SCKARLET ERNANDES BIANCOLIN GARAVAZZO

**Resultados perinatais de fetos gemelares com discordância de peso
e dopplervelocimetria da artéria umbilical
com fluxo diastólico presente**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes
Brizot

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Garavazzo, Sckarlet Ernandes Biancolin

Resultados perinatais de fetos gemelares com
discordância de peso e dopplervelocimetria da
artéria umbilical com fluxo diastólico presente /
Sckarlet Ernandes Biancolin Garavazzo. -- São
Paulo, 2017.

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Gestação gemelar 2.Discordância de
crescimento 3.Restrição de crescimento fetal
4.Resultado perinatal 5.Dopplervelocimetria da
artéria umbilical 6.Morbidade

USP/FM/DBD-417/17

*Ao meu marido **Vinicius**, meu companheiro. Por todo amor e carinho, pela cumplicidade e paciência de todos os dias, pelo apoio as minhas escolhas. Por acreditarmos juntos que podemos fazer a diferença.*

*Aos meus pais, **Angelo e Mara**, meus sólidos pilares, a quem devo toda a minha formação e educação. Pelo amor e apoio incondicional.*

*Às minhas irmãs, **Shaieny e Kethellen**, minhas melhores amigas e eternas companheiras.*

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, por toda a sua dedicação ao ensino e à pesquisa, pela paciência e por todos os ensinamentos. Minha eterna gratidão pelo carinho, pela disponibilidade, pelo incentivo constante e pelo apoio em minhas escolhas acadêmicas.

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, por todas as oportunidades concedidas.

Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, chefe do departamento de Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por todas as oportunidades concedidas desde a minha chegada a essa instituição, durante a residência e preceptoria, e pelas contribuições no exame de qualificação.

A meus avôs, em memória, **José e Angelo**, e a minhas avós, **Clarisse e Yolanda**, por todo amor e dedicação à família.

Aos meus sogros, **Silvia e Nelson**, e meus cunhados, **Naila e Ricardo**, por todo amor e todo suporte durante esse período, mesmo que a distância, e pela compreensão, principalmente nos momentos de ausência.

Aos familiares **Ernandes, Biancolin e Garavazzo**, pelo carinho, entendimento e apoio em minhas escolhas.

As minhas amigas e companheiras de ambulatório **Isabela, Mariana, Clarissa, Carolina e Laura**, por toda colaboração, pela ajuda, pelo aprendizado e pelo companheirismo nessa longa jornada.

À minha amiga **Walkyria** pela amizade verdadeira, companheirismo e apoio incondicional, mesmo a distância.

Aos meus amigos assistentes **Veridiana, Mariane, Lawrence, Gilmar, Cristiane e Juliana**, pela amizade e pela companhia nos ambulatórios e plantões.

Aos docentes e assistentes da Medicina Fetal, **Prof. Dr. Victor Bunduki, Prof. Dr. Marco Antonio Borges Lopes, Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini de Carvalho, Profª. Dra. Maria de Lourdes Brizot, Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao, Dr. Seizo Miyadahira, Dr. Antonio Gomes de Amorim Filho, Dra. Lisandra Stein Bernardes e Dr. Fabricio Camargo**, meu eterno agradecimento por todos os ensinamentos durante a residência e preceptoria, por toda paciência e pela importante contribuição em minha formação.

À **Agatha**, pela viabilização da análise estatística, pelas maravilhosas discussões e pelas novas ideias propostas.

À **Lucinda**, pela imensa paciência, pelo enorme carinho e pela alegria de todos os dias. Meu imenso agradecimento por todo o auxílio burocrático do trabalho.

À equipe da neonatologia, **Profa. Dra. Vera Krebs e Dra. Valdenise Calil**, pelo auxílio com as informações dos recém-nascidos.

A todos os **docentes e assistentes da Clínica Obstétrica**, por todos os ensinamentos e pelo convívio.

Ao **Dr. Cleisson Fabio Peralta**, pela apreciação desta pesquisa apresentada na qualificação.

A todos os **pós-graduandos, residentes e estagiários**, pela troca de conhecimentos, convivência e amizade.

A todos os **funcionários do setor administrativo e enfermagem da Clínica Obstétrica**, pela convivência por todos esses anos.

A todas as **gestantes**, meu profundo agradecimento. Razão de toda minha formação e dedicação.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível”.

Charles Chaplin

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia 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 ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	2
2 OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo principal	7
2.2 Objetivo secundário	7
3 REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1 Discordância de crescimento	9
3.1.1 Fatores determinantes da discordância	11
3.1.2 Resultados perinatal de gemelares discordantes	12
3.2 Restrição de crescimento	17
3.3 Discordância e o Doppler da artéria umbilical	18
4 MÉTODOS	21
4.1 Delineamento da pesquisa	21
4.2 Ética em pesquisa	21
4.3 Casuística	22
4.3.1 Cálculo do tamanho amostral	22
4.3.2 Seleção dos casos	22
4.3.3 Critérios de inclusão	23
4.3.4 Grupos específicos selecionados	24
4.4 Métodos	24
4.4.1 Coleta de dados	24
4.4.2 Avaliação da corionicidade	25
4.4.3 Idade gestacional	25
4.4.4 Estimativa do peso fetal	26
4.4.5 Discordância de peso	26

4.4.6 Restrição de crescimento fetal.....	27
4.4.7 Avaliação do Doppler da artéria umbilical.....	27
4.4.8 Variáveis estudadas.....	28
4.5 Análise estatística	29
5 RESULTADOS.....	32
5.1 Caracterização da população	32
5.2 Caracterização da gestação e do parto.....	33
5.3 Caracterização das variáveis ultrassonográficas	34
5.4 Resultados perinatais	35
5.5 Resultados perinatais dos fetos menores de acordo com a presença da restrição de crescimento	37
6 DISCUSSÃO	41
6.1 Limitações do estudo.....	44
6.2 Implicações na prática clínica	45
7 CONCLUSÃO	47
8 ANEXOS	49
8.1 Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPpesq) da Diretoria do HCFMUSP.....	49
8.2 Anexo B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPpesq) da Diretoria do HCFMUSP.....	50
9 REFERÊNCIAS	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM:	Artéria cerebral média
AIG:	Adequado para a idade gestacional
AU:	Artéria umbilical
CCN:	Comprimento cabeça-nádega
CPR:	Relação cerebroplacentária
DC:	Dicoriônica
DCDA:	Dicoriônica diamniótica
DHEG:	Doença hipertensiva específica da gestação
DM:	Diabetes mellitus
DMG:	Diabetes gestacional
DP:	Desvio padrão
DR:	Diástole reversa
DZ:	Diástole zero
DZ:	Dizigótico
E:	Especificidade
EN:	Enterocolite necrosante
GC:	Gemelar concordante
GD:	Gemelar discordante
HAC:	Hipertensão arterial crônica
HI:	Hemorragia intraventricular
IC:	Icterícia
IG:	Idade gestacional
IMC:	Índice de massa corpórea
IP:	Índice de pulsatilidade
Max:	Máximo
MC:	Monocoriônica
Min:	Mínimo
MZ:	Monozigótico

PEF:	Peso estimado fetal
PIG:	Pequeno para a idade gestacional
RC:	Razão de chance
RCF:	Restrição de crescimento fetal
RPMO:	Rotura prematura de membranas ovulares
S:	Sensibilidade
Sp:	Sepse
STFF:	Síndrome de transfusão feto-fetal
TI:	Tempo de internação
TPP:	Trabalho de parto prematuro
USG:	Ultrassonografia
UTI:	Unidade de terapia intensiva
VM:	Ventilação mecânica
VPN:	Valor preditivo negativo
VPP:	Valor preditivo positivo
VS:	<i>Versus</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	Por cento
$<$	Menor que
$=$	Igual
$>$	Maior que
$\pm$	Mais ou menos
Δ	Diferença
$\leq$	Menor ou igual
$\geq$	Maior ou igual

