher

5.1.2 Dopplervelocimetria arterial

A distribuição dos casos de acordo com os resultados da dopplervelocimetria da artéria umbilical e cerebral média, esta apresentada nos dados da tabela 3. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa na análise dos dois grupos.

Tabela 3 - Resultados da dopplervelocimetria de artéria umbilical e artéria cerebral média fetal em gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011

Dopplervelocimetria	pH < 7,20 / óbito fetal (n=13)		pH ≥ 7,20 (n=23)		p*
Artéria umbilical					
IP	1,96	(0,72 ; 4,44)	1,21	(0,79 ; 3,05)	0,188
Escore zeta	7,46	(-1,84 ; 19,82)	1,72	(-0,91 ; 16,46)	0,142
Artéria cerebral média					
IP	1,36	(0,90 ; 2,20)	1,63	(1,03 ; 2,90)	0,374
Escore zeta	0,48	(-3,19 ; 2,90)	-0,37	(-3,38 ; 5,73)	0,468
Vmax (cm/s)	49,2	(22,7 ; 75,0)	43,4	(28,8 ; 64,8)	0,805
Vmax-MoM	1,08	(0,50 ; 1,94)	0,94	(0,62 ; 1,60)	0,542

Resultados expressos em mediana (mínimo ; máximo)

* teste de Mann Whitney-U

IP: índice de pulsatilidade; Vmax: velocidade máxima; MoM: múltiplos da mediana

5.1.3 Dopplervelocimetria venosa

Os resultados referentes à avaliação da circulação venosa dos fetos estão apresentados nos dados da tabela 4. Não houve diferença estatisticamente significativa na análise do IPV e do escore zeta do ducto venoso entre os grupos estudados. No grupo com acidemia ou óbito, a TAMxV e o escore zeta na veia umbilical e veia portal esquerda são significativamente menores.

Tabela 4 - Resultados da dopplervelocimetria venosa fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011

Dopplervelocimetria	pH < 7,20 / óbito fetal (n=13)		pH ≥ 7,20 (n=23)		p*
Ducto venoso					
IPV	0,69	(0,37 ; 1,44)	0,68	(0,19 ; 1,43)	0,521
Escore zeta	0,41	(-1,88 ; 5,74)	0,36	(-3,13 ; 5,71)	0,542
Veia umbilical					
TAMxV (cm/s)	12,7	(10,8 ; 16,6)	17,1	(10,1 ; 33,2)	0,005
Escore zeta	-1,79	(-2,00 ; -1,10)	-1,22	(-2,12 ; 0,86)	0,006
Presença de pulsações	5	(38,5%)	2	(8,7%)	0,073
Veia portal esquerda					
TAMxV (cm/s)	8,21	(3,29 ; 14,4)	11,5	(-13,2 ; 21,7)	0,029
Escore zeta	-2,26	(-4,00 ; -0,01)	-1,13	(-10,01 ; 2,65)	0,041
Presença de pulsações	3	(23,1%)	6	(26,1%)	1,0

Resultados expressos em mediana (mínimo ; máximo) ou n (%).

*teste de Mann Whitney-U ou teste exato de Fisher

IPV: índice de pulsatilidade para veias; TAMxV: média da velocidade máxima.

5.2 ACIDEMIA NO NASCIMENTO (pH < 7,15) OU ÓBITO FETAL

5.2.1 Perfil biofísico fetal e líquido amniótico

A distribuição dos casos de acordo com os resultados do perfil biofísico fetal, está apresentada nos dados da tabela 5. Não há diferença estatisticamente significativa entre os resultados do perfil biofísico fetal ou o diagnóstico de oligohidrâmnio entre os grupos analisados.

Tabela 5 - Distribuição de acordo com os resultados do perfil biofísico fetal e oligohidrâmnio em gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011

	pH < 7,15 / óbito fetal (n=8)	pH ≥ 7,15 (n=28)	p*
Perfil biofísico fetal			
8-10	8 (100)	25 (89,3)	0,459
<6	0 (0)	3 (10,7)	
Oligohidrâmnio			
Não	8 (100)	27 (96,4)	0,778
Sim	0 (0)	1 (3,6)	

Resultados expressos em n (%).