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Fluxograma: Seleção dos casos e controles.....	23
Figura 2 -	Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria da artéria umbilical com fluxo diastólico positivo.	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Revisão das publicações sobre a determinação do nível de corte da discordância de peso entre gemelares na detecção de resultado perinatal adverso.....	10
Tabela 2 –	Revisão das publicações sobre associação dos resultados perinatais adversos em gemelares com discordância com nível de corte determinado.	16
Tabela 3 –	Características epidemiológicas e gerais das mulheres com gestações gemelares distribuídas nos grupos concordante e discordante de acordo com a corionicidade - HCFMUSP – 2005 a 2015.....	32
Tabela 4 -	Características das gestações gemelares e do parto distribuídas nos grupos concordante e discordante de acordo com a corionicidade – HCFMUSP – 2005 a 2015.....	33
Tabela 5 -	Características ultrassonográficas das gestações gemelares nos grupos concordante e discordante de acordo com a corionicidade – HCFMUSP – 2005 a 2015.	34
Tabela 6 -	Comparação dos resultados neonatais entre os grupos concordantes e discordantes dos recém-nascidos maiores e menores monócóricos – HCFMUSP – 2005 a 2015.....	35
Tabela 7 -	Comparação dos resultados neonatais entre os grupos concordantes e discordantes dos recém-nascidos maiores e menores dicóricos – HCFMUSP – 2005 a 2015.....	36
Tabela 8 -	Comparação dos resultados neonatais dos fetos menores monócóricos entre os grupos discordante e concordante estratificados pela presença e ausência da restrição de crescimento – HCFMUSP – 2005 a 2015.....	38
Tabela 9 -	Comparação dos resultados neonatais dos fetos menores dicóricos entre os grupos discordante e concordante estratificados pela presença e ausência da restrição de crescimento – HCFMUSP – 2005 a 2015.	39

RESUMO

Biancolin SE. *Resultados Perinatais de fetos gemelares com discordância de peso e dopplervelocimetria da artéria umbilical com fluxo diastólico presente* (Dissertação). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

OBJETIVOS: Comparar resultados perinatais entre gemelares, com dopplervelocimetria da artéria umbilical (AU) com fluxo diastólico presente (FDP), discordantes (GD) e concordantes (GC) em relação ao peso estimado fetal (PEF) e de acordo com a corionicidade. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, caso-controle, desenvolvido na Clínica Obstétrica HCFMUSP entre janeiro 2005 e dezembro 2015. Para cada GD, foram selecionados 2 controles de GC, pareados pela idade gestacional do parto (IG) e corionicidade. Critérios de inclusão: discordância PEF $\geq 20\%$, Doppler da artéria umbilical (AU) com fluxo diastólico presente, ausência de malformação ou cromossomopatias, diamniótica, fetos vivos na primeira avaliação, ausência de complicações da monocorionicidade, parto na instituição. Resultados perinatais considerados: peso no nascimento, IG no parto, internação na unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal, tempo de internação na UTI, suporte ventilatório (VM), hemorragia periventricular (HIPV), hipoglicemia (HG), icterícia (Ic), enterocolite necrosante (EN), sepse (Sp), óbito perinatal. Foram comparados os resultados perinatais dos fetos maiores e menores entre os grupos GD e GC. O resultado perinatal do feto menor foi comparado de acordo com a presença ou ausência de restrição de crescimento fetal (RCF). **RESULTADOS:** Selecionados 14 GD e 28 GC monocoriônicos (MC), e 38 GD e 76 GC dicoriônicos (DC). Fetos menores MC GD apresentaram maior TI ($30,60 \pm 20,19$ vs $10,68 \pm 11,64$ dias, $P < 0,001$), maior frequência de Ic ($78,6\%$ vs $28,6\%$; $P = 0,003$; $RC = 9,17$) e Sp ($21,4\%$ vs 0% ; $P = 0,032$; $RC = 23,42$) em comparação com fetos menores GC. Nos DC, fetos menores GD apresentaram maior frequência de Sp ($10,5\%$ vs $1,3\%$; $P = 0,042$; $RC = 8,82$), HG ($15,8\%$ vs $3,9\%$; $P = 0,003$; $RC = 4,56$), EN ($5,3\%$ vs 0% ; $P = 0,044$; $RC = 20,63$) e Ic ($57,9\%$ vs $28,9\%$, $P = 0,003$; $RC = 3,38$) comparado com fetos menores GC. Dentre os fetos menores MC, 10 ($71,4\%$) tem RCF e dentre os DC menores, 21 ($55,3\%$). Os gemelares menores sem RCF apresentaram frequência de morbidade neonatal similar entre os GD e GC, exceto pelo menor peso no nascimento do feto GD DC ($2167,35$ vs $2339,68g$, $P = 0,026$). **CONCLUSÃO:** Na presença do Doppler AU com FDP, o feto menor GD apresenta maior frequência de morbidades perinatais comparado aos fetos menores GC, independentemente da corionicidade. A presença da RCF, e não apenas a discordância de peso entre os fetos, parece ser responsável pela piora dos parâmetros de morbidade neonatal dentre os fetos GD.

Descritores: Gestação Gemelar; Discordância de Crescimento; Restrição de Crescimento Fetal; Morbidade Perinatal; Dopplervelocimetria da Artéria Umbilical; Morbidade.

ABSTRACT

Biancolin SE. *Perinatal outcome of fetal weight discordance with positive end-diastolic flow in umbilical artery Doppler in twin pregnancy* (Dissertation). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

OBJECTIVE: The aim of this study was to compare the perinatal outcome between fetal weight discordance (FwD) with fetal weight concordant (FwC) twins, with umbilical artery (UA) Doppler with positive end-diastolic flow, according to chorionicity. **METHODS:** This was a retrospective case-control study of twin pregnancy over an 11-year period in a tertiary referral center. For each FwD, it was selected 2 controls of FwC matched for gestational age at delivery and chorionicity. The inclusion criteria were: estimated fetal weight (EFW) discordance $\geq 20\%$, UA Doppler with positive end-diastolic flow, absence of fetal malformation or chromosomal abnormalities, known chorionicity, diamniotic pregnancies, both fetuses alive at the first assessment, absence of monochorionic (MC) complications, delivery in our institution. The perinatal outcomes considered were: birth weight (BW), length of hospital stay (LOS), admission to the neonatal intensive care unit (NICU), length of NICU stay, need for ventilator support, intraventricular hemorrhage (IVH), hypoglycemia (Hp), jaundice (JD), necrotizing enterocolitis (NE), sepsis (SP), intrauterine and neonatal death. Perinatal outcome of the smaller and larger twin comparisons between FwD with FwC were analyzed according to chorionicity. In addition, perinatal outcome from smaller twin was compared between FwD with FwC with and without fetal growth restriction (FGR). **RESULTS:** A total of 14 pregnancies with FwD and 28 with FwC of MC twin and 38 pregnancies with FwD and 76 with FwC of dichorionic (DC) twin were selected. According to chorionicity, in MC FwD group, the smaller twin presented longer LOS (30.60 ± 20.19 vs 10.68 ± 11.64 days, $P < 0.001$), higher frequency of SP (21.4% vs 0%; $P = 0.032$; OR=23.42) and JD (78.6% vs 28.6%; $P = 0.003$; OR=9.17) compared to smaller FwC twin; whereas in DC FwD group, smaller twin presented higher frequency of SP (10.5% vs 1.3%; $P = 0.042$; OR=8.82), Hp (15.8% vs 3.9%; $P = 0.003$; OR=4.56), NE (5.3% vs 0%; $P = 0.044$; OR=20.63) and JD (57.9% vs 28.9%, $P = 0.003$; OR=3.38) compared to smaller FwC twin. FGR in the smaller MC twin was observed in 71.4% ($n=10$) and in the smaller DC twin, 55.3% ($n=21$). Twin pregnancies without FGR had similar frequency of neonatal morbidity in discordant and concordant groups, excepted for the lower BW in FwD DC twins (2167.35 vs 2339.68 g, $P = 0.026$). **CONCLUSION:** Regardless chorionicity, perinatal morbidity is increased in the smaller discordant twin with UA Doppler with positive end-diastolic flow, compared to concordant smaller twin. Probably the FGR is responsible to complicate the perinatal outcome of smaller discordant twin.

Descriptors: Pregnancy, Twin; Fetal weight discordance; Perinatal outcome; Umbilical Artery Doppler; Fetal Growth Restriction; Morbidity.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Gestação múltipla é definida como aquela proveniente de um ou mais ciclos ovulatórios, resultando no desenvolvimento intrauterino de mais de um zigoto ou na divisão do mesmo zigoto, independentemente do número final de neonatos¹.

A gemelidade é um tema de destaque na atualidade devido a seu expressivo aumento durante as últimas décadas. Estatísticas norte-americanas apontam um acréscimo em 76% entre os anos de 1990 e 2009². Segundo o Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos do Ministério da Saúde, em 2014, as gestações gemelares corresponderam a 2% (59.764/2.979.259) dos partos ocorridos em todo o território nacional³.