*teste exato de Fisher

5.2.2 Dopplervelocimetria arterial

A distribuição dos casos de acordo com os resultados da dopplervelocimetria arterial está apresentada nos dados da tabela 6. Não foi observada diferença significativa entre os achados dopplervelocimétricos das artérias umbilical e cerebral média na comparação entre os grupos.

Tabela 6 - Resultados da dopplervelocimetria de artéria umbilical e artéria cerebral média fetal em gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011

Dopplervelocimetria	pH < 7,15 / óbito fetal (n=8)		pH ≥ 7,15 (n=28)		p*
Artéria umbilical					
IP	1,93	(0,72 ; 4,44)	1,26	(0,79 ; 3,67)	0,371
Escore zeta	7,38	(-1,17 ; 19,82)	2,44	(-1,84 ; 19,69)	0,322
Artéria cerebral média					
IP	1,56	(0,90 ; 2,20)	1,57	(1,02 ; 2,90)	0,805
Escore zeta	0,63	(-3,19 ; 2,90)	-0,42	(-3,38 ; 5,73)	0,238
Vmax (cm/s)	47,20	(25,60 ; 68,40)	45,00	(22,70 ; 75,00)	0,834
Vmax-MoM	1,10	(0,50 ; 1,95)	0,97	(0,61 ; 1,63)	0,403

Resultados expressos em mediana (mínimo ; máximo)

*teste de Mann Whitney-U

IP: índice de pulsatilidade; Vmax: velocidade máxima; MoM: múltiplos da mediana.

5.2.3 Dopplervelocimetria venosa

Os resultados referentes à avaliação da circulação venosa dos fetos estão apresentados nos dados da tabela 7. Não houve diferença estatisticamente significativa na análise do ducto venoso e da veia portal esquerda. Na análise da veia umbilical, a TAMxV e o escore zeta foram significativamente menores no grupo com pH<7,15 ou óbito fetal. A presença de pulsações foi significativamente maior nesse grupo também.

Tabela 7 - Resultados da dopplervelocimetria venosa fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária de acordo com o pH no nascimento ou óbito fetal – HCFMUSP 2008/2011

Dopplervelocimetria	pH < 7,15 / óbito fetal (n=8)		pH ≥ 7,15 (n=28)		p*
Ducto venoso					
IPV	0,68	(0,59 ; 1,44)	0,69	(0,19 ; 1,43)	0,342
Escore zeta	0,35	(-0,28 ; 5,74)	0,43	(-3,13 ; 5,71)	0,341
Veia umbilical					
TAMxV (cm/s)	11,9	(10,8 ; 13,6)	16,6	(10,1 ; 33,2)	0,004
Escore zeta	-1,89	(-2,00 ; -1,63)	-1,26	(-2,12 ; 0,86)	0,003
Presença de pulsações	4	(50,0)	3	(10,7)	0,030
Veia portal esquerda					
TAMxV (cm/s)	8,13	(3,29 ; 14,40)	11,25	(-13,20 ; 21,70)	0,068
Escore zeta	-2,33	(-4,00 ; -0,01)	-1,13	(-10,01 ; 2,65)	0,06
Presença de pulsações	2	(25,0)	7	(25,0)	1,0

Resultados expressos em mediana (mínimo ; máximo) ou n (%).

*teste de Mann Whitney-U ou teste exato de Fisher

IPV: índice de pulsatilidade para veias; TAMxV: média da velocidade máxima.

5.3 ANÁLISE MULTIVARIADA

As variáveis dopplervelocimétricas foram estudadas para a predição da acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,20$ / $\text{pH} < 7,15$) ou óbito fetal por meio do modelo de regressão logística. As seguintes variáveis foram incluídas no modelo: IP da artéria umbilical (escore zeta), Vmax-MoM da artéria cerebral média, IPV do ducto venoso (escore zeta), TAMxV da veia portal esquerda (escore zeta) e TAMxV da veia umbilical (escore zeta) e presença de pulsações na veia umbilical. Realizando-se a análise, a variável independente identificada relacionada à acidemia ($\text{pH} < 7,20$) ou óbito fetal foi a TAMxV da veia umbilical (escore zeta), (Tabela 8).

Tabela 8 - Modelo de regressão logística para predição de acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,20$) ou óbito fetal em gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária (N=36) – HCFMUSP 2008/2011

Variável	Coefficiente	Erro padrão	Odds Ratio	IC 95%	P
TAMxV-VU (escore zeta)	-2,108	0,898	0,12	0,02 a 0,71	0,019
Constante	-3,605	-	-	-	-

TAMxV: média da velocidade máxima; VU: veia umbilical

Realizando-se a análise da regressão logística, a variável independente identificada relacionada à acidemia (pH<7,15) ou óbito fetal em gestações monócóricas com insuficiência placentária no modelo foi a presença de pulsações na veia umbilical (Tabela 9).

Tabela 9 - Modelo de regressão logística para predição de acidemia no nascimento (pH<7,15) ou óbito fetal em gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária (N=36) – HCFMUSP 2008/2011

Variável	Coeficiente	Erro padrão	Odds Ratio	IC 95%	P
Presença de pulsações na VU	2,120	0,935	8,33	1,34 a 52,0	0,023
Constante	-1,833	-	-	-	-

VU: veia umbilical

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, a TAMxV da veia umbilical foi o melhor parâmetro independente, relacionado à acidemia no nascimento (pH <7,20) ou óbito fetal em gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária. A presença de pulsações na veia umbilical foi o fator preditor independente para ocorrência de pH <7,15 no nascimento ou óbito fetal. Portanto, esses parâmetros venosos fetais podem ser úteis para identificação de casos com pior prognóstico. Isto é, particularmente, interessante, porque tal previsão poderá auxiliar a determinar o melhor momento para o parto ou para a realização de intervenções, como a coagulação a laser dos vasos comunicantes placentários para separação das circulações em gestações monocoriônicas.

Em fetos de gestações únicas que apresentam restrição de crescimento fetal e dopplervelocimetria da artéria umbilical normal ou com aumento da resistência, Ebbing et al. ⁽⁵⁰⁾ observam diminuição do fluxo sanguíneo da veia umbilical e da distribuição para o lobo direito hepático. Os autores argumentam que a hipoxia fetal estimula o

aumento do tônus simpático e a vasoconstrição do leito vascular do sistema portal. Isso ocorre para priorizar a perfusão de órgãos nobres como o coração e o cérebro ⁽⁵⁰⁾. Em estudo de gestações únicas com insuficiência placentária realizado na Clínica Obstétrica da FMUSP, Ortigosa et al. ⁽⁸⁷⁾ observam correlação positiva entre o pH no nascimento e os parâmetros da veia portal esquerda; observam também correlação negativa entre o pH e o índice de pulsatilidade para veias do ducto venoso ⁽⁸⁷⁾. Neste estudo realizado em gestações gemelares monócóricas, de todos os parâmetros venosos estudados, apenas a TAMxV da veia umbilical foi identificado como fator independente relacionado à acidemia no nascimento (pH<7,20).

Em estudo prospectivo de gestações gemelares monócóricas não complicadas pela síndrome de transfusão feto-fetal, Lewi et al. relatam que a maioria dos fetos que apresenta discordância de crescimento em idades gestacionais precoce, mostra dopplervelocimetria da artéria umbilical anormal (73%). Nesse mesmo grupo de fetos, o óbito fetal é mais frequente, e as placentas são mais desigualmente divididas, além de apresentarem anastomoses artério-arteriais mais largas ⁽⁸⁸⁾. Nesta pesquisa, em que, pelo menos, um dos

fetos apresentou dopplervelocimetria da artéria umbilical alterada, foram observados quatro óbitos fetais, que se deve ao fato das gestações gemelares monócóricas serem mais vulneráveis à transfusão feto-fetal que pode resultar em óbito de, pelo menos, um dos gêmeos.

O melhor momento para o parto nas gestações gemelares monócóricas ainda é controverso. Se por um lado, existe o peso de se realizar o parto prematuro iatrogênico; de outro lado existe, o risco de óbito de, pelo menos, um dos fetos em razão da gravidade das alterações dopplervelocimétricas. Em estudo retrospectivo realizado em gestações gemelares com Doppler da artéria umbilical com fluxo diastólico reverso e restrição do crescimento seletiva, Kennelly e Sturgiss⁽⁸⁹⁾ demonstram que 45% dos fetos com perfil biofísico anormal apresentam medida de ducto venoso normal. Os autores sugerem que a utilização do perfil biofísico para monitorar esses casos é satisfatória⁽⁸⁹⁾. O uso do ducto venoso para o monitoramento de gestações gemelares monócóricas com insuficiência placentária grave parece não ser suficiente. Isso é bem evidente nos casos que se apresentam com fluxo intermitente da artéria umbilical. Nessa situação, observa-se

intermitência no fluxo do ducto venoso, o que dificulta muito a análise da hemodinâmica fetal. Portanto, a utilização de outros parâmetros, como o fluxo da veia umbilical poderá ajudar a analisar melhor o bem estar desses fetos e determinar o melhor momento do parto.