Atribui-se, fundamentalmente, ao maior acesso e à sofisticação das técnicas de reprodução assistida o aumento do número de gestações múltiplas. Outro fator que contribui para este incremento, em menor proporção, é a idade materna avançada⁴.

Aproximadamente, 80% das gestações gemelares apresentam complicações clínico-obstétricas, em contraste com a frequência de 25% nas gestações únicas. As complicações maternas mais frequentes nas gestações múltiplas incluem: trabalho de parto prematuro, anemia, pré-eclâmpsia, polidrâmnio, ruptura prematura das membranas e hemorragias pós-parto^{5,6,7}. Em decorrência disso, o risco de mortalidade materna nas gestações múltiplas é três vezes maior do que nas únicas⁸.

Tendo como base as gestações únicas, gemelares também têm risco aumentado de morbimortalidade fetal e neonatal. A taxa de mortalidade geral entre fetos gemelares é três a seis vezes maior em comparação aos fetos únicos. Além disso, gestantes com múltiplos fetos têm risco aumentado de parto pré-termo, baixo peso no nascimento, distúrbios de crescimento intrauterino como a restrição de crescimento fetal (RCF) e a discordância de peso entre os fetos, além da ocorrência de óbito fetal^{9,10}.

Em comparação com as gestações dicoriônicas (DC), as gestações monócoriônicas (MC) têm uma frequência maior de complicações incluindo óbito fetal, anomalias fetais, restrição de crescimento e prematuridade¹¹. Além disso, há

riscos exclusivos dos fetos MC, como a síndrome de transfusão feto-fetal (STFF), sequência anemia-policitemia, síndrome da perfusão arterial reversa, restrição de crescimento fetal seletiva, complicações consequentes de anastomoses vasculares presentes na placenta única compartilhada pelos dois fetos, os quais agregam os piores resultados perinatais aos MC^{12,13}. A monocorionicidade é o principal fator de risco isolado na gestação gemelar^{9,10}.

A avaliação ultrassonográfica inicial é crucial para a determinação da corionicidade, o que permite uma estratificação do risco obstétrico e o planejamento das avaliações ultrassonográficas subsequentes. Ademais, as recomendações para seguimento pré-natal e idade gestacional do parto diferem de acordo com a corionicidade, razão pela qual a sua determinação é vital para o manejo apropriado destas gestações^{11,14,15}.

A ultrassonografia também possibilita a determinação do peso estimado (PEF) e a avaliação do padrão de crescimento fetal. Após o final do segundo trimestre da gestação, o padrão de crescimento dos fetos gemelares e o peso ao nascimento dos recém-nascidos são, em média, menores em relação às gestações únicas¹⁶. Devido a essa particularidade, curvas de referência do crescimento fetal específicas para gemelares têm sido desenvolvidas visando à melhora da avaliação e do seguimento destas gestações, além de aumentar a acurácia diagnóstica dos desvios de crescimento^{17,18}.

O crescimento do feto gemelar pode ser determinado por múltiplos fatores, tais como maternos (condições nutricionais, uterinas e hormonais), fetais (genéticos e metabólicos) e placentários (compartilhamento desigual de massas placentárias, inserção velamentosa do cordão umbilical e anastomoses vasculares entre os gemelares monocoriônicos ou o tamanho e disfunção placentária, entre os gemelares dicoriônicos)^{19,20,21}.

Dentre os desvios de crescimento em gemelares, destacam-se a RCF e a discordância de peso entre os fetos, entidades distintas que podem se sobrepor.

A RCF seletiva afeta de 10% a 25 % das gestações gemelares. Sua definição é controversa na literatura, mas, tradicionalmente, define-se pela presença de um dos gemelares com PEF menor que o percentil 10 para a idade gestacional. Há quem

considere o PEF ou a circunferência abdominal $< p10$ ou $< p5$ associada a 25% de discordância de peso entre os fetos para o diagnóstico de RCF seletiva^{22,23}.

A discordância de crescimento é um achado ultrassonográfico relativamente comum. Independentemente da corionicidade, aproximadamente, 16% dos gemelares têm discordância de crescimento de, no mínimo, 20%²⁴. Conceitua-se discordância de crescimento como a diferença de peso estimado entre os dois fetos, em porcentagem. É determinada pela fórmula: $(A - B) / A \times 100$, sendo “A” o peso estimado do maior feto e “B” o peso estimado do menor feto.

Embora a idade gestacional do parto e o peso no nascimento constituam os preditores mais importantes do resultado pós-natal, a discordância de crescimento também é independentemente associada ao resultado neonatal adverso^{25,26,27,28}.

De acordo com boletim do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (2009)⁵, a discordância de crescimento está associada com o aumento da frequência de complicações fetais e neonatais, tais como anomalias congênitas, RCF, parto pré-termo, infecção de, pelo menos, um feto, óbito fetal, pH de sangue arterial do cordão umbilical menor que 7,1, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) neonatal, distúrbios respiratórios e óbito na primeira semana de vida.

Harper *et al.* (2013)²⁷ observam que, mesmo considerando somente gestações gemelares em que ambos os fetos têm crescimento adequado (PEF $> p10$ para a idade gestacional), a discordância $\geq 20\%$ confere aumento de risco de parto pré-termo (< 28 semanas; RR= 8,8) e necessidade de UTI (RR= 2,9), especialmente se a gestação for MC.

Khalil *et al.* (2015)²⁸ reforçam que a discordância de crescimento está independentemente associada a um aumento do risco de óbito perinatal, mesmo após o ajuste dos fatores influenciáveis na análise estatística multivariada ($P < 0,001$).

Appleton *et al.* (2007)²⁹ e Machado *et al.* (2009)³⁰ não identificam aumento de morbidade perinatal entre fetos gemelares discordantes, quando ambos os fetos têm crescimento adequado, atribuindo o aumento de risco apenas quando há associação da RCF ao quadro de discordância, independentemente da corionicidade.

Com base nessas e em outras publicações, observa-se extensa divergência e aspectos controversos em relação à discordância de crescimento de fetos gemelares e o resultado perinatal adverso. Alguns estudos não correlacionam a discordância com

a piora do resultado perinatal^{25,31,32,33} enquanto outros, no entanto, demonstram forte associação^{28,34,35}. Além disso, notam-se alguns vieses nas análises, como a presença de populações heterogêneas, compostas por casos graves, como a presença DZ e DR no Doppler da AU²⁸, estudos que desconsideram a dopplervelocimetria da AU em suas comparações^{25,27,29,30}, ou, ainda, aqueles que apresentam grande proporção de restritos em seus grupos de estudo²⁸. São fatores que podem influenciar, consideravelmente, o resultado perinatal, além da própria discordância de peso.

A literatura expõe claramente piores resultados perinatais quando há RCF^{29,30} ou a alteração do fluxo diastólico da AU (DZ ou DR)^{36,37,38}. Não há estudos que comprovem as repercussões e complicações fetais e neonatais em gemelares discordantes considerando a dopplervelocimetria da AU com fluxo diastólico presente.

Portanto, há necessidade de se determinar as repercussões da discordância de peso fetal quando não associada às alterações de dopplervelocimetria da AU e/ou à RCF.

O estudo do resultado perinatal de gemelares nessas condições pode alterar significativamente o grau de vigilância ultrassonográfica da vitalidade e do crescimento dos fetos, podendo influenciar diretamente na decisão da idade gestacional do parto.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

Este estudo envolvendo gestações gemelares com fetos apresentando fluxo diastólico positivo nas artérias umbilicais teve como objetivos:

2.1 Objetivo principal

1. Comparar o resultado perinatal de fetos gemelares com discordância e sem discordância de peso entre os fetos de acordo com a corionicidade.

2.2 Objetivo secundário

1. Comparar o resultado perinatal dos fetos menores, com discordância e sem discordância de peso, de acordo com a presença de restrição de crescimento.

3 Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Discordância de crescimento

A avaliação do desenvolvimento fetal durante o primeiro trimestre é obtida por meio da medida do comprimento cabeça-nádega (CCN) no exame ultrassonográfico. O significado e a acurácia da discordância de crescimento nessa idade gestacional são questões de muito debate na literatura. Acredita-se que a diferença significativa da medida do CCN está associada a um aumento do risco de resultado perinatal adverso, como o óbito fetal, o peso discordante ao nascimento, as anomalias fetais e a prematuridade³⁹. Estudos recentes corroboram a relação entre a discordância de crescimento neste período gestacional e o pior resultado perinatal^{14,40,41,42}.

Posterior ao segundo trimestre da gestação, a categorização da discordância de peso entre os fetos e dos recém-nascidos gemelares foi definida por Blickstein e Lancet (1988)⁴³ de acordo com os seguintes critérios:

- Diferença de peso em valores absolutos de 250 a 300 gramas entre os gêmeos maior e menor;
- Diferença de desvio padrão entre os gêmeos em tabela pré-definida;
- Porcentagem de diferença entre os gêmeos, tendo por referência o maior.

A última definição tem sido a mais usada, embora não diferencie um par de gêmeos discordantes com crescimento adequado do par discordante com um ou os dois fetos acometidos por RCF. O cálculo é baseado na seguinte equação:

$$\frac{\Delta \text{Peso (Peso do Maior - Peso do Menor)}}{\text{Peso do Maior} \times 100}$$

O nível de corte da discordância entre fetos gemelares é controverso na literatura. Inúmeros autores, nas últimas décadas, estudaram o melhor valor de discordância para predição do resultado perinatal adverso nas gestações gemelares. Os níveis de corte variaram entre 15 a 40% (Tabela 1)^{26,40,44-48}. São estudos extremamente heterogêneos e com metodologias variadas, além da análise dos resultados em conjunto de fetos MC e DC.

A acurácia da estimativa de discordância de peso $\geq 20\%$, para USG realizadas até sete dias antes do parto, é de 88,6%, com sensibilidade de 93,6% e especificidade 79,4%, bem como, valor preditivo positivo 89,2% e valor preditivo negativo 87,1%⁴⁹. Em revisão sistemática e metanálise, Leombroni *et al.* (2016)⁵⁰ descrevem como performance moderada o diagnóstico de discordância $\geq 20\%$: acurácia de 78,9% para USG realizada em três dias antes do parto, com sensibilidade de 65,4% e especificidade de 90,8%.

Tabela 1 – Revisão das publicações sobre a determinação do nível de corte da discordância de peso entre gemelares na detecção de resultado perinatal adverso.

AUTOR	ANO	TIPO ESTUDO ¹	Nº CASOS	INTERVALOS DE DISCORDÂNCIA %	CORIONICIDADE ²	RESULTADO ³
Cheung <i>et al.</i>	1995	R	61	<10; 10-15; 15-20; 20-30; >30	Análise MC + DC	Discordância: $\geq 30\%$ Óbito (P=0,075)
Yalçın <i>et al.</i>	1998	R	384	<10; 10-15; 15-20; 20-25; 25-30; >30	Análise MC + DC	Discordância: $\geq 20\%$ Óbito > 30% (P<0,05)
Redman <i>et al.</i>	2002	R	173	> 16; > 23; > 31	Análise MC + DC	Discordância: > 30% Resultados adversos (P<0,0001)
Branum <i>et al.</i>	2003	R	128.168	15-19; 20-24; 25-29; ≥ 30	Análise MC + DC	Discordância: $\geq 25\%$ RC ajustado = 2,02 ONN
Frezza <i>et al.</i>	2011	R	91	15-20; 21-30; 31-40; > 40	Análise MC + DC	Discordância: > 40% Presença de resultados adversos, não mortalidade
D'Antonio <i>et al.</i>	2013	R	2161	5; 10; 15; 20; 25; 30; 35	MC, DC	Discordância: $\geq 25\%$ - predição de OF e ONN para MC e DC
Vedel <i>et al.</i>	2017	R	567	MC: 14.8; 21.4 DC: 16; 23.8	MC, DC	Discordância: > 15% Aumento de risco de ONN, mas não para resultados adversos

¹Tipo de estudo: R: retrospectivo; P: prospectivo.

²Corionicidade: MC: monocoriônico; DC: dicoriônico

³Símbolos: RC: Razão de chance; ONN: óbito neonatal.

3.1.1 Fatores determinantes da discordância

Fatores Maternos

A idade materna^{51,52}, a paridade^{53,54}, o tipo de concepção por técnica de reprodução assistida^{52,55} e tipo de gestação gemelar⁵⁶ são fatores de risco descritos para discordância de crescimento, entretanto, são controversos na literatura. Possivelmente, essas divergências são consequência de estudos em diferentes populações, pequenas amostras, fatores ambientais e genéticos que também predispõe o feto a ter crescimento acelerado ou insuficiente²⁴.

Fatores Fetais

Sexos distintos^{54,57}, cromossomopatias⁵ e infecções virais⁵⁸, como as ocasionadas pelo citomegalovírus, também são exemplos de causas fetais de discordância de crescimento. Em gemelares DC, a diferença de crescimento pode corresponder a potenciais genéticos distintos entre os fetos²⁴.

Fatores Placentários

Em gestações MC, a inserção não central do cordão umbilical é mais frequente no menor feto em comparação com o controle (29,8% vs 19,1%; $P=0,004$) e, inclusive, a inserção velamentosa do cordão umbilical está significativamente associada à discordância de peso ao nascimento ($RC=3,5$) e RCF ($RC=4$)²¹.

O compartilhamento da placenta é definido como a porcentagem total da massa placentária na qual é designada para cada feto e dependente diretamente da distribuição da vascularização. O compartilhamento desigual da massa placentária $\geq 25\%$ foi significativamente diferente entre gemelares discordantes e não discordantes (56% vs 19%, respectivamente; $P < 0,0001$)⁵⁹. Quando há compartilhamento desigual de massa placentária, a discordância de peso entre os fetos aumenta em até quatro vezes. O padrão e o tamanho das anastomoses presentes nas placentas MC também estão associados à discordância de peso, com manifestação precoce ou tardia na gestação⁶⁰. Em estudo realizado com 178 gemelares, com placentas de gemelares com discordância de aparecimento precoce, antes da vigésima semana, verificou-se desigualdade de vasos compartilhados e maior número de anastomoses artério-

arteriais de maiores diâmetros, comparado com aqueles gemelares fetos de discordância com aparecimento tardio²².

Em gestações DC, tanto fatores genéticos quanto fatores útero-placentários parecem ter importância no crescimento de fetos gemelares. A diferença significativa do peso das placentas tem sido observada em gemelares de pesos concordantes e discordantes⁵⁶.

O local de implantação das massas placentárias DC podem se diferenciar pela integridade funcional da vascularização uterina, influenciável pela diferença de fatores de invasão trofoblástica⁶¹.

3.1.2 Resultados perinatal de gemelares discordantes

A associação entre a discordância de peso entre gemelares e o resultado perinatal adverso foi extensamente abordado nas últimas décadas.

Blickstein *et al.* (1988)³¹, dentre uma série de estudos, foram os pioneiros na pesquisa sobre discordância de peso em fetos gemelares. O estudo foi composto de recém-nascidos gemelares de termo e ambos com peso ao nascimento adequado para a idade gestacional (AIG). Compararam 14 gestações gemelares discordantes (grupo de estudo) e 28 gestações gemelares sem discordância de peso entre os recém-nascidos (grupo-controle). A discordância de peso foi definida como a diferença de peso entre os recém-nascidos maior ou igual a 15%. Não houve diferença estatística entre os dois grupos em relação à idade materna, à paridade, à idade gestacional, à incidência de hipertensão ou ao resultado perinatal adverso. Concluíram que gemelares com discordância de peso, porém no termo e com peso AIG, tem resultado perinatal tão favorável quanto gemelares concordantes.

Em 1997, Talbot *et al.*³² compararam o resultado perinatal 42 gestações gemelares discordantes e 77 gestações gemelares concordantes em estudo retrospectivo. A discordância considerada foi maior ou igual a 20%. Os gemelares discordantes apresentaram maior frequência de hiperbilirrubinemia ($P=0,009$) e maior tempo de internação ($P=0,003$) em comparação aos concordantes. Além disso, os gemelares discordantes associados à RCF apresentaram maior incidência de sepse

($P=0,043$) e maior tempo de internação ($P=0,005$), em comparação aos recém-nascidos com peso AIG. Concluíram que, considerando apenas o tamanho da discordância, não parece ser indicação de antecipação do parto, principalmente no pré-termo.

Hartley *et al.* (2002)³⁴, com o objetivo de determinar se gemelares discordantes teriam pior morbidade e mortalidade perinatal em comparação aos não discordantes e, ainda, determinar se o menor cogemelar do grupo discordante teria pior resultado perinatal do que o maior cogemelar, fizeram estudo retrospectivo com 9.590 gemelares que nasceram entre 1987 e 1999 no estado de Washington (EUA), sendo que 826 eram discordantes e 8.764, concordantes. A discordância considerada foi maior ou igual a 25%. Concluíram que gemelares discordantes têm maiores taxas de mortalidade perinatal ($RR=6,3$; 3,6 – 8,7) e índice de APGAR de 5º minuto menor do que sete ($RR=2,2$; 1,3 – 3,6). Além disso, o menor cogemelar teve maior incidência de mortalidade perinatal ($P=0,003$).