Em trabalho recente, em gestações gemelares monocoriônicas, Chang et al. ⁽⁸⁰⁾ avaliam o fluxo na veia umbilical. O estudo demonstra que o fluxo está significativamente reduzido no feto menor quando comparado ao feto maior. E, mesmo após a correção para o peso fetal estimado, o fluxo da veia umbilical manteve esse resultado ⁽⁸⁰⁾.

As avaliações dopplervelocimétricas nos casos de síndrome de transfusão feto-fetal demonstram que o aumento do índice de pulsatilidade da artéria umbilical está correlacionado ao desenvolvimento anormal placentário e restrição de crescimento fetal. Em gestações gemelares monocoriônicas não complicadas pela síndrome de transfusão feto-fetal, a latência entre o diagnóstico de diástole zero e o parto, é maior que nas gestações únicas, podendo chegar até 12 semanas em mais de 25% dos casos ⁽¹⁶⁾. Essa latência maior nas gestações gemelares é atribuída a seu início de instalação mais precoce. Neste estudo, em razão ao pequeno número de casos,

não foi possível determinar o período de latência entre o diagnóstico de diástole zero e o parto.

Em 2007, Gratacós et al. classificam as gestações gemelares monócóricas com Doppler da artéria umbilical alterado em três grupos. A relevância desse trabalho deve-se ao melhor manejo dessas gestações com a classificação proposta, pois existem diferenças importantes no prognóstico da gestação, entre os grupos. Outro aspecto relevante desse estudo é a possibilidade da melhor comparação dos resultados das gestações gemelares monócóricas com Doppler da artéria umbilical alterado, em estudos futuros ⁽¹⁸⁾. Em nosso estudo, cerca de 80% dos casos foram classificados em tipos II e III, que são considerados os de pior prognóstico.

Uma das maiores limitações deste estudo é a pequena quantidade de casos que foi seguida longitudinalmente com avaliações dopplervelocimétricas. Portanto, não foi possível estabelecer a sequência de alterações do fluxo venoso que ocorrem ao longo do seguimento da gestação gemelar monócórica com alteração na artéria umbilical.

Na ocasião da realização de nosso estudo, o serviço não disponibilizava de terapia a laser e, em nosso país, a interrupção seletiva de um dos fetos não é permitida. Portanto, todas as gestações gemelares monocoriônicas com insuficiência placentária e restrição de crescimento foram acompanhadas conservadoramente com avaliações ultrassonográficas até o momento do parto. O término dessas gestações foi determinado, levando-se em consideração não só a idade gestacional em que o caso se apresentava, mas também a avaliação do ducto venoso e do perfil biofísico fetal, de ambos os fetos. Na presente casuística, três gestações apresentaram óbito fetal, e, em uma delas, ambos os fetos obituaram quase que simultaneamente. O óbito de um gemelar em gestação monocoriônica aumenta o risco de seqüela neurológica do gemelar sobrevivente. Isso é resultado do compartilhamento da circulação existente nesse tipo de gestação, que pode ocasionar hipotensão transitória e instabilidade hemodinâmica do cogerelar, resultando na hemorragia do feto sobrevivente para o feto morto.

A restrição de crescimento seletiva na gestação gemelar monocoriônica aumenta o risco para o gemelar sem restrição de

crescimento, mesmo que ambos nasçam vivos, pois o risco está aumentado para transfusão sanguínea aguda feto- fetal. Neste estudo, o manejo conservador e expectante de gestações gemelares com restrição de crescimento intrauterino seletiva permitiu que se determinassem os parâmetros dopplervelocimétricos venosos preditores de acidemia no nascimento e/ou óbito fetal.