Em estudo retrospectivo, Severinski *et al.* (2004)³³ compararam o resultado neonatal de 450 recém-nascidos gemelares, todos com peso ao nascimento AIG, divididos em 4 grupos: discordante prematuro ($n=5$), concordante prematuro ($n=71$), discordante termo ($n=5$) e concordante termo ($n=144$). A discordância considerada foi maior ou igual a 20%. A comparação do resultado neonatal entre os grupos discordantes e concordantes, tanto com nascimento pré-termo como no termo, não teve diferença estatística. Ou seja, a presença apenas da discordância de peso em recém-nascidos com peso AIG não aumentou o risco do de óbito neonatal ou de outras complicações.

Appleton *et al.* (2007)²⁹ avaliaram os dados perinatais de 230 gestantes de gemelares com parto ≥ 34 semanas, 54 discordantes (grupo de estudo) e 166 concordantes (grupo-controle) em estudo retrospectivo. A discordância de peso no nascimento foi estabelecida em maior ou igual a 20%. Na comparação entre discordantes e concordantes, não houve diferença estatística para a todos os parâmetros propostos, exceto uma análise: o grupo discordante teve maior incidência de morbidade neonatal ($P=0,001$; $RR=2,68$ (1,35-5,29)). No grupo discordante, foram selecionados dois subgrupos, o primeiro com ambos gemelares AIG ($n=24$) (AIG/AIG) e, segundo, com, pelo menos, um dos gemelares PIG ($n=30$) (AIG/PIG) e foram feitas comparações entre os grupos AIG/AIG e o grupo-controle, e comparações

entre AIG/PIG com o grupo-controle. Concluíram que a discordância de crescimento não prediz resultado perinatal adverso, exceto quando um dos recém-nascidos é PIG ($P=0,001$; $RR=3,13$ (1,39-7,01)).

Machado *et al.* (2009)³⁰ compararam, retrospectivamente, 204 fetos gemelares com pesos estimados AIG (entre o percentil 10-90 da curva de Alexander para gemelares) (16), sendo 80 com pesos discordantes e 222 com pesos concordantes. A discordância de peso foi estabelecida em maior ou igual a 20%. Não foi constatada diferença entre os dois grupos em relação à morbidade e mortalidade neonatal. Além dessa avaliação, o estudo contemplou comparação entre fetos gemelares concordantes (38 fetos) e discordantes (60 fetos), sendo que, pelo menos, um dos fetos com RCF. Houve um aumento da morbidade perinatal apenas nos gemelares com discordância de peso quando há associação da RCF ou de baixo peso no nascimento.

Em uma coorte prospectiva multicêntrica incluindo 1.028 pares de gemelares, Breathnach *et al.* (2011)²⁵ estabeleceram um nível de corte para discordância de peso em que há aumento do risco de morbidade perinatal, maior ou igual a 18%, tanto em MC quanto em DC. Dentre os DC, os discordantes, em comparação com os concordantes, apresentaram menor idade gestacional de parto ($P<0,001$), maior taxa de mortalidade ($P<0,001$), maior necessidade de UTI ($P<0,001$), maior frequência de resultados perinatais adversos, como enterocolite necrosante ($P=0,006$), distúrbios respiratórios ($P<0,001$) e sepse ($P<0,001$). Dentre os MC, os discordantes, em comparação com os concordantes, apresentaram menor idade gestacional de parto ($P<0,028$), maior necessidade de UTI ($P=0,008$) e maior frequência de distúrbios respiratórios ($P=0,002$).

A influência da corionicidade como preditor do risco perinatal adverso em gestações gemelares com discordância de peso foi relatada por Harper *et al.* (2013)²⁷. O estudo compreendeu uma coorte retrospectiva de fetos gemelares com crescimento AIG (recém-nascidos acima do percentil 10 da curva de Alexander para gemelares), associada à discordância de crescimento maior ou igual a 20%. Foram considerados os seguintes resultados perinatais: óbito fetal, parto pré-termo (< 34 semanas e < 28 semanas) e admissão na UTI neonatal. Todos os dados foram estratificados pela corionicidade, sendo avaliados 86 gemelares discordantes (63 DC e 23 MCDA). O estudo concluiu que gemelares MC discordantes com crescimento AIG necessitam de

maior vigilância, pois estão associados a um risco maior de parto prematuro (RR=2,5; 1,7 – 3,6) e admissão na UTI neonatal (RR=2,9; 2,0 – 4,3). Em fetos DC, não houve diferença no risco neonatal em relação ao grupo-controle.

Em 2015, Khalil *et al.*²⁸ publicaram estudo com 620 gestações gemelares (1.240 fetos) relacionando o crescimento discordante entre os fetos, a Dopplervelocimetria da artéria umbilical (AU), artéria cerebral média (ACM) e a relação cerebroplacentária (CPR= PI ACM/PI AU) na predição de óbito perinatal. A coorte retrospectiva multicêntrica foi realizada em centros terciários, com dados coletados durante um período de 14 anos (2000 - 2013). Concluíram que a discordância de peso entre os fetos maior ou igual a 26,5% (P=0,002; RC corrigido=1,07), associada à discordância da relação cerebroplacentária entre os fetos (CPR feto maior - CPR feto menor/CPR feto maior x 100) (P < 0,001; RC corrigido=1,03) são preditores independentes do risco de mortalidade perinatal. A corionicidade não foi associada ao aumento do risco (P=0,876). A incidência de óbito neonatal e óbito fetal nesta coorte foi 2,6% (n=16) e 2,1% (n=13), respectivamente. A maioria dos fetos com este resultado (82,4%; n=14) tinha RCF associada à discordância de peso, condição que se relaciona fortemente com o resultado perinatal adverso (RC corrigido= 3,84). Além disso, 41,2% (n=7) destes fetos apresentavam alteração do fluxo feto-placentário: DZ ou DR na avaliação, caracterizando casos muito graves que podem ter influenciado nos resultados finais, e não apenas a discordância de peso, levando a piores resultados perinatais.

Em coorte retrospectiva, D'Antonio *et al.* (2015)³⁵ avaliaram a acurácia da predição do óbito fetal no terceiro trimestre segundo diferentes graus de discordância. Analisaram 957 gestações gemelares (173 MC e 784 DC) em 3 intervalos de idade gestacional (28 – 30⁺⁶; 31 – 33⁺⁶; 34 – 36⁺⁶) para os graus de discordância: 15, 20, 25, 30 e 35%. A discordância de PEF teve nível de corte em torno de 25% para predição de óbito de um dos fetos no terceiro trimestre da gestação (S:63,3%; E:81,2%; VPP:9,8; VPN:98,6). Entretanto, o melhor nível de corte para predição de óbito fetal em cada idade gestacional variou nos intervalos estudados: 48% (28 – 30⁺⁶), 20% (31 – 33⁺⁶) e 14% (34 – 36⁺⁶). O grau de discordância para a predição de mortalidade reduziu progressivamente com a idade gestacional. No início do terceiro trimestre, enquanto a unidade útero-placentária tem melhor performance para suprir as demandas metabólicas da gestação, altos níveis de corte são necessários para identificar

distúrbios no suprimento de oxigênio e metabolitos para cada feto. No final do terceiro trimestre, a senescência fisiológica placentária, juntamente com o aumento da demanda energética dos fetos, necessita de menores níveis de corte para predição de óbito fetal. Apesar de o estudo reiterar a discordância de peso como fator preditor independente de óbito fetal, não há descrição no estudo sobre a influência da restrição de crescimento fetal e da Dopplervelocimetria da artéria umbilical como possíveis fatores confundidores na predição de óbito fetal.

Tabela 2 – Revisão das publicações sobre associação dos resultados perinatais adversos em gemelares com discordância com nível de corte determinado.

Autor	Ano	Tipo estudo	Casos (n)	Controles (n)	Discordância %	Corionicidade	Resultado Perinatal
Blickstein <i>et al.</i>	1988	P	14	28	15	MC + DC	Sem diferença (RN AIG)
Talbot <i>et al.</i>	1997	R	42	77	20	MC + DC	Sem diferença em gravidade
Hartley <i>et al.</i>	2002	R	826	8764	25	MC + DC	Presença de risco OF, ONN Análise RN AIG – mantém risco
Severinski <i>et al.</i>	2004	R	10	215	20	MC + DC	Análise RN AIG - Sem diferença
Appleton <i>et al.</i>	2007	R	54	176	20	MC + DC	Diferente apenas com RCF
Machado <i>et al.</i>	2009	R	80	222	20	MC, DC	Diferente apenas com RCF
Breathnach <i>et al.</i>	2011	P	416	1510	18	MC, DC	≥18% - MC e DC aumenta morbimortalidade
Harper <i>et al.</i>	2013	R	86	1059	20	MC, DC	Análise RN AIG – Diferença apenas MC continua

							conclusão
Autor	Ano	Tipo estudo	Casos (n)	Controles (n)	Discordância %	Corionicidade	Resultado Perinatal
Khalil <i>et al.</i>	2015	R	16 OF	604	20	MC, DC	Análise grupo OF x não OF $\geq 26,5\%$ houve diferença MC e DC
D'Antonio <i>et al.</i>	2015	R	30 OF	957	25	MC + DC	Predição do ONN com discordância $\geq 25\%$

¹Tipo de estudo: R: retrospectivo; P: prospectivo. ²Corionicidade: MC: monócórionico; DC: dicórionico

³Siglas: RN: recém-nascido; AIG: adequado para idade gestacional; OF: óbito fetal; ONN: óbito neonatal; RCF: restrição de crescimento fetal.

3.2 Restrição de crescimento

A definição de RCF em fetos gemelares é controversa na literatura, mas, tradicionalmente, define-se pela presença de um dos gemelares com PEF menor que o percentil 10 para a idade gestacional. Há quem considere o PEF ou a circunferência abdominal $< p10$ ou $< p5$ associada a 25% de discordância de peso entre os fetos para o diagnóstico de RCF seletiva^{22,23}.

Além disso, a avaliação e o manejo da restrição de crescimento em gêmeos são diversificados na prática clínica.

Gratacós, em 2007⁶², propôs uma classificação para RCF seletiva a partir da avaliação da Dopplervelocimetria da artéria umbilical, em fetos MC:

- Tipo I: Dopplervelocimetria da artéria umbilical tem fluxo diastólico positivo.
- Tipo II: Dopplervelocimetria da artéria umbilical com DZ ou DR.
- Tipo III: Dopplervelocimetria da artéria umbilical apresenta intermitência entre fluxo diastólico positivo, DZ e DR.

A taxa de mortalidade fetal é de, aproximadamente, 4% no tipo I. O tipo II está relacionado com alto risco de óbito intraútero do feto restrito e/ou prematuridade extrema associada a prejuízo do neurodesenvolvimento do feto sobrevivente (risco de óbito intraútero de cada feto é de 29% e o risco de sequela neurológica é maior que 15% quando o nascimento é abaixo de 30 semanas de gestação). O tipo III está associado a uma porcentagem de 10 a 20% de óbito súbito intraútero do feto restrito, imprevisíveis, mesmo nos casos em que os parâmetros ultrassonográficos são estáveis. Em relação ao gemelar sobrevivente no tipo III, a taxa de morbidade neurológica é de 20%^{62,63,64}.

3.3 Discordância e o Doppler da artéria umbilical

A avaliação hemodinâmica da circulação placentária a partir das artérias umbilicais foi descrita, pela primeira vez, em 1977, por Fitzgerald e Drumm⁶⁵. Este exame permitiu verificar o aumento da resistência do fluxo sanguíneo na placenta, evidenciado pela redução da velocidade diastólica nas artérias umbilicais, nos casos de insuficiência placentária. Os resultados descritos como comprometimento extremo da circulação feto-placentária são a ausência (DZ) ou o fluxo reverso (DR) durante a diástole, e relacionam-se com altas taxas de morbidade e mortalidade perinatal⁶⁶⁻⁶⁹.

Muitos estudos expressam a necessidade de maior atenção e vigilância do crescimento em gestações múltiplas com o uso da dopplervelocimetria, principalmente da AU. Segundo alguns autores, o Doppler da AU pode auxiliar na predição e no diagnóstico mais precoce da discordância de crescimento em gestações gemelares⁷⁰⁻⁷².

Ropacka-Lesiak *et al.* (2012)⁷³ avaliaram a aplicabilidade do Doppler na predição de resultados perinatais em gestações gemelares DC complicadas por discordância de crescimento de, pelo menos, 15%. O Doppler anormal da AU está relacionado com menor peso ao nascimento. Além disso, a discordância de valores de IP da AU e da ACM nos pares de gêmeos podem inferir precocemente RCF, secundário à insuficiência placentária do feto menor.

Morin & Lim (2011)⁷⁴ sugeriram que o Doppler de AU foi útil para vigilância de gemelares com complicações envolvendo circulação placentária ou alterações hemodinâmicas fetais. O aumento da vigilância fetal sugerido deve ser considerado principalmente quando há RCF em, pelo menos, um dos fetos ou discordância de peso significativa.

Alguns autores enfatizam a importância da presença de alterações graves do Doppler da AU no resultado perinatal, como DZ ou DR. Hastie *et al.* (1989)³⁶ associaram a presença de DZ/DR persistentes da AU a um pior prognóstico perinatal em um grupo de 89 gestações gemelares. Ezra *et al.* (1999)³⁷ descreveram a relação entre a presença de alterações graves da AU como DZ/DR e o aumento da mortalidade pré-natal em mais de 50%. Pan *et al.* (2012)³⁸ também relacionaram piores resultados perinatais, como aumento da mortalidade, em fetos MC com DZ/DR da AU. Além disso, relacionou a presença isolada de DZ/DR, em comparação com Doppler normal AU, a uma maior incidência de discordância de peso entre os fetos (25% *vs* 2%).

Apesar de a literatura mostrar associação relevante entre alteração grave da dopplervelocimetria da AU (DZ ou DR) e um pior resultado perinatal entre fetos gemelares discordantes, não foi identificado nenhum estudo vinculando o resultado perinatal destes fetos com a dopplervelocimetria da AU com fluxo diastólico presente.

4 Métodos

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento da pesquisa

Estudo retrospectivo do tipo caso-controle realizado no setor de gestação múltipla da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1º de janeiro de 2005 a 31 de dezembro de 2015.

4.2 Ética em pesquisa

O projeto foi aprovado, em 07/04/2016, pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) sob o número CAAE: 53749216.3.0000.0068 e Parecer número: 1.481.616 (Anexo A e B).

Foi solicitada à CAPPesq a dispensa da aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido para as pacientes, por se tratar de estudo retrospectivo de dados de exames realizados na rotina ultrassonográfica do setor de gestação múltipla do HCFMUSP. Entretanto, foi mantida a confidencialidade e a integridade dos dados do prontuário. A identificação das pacientes também foi preservada e os prontuários foram examinados por um grupo limitado de pesquisadores, dentro da instituição, não sendo permitida a reprodução dos documentos do prontuário.

4.3 Casuística

4.3.1 Cálculo do tamanho amostral

Por ser tratar de um estudo retrospectivo, com período de tempo predeterminado de observação do evento, optou-se, primeiramente, por selecionar o número de gestações gemelares com discordância de peso que atendem aos critérios de inclusão no período de interesse e, a partir dessa amostra, selecionar o grupo-controle pareado ao grupo de estudo pela idade gestacional do parto e corionicidade. Como o pareamento foi estabelecido para 2 variáveis, foram determinados 2 controles para cada 1 caso a fim de reduzir o efeito de cada variável. Portanto, foram identificados no período 52 casos de discordância e 104 controles.

4.3.2 Seleção dos casos

No período janeiro de 2005 a dezembro de 2015, foram avaliadas 1.920 gestantes com fetos gemelares no Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP, sendo selecionadas 420 gestantes com discordância de peso maior ou igual a 20%. Foram excluídos gemelares com STFF (n=43), malformação estrutural, dentre eles, fetos arcádicos e gemelaridade imperfeita (n=106), pelo menos, um feto com dopplervelocimetria da AU com DZ ou DR (n=36), parto ocorrido fora do HCFMUSP (n=180) e insuficiência de dados para a pesquisa (n=3). Ao final, 52 gestantes que contemplaram todos os critérios de inclusão foram selecionadas. Para cada caso, foram selecionados dois controles de gestantes de gemelares com discordância de peso menor do que 20% pareada pela idade gestacional do parto menor ou igual a 7 dias e pela corionicidade (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma: Seleção dos casos e controles

4.3.3 Critérios de inclusão

- Gestações gemelares diamnióticas com os fetos vivos em sua primeira avaliação;
- Idade gestacional confiável;
- Ter, no mínimo, uma avaliação ultrassonográfica no Setor de Gestação Múltipla;
- Corionicidade definida;
- Parto ocorrido na Clínica Obstétrica do HCFMUSP com idade gestacional entre 26 a 38 semanas e 6 dias;
- Ausência de malformações ou cromossomopatias em ambos os fetos;

- Ausência de complicações específicas dos monócóricos como STFF, sequência anemia-policitemia e transfusão arterial reversa;
- Ausência de diástole zero ou reversa na avaliação da dopplervelocimetria da artéria umbilical de um ou ambos os fetos.