Apesar dos resultados promissores aqui observados, indicando ser bem favorável a aplicação da avaliação da veia umbilical nas gestações gemelares monocoriônicas e, mais especificamente, naquelas que apresentam insuficiência placentária associada, faz-se necessário maiores estudos, com casuísticas maiores e acompanhamento longitudinal para o delineamento de protocolos clínicos que utilizem esses parâmetros na prática diária.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo, que analisou o fluxo sanguíneo na circulação venosa fetal de gestações gemelares monocoriônicas com pelo menos um dos fetos com insuficiência placentária, permitiu concluir que:

- A redução na velocidade de fluxo na veia umbilical foi o fator independente associado com a acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,20$) ou óbito fetal;
- A presença de pulsações na veia umbilical foi o fator independente associado com a acidemia no nascimento ($\text{pH} < 7,15$) ou óbito fetal.

Anexo A. Aprovação do projeto pela Comitê de Ética em Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 17/12/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **1021/08**, intitulado: "**ESTUDO DA CIRCULAÇÃO VENOSA HEPÁTICA EM FETOS DE GESTAÇÕES GEMELARES COM INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA**" apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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

Pesquisador (a) Responsável: **Roseli Mieko Yamamoto Nomura**

Pesquisador (a) Executante: **Tatiana Bernáth Liao**

CAPPesq, 17 de Dezembro de 2008

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

Anexo B. Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:
DOC. DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOC. DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA ESTUDO DA CIRCULAÇÃO VENOSA HEPÁTICA EM FETOS
DE GESTAÇÕES GEMELARES COM INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA.....

PESQUISADOR :ROSELI MIEKO YAMAMOTO NOMURA.....

CARGO/FUNÇÃO:MÉDICA..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL NºCRM-SP 59.590

UNIDADE DO HCFMUSP:DIVISÃO DE CLÍNICA OBSTÉTRICA

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐ RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA :3 ANOS.....

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

1 – O objetivo deste estudo é avaliar o fluxo de sangue nas veias do fígado dos fetos de gestações gemelares, que pode estar alterado nos casos em que existem problemas no crescimento deles, e estamos comparando com casos cujo feto tem crescimento normal;

2 – A avaliação da circulação do fígado fetal é feita pelo exame de Doppler, que é realizado durante o exame de ultra-sonografia, que não traz prejuízos para o bebê nem para a gravidez. Por este exame podemos avaliar a circulação dos fetos, e isso é rotineiramente realizado nos fetos com problemas de crescimento;

3 – No exame de Doppler obstétrico, é rotina a avaliação da circulação da placenta, pela análise do fluxo no cordão umbilical, bem como a avaliação da circulação cerebral do feto, para verificar se existe alguma alteração nessas circulações.

4 – A realização desses exames pode demorar cerca de 20 minutos, e o Doppler das veias do fígado fetal irá acrescentar cerca de 10 minutos para cada um dos gêmeos, no tempo que geralmente se demora para fazer a avaliação;

5 – Como benefício, caso você concorde em participar, temos que anormalidades na circulação do fígado dos fetos podem ser detectadas e isso poderá ensejar investigação mais detalhada após o nascimento;

6 – Como procedimentos alternativos, você pode optar em não participar da pesquisa, e faremos os exames que são necessários para o acompanhamento do seu caso;

7 – A qualquer momento você tem acesso garantido aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra Roseli Nomura, que pode ser encontrada na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, na Av Enéas de Carvalho Aguiar no 255, Telefone(s) 30696209, 99373001. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – Você pode retirar este consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao tratamento que lhe é oferecido neste hospital;

9 – Todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo, seu nome não será divulgado em nenhuma publicação, e os dados serão utilizados exclusivamente para os fins desta pesquisa;

10 – Você poderá se manter atualizada sobre os resultados parciais desta pesquisa, podendo questionar a qualquer momento sobre as informações;

11 – Não há despesas pessoais para quem participa da pesquisa. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação;

12 – Em caso de dano pessoal, diretamente causado e comprovado pelos procedimentos propostos nesta pesquisa, você tem direito às indenizações estabelecidas pelas leis do nosso país. Os pesquisadores se comprometem a providenciar tratamento médico na Clínica Obstétrica caso sejam verificadas complicações relacionadas à sua gestação.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações do estudo “ESTUDO DA CIRCULAÇÃO VENOSA HEPÁTICA EM FETOS DE GESTAÇÕES GEMELARES COM INSUFICIÊNCIA PLACENTÁRIA”