4.3.4 Grupos específicos selecionados

- Grupo de estudo: Gestações gemelares com discordância de peso entre os fetos maior ou igual a 20%, confirmada com o peso no nascimento;
- Grupo-controle: Gestações gemelares com discordância de peso entre os fetos menor que 20%, confirmada com o peso no nascimento, pareadas ao grupo de estudo pela idade gestacional do parto ≤ 7 dias e pela corionicidade.

4.4 Métodos

4.4.1 Coleta de dados

As gestantes com discordância de peso entre os fetos gemelares foram selecionadas a partir de parâmetros ultrassonográficos coletados do Sistema Informatizado dos Laudos em Obstetrícia (SILOG). A avaliação ultrassonográfica das gestantes foi realizada com os aparelhos de ultrassom das marcas TOSHIBA (modelo Aplio XG), PHILIPS (modelo Envisor) e GE (modelos Voluson 730 e Voluson E8), de propriedade da Clínica Obstétrica. As avaliações foram feitas por via abdominal com transdutores convexos de 3,5 MHz.

Os dados maternos demográficos e obstétricos foram coletados do banco de dados do Programa Informatizado dos Dados da Enfermaria de Obstetrícia.

As informações dos resultados perinatais foram obtidas do livro de parto do Centro Obstétrico do HCFMUSP e do Sistema de Prontuários Digitalizados do Berçário e do Instituto da Criança.

A confirmação anatomopatológica da corionicidade e amnionicidade foi obtida junto ao Programa Informatizado do Laboratório do HCFMUSP (HCMED).

Todos os dados captados foram compilados em planilha Excel.

4.4.2 Avaliação da corionicidade

A corionicidade foi determinada pela USG mais precoce, definida da seguinte forma^{14,15}:

- Monocoriônicas e diamnióticas: contém um saco gestacional e a projeção placentária na base da membrana interâmnica em formato de “T” até 13 semanas e 6 dias;
- Dicoriônicas: dois sacos gestacionais ou presença do sinal do “lâmbda” na projeção placentária da membrana interâmnica ou sexos fetais distintos ou placentas de inserção distintas/separadas.

A corionicidade também foi confirmada e/ou determinada, nos casos sem definição durante o pré-natal, com a avaliação anatomopatológica placentária.

4.4.3 Idade gestacional

Para a datação da gestação, foi considerada a idade gestacional estimada pela data da última menstruação (DUM), quando esta estava de acordo com a biometria do maior feto na primeira USG da gestação. Foi adotada a idade gestacional estimada por meio da ultrassonografia nos seguintes casos^{75,76}:

- DUM incerta/desconhecida;
- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que cinco dias, na avaliação do primeiro trimestre (até oito semanas e seis dias);

- Discrepância entre a idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que sete dias, na avaliação do primeiro trimestre (entre nove a 13 semanas e seis dias);
- Discrepância entre idade gestacional menstrual e a biometria fetal maior que 10 dias, na avaliação do segundo trimestre (entre 14 e 21 semanas e 6 dias).

O parâmetro ultrassonográfico empregado para datar a gestação no primeiro trimestre foi o comprimento cabeça-nádega, obtido em imagem sagital estrita do polo cefálico e tronco fetais em posição neutra⁷⁷. Após o segundo trimestre de gestação, foram utilizados multiparâmetros: diâmetro biparietal (DPB), circunferência cefálica (CC), circunferência abdominal (CA) e comprimento do fêmur (CF)⁷⁸. Por fim, foi considerada a avaliação ultrassonográfica do maior feto para a datação da gestação.

4.4.4 Estimativa do peso fetal

O cálculo do peso estimado fetal foi determinado por múltiplos parâmetros (DBP, CC, CA e CF) de acordo com a fórmula de Hadlock *et al.* (1985)⁷⁸:

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

4.4.5 Discordância de peso

Conforme estudos prévios^{27,28,30,79-85}, foi considerada discordância de 20% conforme estudos prévios calculados pela fórmula:

$$\Delta \text{ Peso} = (\text{peso do maior} - \text{peso do menor}) \times 100 / \text{peso do maior}$$

4.4.6 Restrição de crescimento fetal

O diagnóstico de RCF foi estabelecido por meio da comparação do peso estimado dos fetos considerando a curva de referência pré-natal para gestações gemelares de Liao *et al.* (2012)¹⁷, desenvolvida neste serviço. Foram considerados fetos restritos aqueles que, na última avaliação USG antes do parto, apresentaram PEF menor que o percentil 10 da curva de Liao.

4.4.7 Avaliação do Doppler da artéria umbilical

Os sonogramas provenientes da dopplervelocimetria da artéria umbilical foram obtidos utilizando o *Pulsed-wave Doppler* com os fetos sem movimentação corpórea ou respiratória. Foram coletados a partir da técnica de Acharya *et al.* (2005)⁸⁶, pela qual é insonado um segmento da alça livre da artéria umbilical, de cada gemelar, com ângulo menor que 15°, próximo do zero, consecutivas vezes. O fluxo diastólico da dopplervelocimetria da artéria umbilical foi considerado presente ou positivo conforme demonstrado na Figura 2.

Figura 2 - Imagem ilustrativa de dopplervelocimetria da artéria umbilical com fluxo diastólico positivo.

4.4.8 Variáveis estudadas

Variáveis Maternas

- Idade (anos);
- Número de gestações anteriores (nulíparas);
- Cor (branca; não branca);
- Doenças clínicas prévias à gestação (hipertensão arterial (HAS), diabetes mellitus, distúrbios da tireoide, trombofilia, cardiopatia, nefropatia);
- Tabagismo (sim; não).

Variáveis Ultrassonográficas

- Idade gestacional da última USG antes do parto (semanas);
- Peso estimado dos fetos no último USG antes do parto (gramas);
- RCF (sim; não);
- Discordância de peso entre os fetos;
- Tempo entre a última USG e o parto (dias).

Variáveis Gestacionais

- Intercorrências gestacionais (doença hipertensiva específica da gestação (DHEG); DHEG superajuntada; diabetes gestacional; trabalho de parto prematuro; ruptura prematura de membranas ovulares; descolamento prematuro de placenta);
- Idade gestacional no parto (semanas);
- Tipo de parto (vaginal; cesárea);
- Indicações do parto (eletivo: de acordo com o protocolo obstétrico da instituição: em gestações monócóricas a idade gestacional máxima do parto é de 36 semanas e em gestações dicóricas, a idade gestacional máxima do parto é de 38 semanas gestacionais: trabalho de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, descolamento prematuro de placenta; fetais: sofrimento fetal agudo intraparto, alteração de vitalidade fetal; maternas: DHEG, DHEG superajuntada);

- Uso de corticoide antenatal para maturação pulmonar em gestações menores que 34 semanas de idade gestacional (sim; não).

Variáveis Neonatais

- Sexo (feminino; masculino);
- APGAR < 7 no 5º minuto (sim; não);
- Peso no nascimento de ambos os fetos (gramas);
- Óbito neonatal antes da alta hospitalar (sim; não);
- Tempo de internação (dias);
- Necessidade de permanência em UTI (sim; não);
- Tempo de permanência em UTI (dias);
- Icterícia com necessidade de fototerapia (sim; não);
- Necessidade de ventilação mecânica (sim; não);
- Tempo de ventilação mecânica (dias);
- Hipoglicemia (sim; não);
- Persistência do ducto arterioso (sim; não);
- Enterocolite necrosante (sim; não);
- Hemorragia peri ou intraventricular grau II a IV (sim; não);
- Retinopatia cirúrgica (sim; não);
- Sepses (sim; não);
- Resultado neonatal composto (definido como a ocorrência de qualquer dos seguintes eventos: necessidade de ventilação mecânica, hemorragia peri ou intraventricular, enterocolite necrosante, retinopatia cirúrgica e sepses).

4.5 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram resumidas por meio de média e desvio padrão ou de mediana e valores mínimo e máximo. As variáveis qualitativas são apresentadas por frequências absolutas (n) e porcentagens (%).