Eu discuti com o com os pesquisadores sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

9 REFERÊNCIAS

1. Spandorfer SD, Avrech OM, Colombero LT, Palermo GD, Rosenwaks Z. Effect of parental age on fertilization and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1998;13(2):334-8.
2. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(10):1203-7.
3. Alexander GR, Slay Wingate M, Salihu H, Kirby RS. Fetal and neonatal mortality risks of multiple births. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32(1):1-16, vii.
4. Hack KE, Kaandorp JJ, Derks JB, Elias SG, Pistorius L, Visser GH. The value of umbilical artery Doppler velocimetry in the antenatal surveillance of uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):662-8.
5. Hamilton EF, Platt RW, Morin L, Usher R, Kramer M. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(3 Pt 1):682-5.
6. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG.* 2008;115(1):58-67.
7. Hack KE, Derks JB, de Visser VL, Elias SG, Visser GH. The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort. *Twin Res Hum Genet.* 2006;9(3):450-5.

-
8. Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, et al. Placental characteristics in monochorionic twins with and without twin anemia-polycythemia sequence. *Obstet Gynecol.* 2008;112(4):753-8.
 9. Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(3):856-63.
 10. Fick AL, Feldstein VA, Norton ME, Wassel Fyr C, Caughey AB, Machin GA. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):178-83.
 11. Machin GA. Why is it important to diagnose chorionicity and how do we do it? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(4):515-30.
 12. Machin GA. Velamentous cord insertion in monochorionic twin gestation. An added risk factor. *J Reprod Med.* 1997;42(12):785-9.
 13. Machin G, Still K, Lalani T. Correlations of placental vascular anatomy and clinical outcomes in 69 monochorionic twin pregnancies. *Am J Med Genet.* 1996; 61(3):229-36.
 14. Alam Machado R de C, Brizot M de L, Liao AW, Krebs VL, Zugaib M. Early neonatal morbidity and mortality in growth-discordant twins. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(2):167-71.
 15. Assunção RA, Liao AW, Brizot M de L, Krebs VL, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(4):447-51.

-
16. Vanderheyden TM, Fichera A, Pasquini L, Tan TY, Wee LY, Frusca T, et al. Increased latency of absent end-diastolic flow in the umbilical artery of monochorionic twin fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(1):44-9.
 17. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther.* 2009;26(3):157-61.
 18. 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;30(1):28-34.
 19. Farah N, Hogan J, Johnson S, Stuart B, Daly S. Prospective risk of fetal death in uncomplicated monochorionic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(3):382-5.
 20. Wladimiroff JW, Tonge HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(5):471-5.
 21. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation.* 1995;91(1):129-38.
 22. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):571-7.

-
23. Baschat AA, Güclü S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):277-84.
 24. Edelstone DI, Rudolph AM, Heymann MA. Liver and ductus venosus blood flows in fetal lambs in utero. *Circ Res.* 1978;42(3):426-33.
 25. Haugen G, Kiserud T, Godfrey K, Crozier S, Hanson M. Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(6):599-605.
 26. Kessler J, Rasmussen S, Kiserud T. The fetal portal vein: normal blood flow development during the second half of human pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):52-60.
 27. Edelstone DI, Rudolph AM. Preferential streaming of ductus venosus blood to the brain and heart in fetal lambs. *Am J Physiol.* 1979;237(6):H724-9.
 28. Mavrides E, Moscoso G, Carvalho JS, Campbell S, Thilaganathan B. The human ductus venosus between 13 and 17 weeks of gestation: histological and morphometric studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(1):39-46.
 29. Walsh S, Meyer W, Lind J. *The Human Fetal and Neonatal Circulation.* 1974.
 30. Gill RW, Kossoff G, Warren PS, Garrett WJ. Umbilical venous flow in normal and complicated pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* 1984;10(3):349-63.
 31. Jouppila P, Kirkinen P. Umbilical vein blood flow as an indicator of fetal hypoxia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984;91(2):107-10.

-
32. Paulick RP, Meyers RL, Rudolph CD, Rudolph AM. Venous and hepatic vascular responses to indomethacin and prostaglandin E1 in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(4 Pt 1):1357-63.
 33. Berman W, Goodlin RC, Heymann MA, Rudolph AM. Measurement of umbilical blood flow in fetal lambs in utero. *J Appl Physiol.* 1975;39(6):1056-9.
 34. Schmidt KG, Di Tommaso M, Silverman NH, Rudolph AM. Doppler echocardiographic assessment of fetal descending aortic and umbilical blood flows. Validation studies in fetal lambs. *Circulation.* 1991;83(5):1731-7.
 35. Dawes GS, Mott JC. Changes in O₂ distribution and consumption in foetal lambs with variations in umbilical blood flow. *J Physiol.* 1964;170:524-40.
 36. Gill RW, Trudinger BJ, Garrett WJ, Kossoff G, Warren PS. Fetal umbilical venous flow measured in utero by pulsed Doppler and B-mode ultrasound. I. Normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;139(6):720-5.
 37. Kurjak A, Rajhvajn B. Ultrasonic measurements of umbilical blood flow in normal and complicated pregnancies. *J Perinat Med.* 1982;10(1):3-16.
 38. Lingman G, Marsál K. Fetal central blood circulation in the third trimester of normal pregnancy--a longitudinal study. I. Aortic and umbilical blood flow. *Early Hum Dev.* 1986;13(2):137-50.
 39. Chen HY, Lu CC, Cheng YT, Hsieh FJ, Liu JY. Antenatal measurement of fetal umbilical venous flow by pulsed Doppler and B-mode ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 1986;5(6):319-21.
 40. Gerson AG, Wallace DM, Stiller RJ, Paul D, Weiner S, Bolognese RJ. Doppler evaluation of umbilical venous and arterial blood flow in the second and third trimesters of normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1987;70(4):622-6.

-
41. Sutton MS, Theard MA, Bhatia SJ, Plappert T, Saltzman DH, Doubilet P. Changes in placental blood flow in the normal human fetus with gestational age. *Pediatr Res.* 1990;28(4):383-7.
 42. Barbera A, Galan HL, Ferrazzi E, Rigano S, Józwik M, Battaglia FC, et al. Relationship of umbilical vein blood flow to growth parameters in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(1):174-9.
 43. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Battaglia FC, Ferrazzi E. Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(3):H1256-63.
 44. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Umbilical vein pulsations: a physiologic finding in early gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(3):675-7.
 45. Chacko AW, Reynolds SR. Embryonic development in the human of the sphincter of the ductus venosus. *Anat Rec.* 1953;115(2):151-73.
 46. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):43-50.
 47. Rudolph AM. Hepatic and ductus venosus blood flows during fetal life. *Hepatology.* 1983;3(2):254-8.
 48. Kilavuz O, Vetter K, Kiserud T, Vetter P. The left portal vein is the watershed of the fetal venous system. *J Perinat Med.* 2003;31(2):184-7.
 49. Kiserud T, Kilavuz O, Hellevik LR. Venous pulsation in the fetal left portal branch: the effect of pulse and flow direction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(4):359-64.

-
50. Ebbing C, Rasmussen S, Godfrey KM, Hanson MA, Kiserud T. Redistribution pattern of fetal liver circulation in intrauterine growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(10):1118-23.
51. Kiserud T, Hellevik LR, Eik-Nes SH, Angelsen BA, Blaas HG. Estimation of the pressure gradient across the fetal ductus venosus based on Doppler velocimetry. *Ultrasound Med Biol.* 1994;20(3):225-32.
52. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(6):380-4.
53. Borrell A, Antolin E, Costa D, Farre MT, Martinez JM, Fortuny A. Abnormal ductus venosus blood flow in trisomy 21 fetuses during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(6 Pt 1):1612-7.
54. Bilardo CM, Müller MA, Zikulnig L, Schipper M, Hecher K. Ductus venosus studies in fetuses at high risk for chromosomal or heart abnormalities: relationship with nuchal translucency measurement and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(4):288-94.
55. Behrman RE, Lees MH, Peterson EN, De Lannoy CW, Seeds AE. Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol.* 1970;108(6):956-69.
56. Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and O₂ delivery. *Am J Physiol.* 1987;252(1 Pt 2):H100-9.
57. Meyers RL, Paulick RP, Rudolph CD, Rudolph AM. Cardiovascular responses to acute, severe haemorrhage in fetal sheep. *J Dev Physiol.* 1991;15(4):189-97.

-
58. Maeda M de F, Nomura RM, Niigaki JI, Miyadahira S, Zugaib M. [Cerebroplacental ratio and acidemia to the birth in placental insufficiency detected before 34th week's gestation]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(10):510-5.
59. Nomura RM, Cabar FR, Costa VN, Miyadahira S, Zugaib M. Cardiac troponin T as a biochemical marker of cardiac dysfunction and ductus venosus Doppler velocimetry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):33-6.
60. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(4):834-8.
61. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1347-58.
62. Baschat AA. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J Perinat Med.* 2010;38(3):239-46.
63. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):750-6.
64. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-70.
65. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):253-61.

-
66. Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, et al. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(2):159-63.
67. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):550-5.
68. Gratacós E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Devlieger R, Roma E, Cabero L, et al. Impact of laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome on fetal Doppler indices and venous blood flow volume. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(2):125-30.
69. Gungor S, Glosemeyer P, Huber A, Hecher K, Baschat AA. Umbilical venous volume flow in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):800-6.
70. Ishii K, Chmait RH, Martínez JM, Nakata M, Quintero RA. Ultrasound assessment of venous blood flow before and after laser therapy: approach to understanding the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(2):164-8.
71. Yamamoto M, Nasr B, Ortqvist L, Bernard JP, Takahashi Y, Ville Y. Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: a reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(3):317-20.
72. Baschat AA, Gungor S, Glosemeyer P, Huber A, Hecher K. Changes in umbilical venous volume flow after fetoscopic laser occlusion of placental vascular anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):479.e1-6.

-
73. Matias A, Ramalho C, Montenegro N. Search for hemodynamic compromise at 11-14 weeks in monochorionic twin pregnancy: is abnormal flow in the ductus venosus predictive of twin-twin transfusion syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(2):79-86.
74. Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009;113(4):860-5.
75. Matias A, Montenegro N, Loureiro T, Cunha M, Duarte S, Freitas D, et al. Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(2):142-8.
76. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther.* 2010;28(2):65-71.
77. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(6):342-8.
78. Chang YL, Chang SD, Chao AS, Hsieh PC, Wang CN, Wang TH. Clinical outcome and placental territory ratio of monochorionic twin pregnancies and selective intrauterine growth restriction with different types of umbilical artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2009;29(3):253-6.
79. Nayeri UA, Norwitz E, Illuzzi J. Perinatal outcomes in twin pregnancies with discordant Doppler velocimetric findings. *J Ultrasound Med.* 2011;30(11):1561-5.

-
80. Chang YL, Chang SD, Chao AS, Wang CN, Wang TH, Cheng PJ. The relationships of umbilical venous volume flow, birthweight and placental share in monochorionic twin pregnancies with and without selective intrauterine growth restriction. *Twin Res Hum Genet*. 2011;14(2):192-7.
81. Miyadahira S. Avaliação da vitalidade fetal. 4 ed. Bittar RE, Zugaib M, editors. *Protocolos Assistenciais. Clínica Obstétrica FMUSP*. São Paulo: Atheneu; 2011. p. 103-23.
82. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(2):124-7.
83. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9-14.
84. Baschat AA. Relationship between placental blood flow resistance and precordial venous Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(6):561-6.
85. Acharya G, Wilsgaard T, Rosvold Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for umbilical vein blood flow in the second half of pregnancy based on longitudinal data. *Prenat Diagn*. 2005;25(2):99-111.
86. Kessler J, Rasmussen S, Kiserud T. The left portal vein as an indicator of watershed in the fetal circulation: development during the second half of pregnancy and a suggested method of evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):757-64.
87. Ortigosa C, Nomura RM, Costa VN, Miyadahira S, Zugaib M. Fetal venous Doppler in pregnancies with placental dysfunction and correlation with pH at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(12):2620-4.

-
88. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Doné E, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):511.e1-7.
89. Kennelly MM, Sturgiss SN. Management of small-for-gestational-age twins with absent/reversed end diastolic flow in the umbilical artery: outcome of a policy of daily biophysical profile (BPP). *Prenat Diagn*. 2007;27(1):77-80.