Para a comparação de dois grupos em relação às variáveis quantitativas, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney ou o teste T, a depender da

distribuição dos dados e do tamanho da amostra em cada grupo. Com o intuito de avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas, foi considerado o teste Qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado.

Também foi realizado o cálculo das estimativas das razões de chances e seu respectivo intervalo com 95 % de confiança. Em situações em que houve presença de zero na frequência de uma das categorias, foi utilizado o estimador de Peto^{87,88}.

O nível de significância adotado foi 5%.

A análise dos dados foi realizada no *software* IBM SPSS versão 20.

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da população

As características epidemiológicas e gerais da população estudada (Tabela 3) foram similares em ambos os grupos, discordante e concordante, independente da corionicidade.

Não houve diferença entre os grupos discordante e concordante na distribuição das principais doenças prévias à gestação que podem estar relacionadas à insuficiência placentária: HAS (MC: 14,3% *vs* 17,9%, $P=0,999$; DC: 15,8% *vs* 15,8%, $P=0,999$), asma (MC: 0% *vs* 3,6%, $P=0,999$; DC: 5,3% *vs* 1,3%, $P=0,257$), trombofilia ou episódio anterior de tromboembolismo (MC: 0% *vs* 3,6%, $P=0,999$; DC: 5,3% *vs* 1,3%, $P=0,257$), não houve nenhum caso de cardiopatia dentre as gestantes com fetos MC e, nos DC, também não houve diferença entre os grupos (0% *vs* 3,9%, $P=0,550$).

Tabela 3 - Características epidemiológicas e gerais das mulheres com gestações gemelares distribuídas nos grupos concordante e discordante de acordo com a corionicidade - HCFMUSP – 2005 a 2015.

	MONOCORIÔNICO			DICORIÔNICO		
	Concordante (n=28)	Discordante (n=14)	P	Concordante (n=76)	Discordante (n=38)	P
Idade – anos; média $\pm$ DP	28,92 $\pm$ 6,50	28,28 $\pm$ 7,17	0,772*	28,39 $\pm$ 5,79	29,50 $\pm$ 5,97	0,344*
Branca - n (%)	17 (60,7)	8 (57,1)	0,824 #	39 (51,3)	18 (48,6)	0,790#
Nulíparas – n (%)	10 (35,7)	9 (64,3)	0,079 #	25 (32,9)	14 (36,8)	0,675#
Tabagismo – n (%)	3 (10,7)	3 (21,4)	0,383 §	6 (7,9)	7 (18,4)	0,121§
Doenças pré- gestação – n (%)¹	10 (35,7)	2 (14,3)	0,277 §	18 (23,7)	11 (28,9)	0,543#

Legenda 3 - Testes estatísticos: * Teste T de Student; § Teste exato de Fisher; # Teste Qui-Quadrado.

¹ Doenças clínicas prévias à gestação: HAC, DM, distúrbios da tireoide, cardiopatia, trombofilia, evento tromboembólico prévio.

5.2 Caracterização da gestação e do parto

Tanto nas gestações MC quanto DC, com relação às características da gestação e do parto (Tabela 4), não houve diferença entre os dois grupos, discordante e concordante. A presença de intercorrências gestacionais, que podem estar associadas à insuficiência placentária, também não foi diferente entre os grupos discordante e concordante: DHEG ou DHEG superajuntada (Tabela 4).

O uso do corticoide antenatal para maturação pulmonar foi indicado apenas para as gestações com idade gestacional até 33 semanas e 6 dias, em condições de risco de parto iminente, como, por exemplo, trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas ovulares.

Tabela 4 - Características das gestações gemelares e do parto distribuídas nos grupos concordante e discordante de acordo com a corionicidade – HCFMUSP – 2005 a 2015.

	MONOCORIÔNICO			DICORIÔNICO		
	Concordante (n=28)	Discordante (n=14)	P	Concordante (n=76)	Discordante (n=38)	P
Intercorrências gestacionais - N (%)¹	14 (50)	7 (50)	0,999 #	41 (53,9)	17 (44,7)	0,354#
DHEG / DHEG superaj.	3 (10,7)	4 (28,6)	0,284§	14 (18,4)	10 (25,3)	0,491 #
Corticoide antenatal	5/8 (62,5)	0/2 (0)	0,444§	4/8 (50)	3/5 (60)	0,999§
Parto Cesárea – n (%)	20 (71,4)	12 (85,7)	0,451 #	62 (81,6)	36 (94,7)	0,451§
Indicação do Parto; N – (%)²						
Eletiva	11 (39,3)	2 (14,3)		23 (30,3)	14 (36,8)	
Gestacional	38 (50)	17 (44,7)		38 (50)	17 (49,7)	
Vitalidade	1 (3,6)	4 (28,6)	0,057 #	6 (7,9)	4 (10,5)	0,803 #
Materna	9 (11,8)	3 (7,9)		9 (11,8)	4 (7,9)	
IG parto - semanas; média ± DP	35,06 ± 1,51	34,88 ± 1,51	0,691 #	35,84 ± 2,37	35,79 ± 2,25	0,947 #
≤34 Semanas	8 (28,6)	3 (21,4)	0,723 #	10 (13)	4 (10,5)	0,771 #
≤32 Semanas	1 (3,6)	2 (14,3)	0,254 #	6 (7,9)	2 (5,3)	0,771 #
Sexo masculino						
RN Maior	20 (35,7)	12 (42,9)	0,653 #	39 (51,5)	21 (55,3)	0,691#
RN Menor	20 (35,7)	12 (42,9)	0,653 #	35 (46,1)	18 (47,4)	0,894 #

Legenda 4 - Testes estatísticos: * Teste T de Student; § Teste exato de Fisher; # Teste Qui-Quadrado. Siglas e abreviações: RN: recém-nascido; DHEG: doença hipertensiva específica da gestação; DMG: diabetes mellitus gestacional; RPMO: rotura prematura de membranas ovulares; DPP: descolamento prematuro de placenta; TPP: trabalho de parto prematuro; Superaj.: superajuntada; SFA: sofrimento fetal agudo intraparto; IG: idade gestacional.

¹ Intercorrências gestacionais: DHEG, DHEG superaj., DMG, TPP, RPMO, DPP. ² Indicação do Parto: Eletivo: protocolo obstétrico da instituição; Gestacional: TPP, RPMO; Vitalidade: alteração de perfil biofísico fetal, sofrimento fetal intraparto; Causas maternas: DHEG, DHEG superaj., DPP.

5.3 Caracterização das variáveis ultrassonográficas

Os dados obtidos sobre as características ultrassonográficas antenatais foram descritos na Tabela 5. Dentre os MC, no grupo discordante verificou-se menor intervalo entre a última USG e o nascimento, menor peso estimado e maior frequência de restrição de crescimento do feto menor em comparação ao grupo concordante. Já dentre os DC, no grupo discordante constatou-se menor o peso estimado do feto menor, maior grau de discordância e maior frequência de restrição de crescimento do feto menor em comparação ao grupo concordante. Não houve nenhum caso de óbito intrauterino na população estudada. A diferença em relação ao grau de discordância é um resultado previsto, pois este é o parâmetro que define cada grupo.

Tabela 5 - Características ultrassonográficas das gestações gemelares nos grupos concordante e discordante de acordo com a corionicidade – HCFMUSP – 2005 a 2015.

	MONOCORIÔNICO			DICORIÔNICO		
	Concordante (n=28)	Discordante (n=14)	P	Concordante (n=76)	Discordante (n=38)	P
IG último USG – semanas; média ± DP	34,06 ± 1,62	34,21 ± 1,63	0,777 *	34,55 ± 2,49	34,80 ± 2,31	0,600*
Intervalo último USG - parto – dias; média ± DP	8,96 ± 5,89	4,64 ± 3,31	0,015*	8,45 ± 4,98	6,55 ± 6,31	0,084*
PEF gramas; média ± DP						
Feto Maior	2178,57 ± 443,50	2177,36 ± 485,76	0,994*	2343,09 ± 523,65	2532,82 ± 539,27	0,074*
Feto Menor	2020,39 ± 414,40	1571,00 ± 381,09	0,002*	2153,99 ± 473,24	1766,76 ± 449,50	<0,001*
Discordância; média ± DP (%)	7,13 ± 4,31	27,96 ± 6,01	<0,001*	7,82 ± 5,36	30,45 ± 8,18	<0,001*
RCF - N (%)						
Feto Maior	1 (3,6)	2 (14,3)	0,254§	3 (3,9)	1 (2,6)	0,999#
Feto Menor	3 (10,7)	10 (71,4)	<0,001§	8 (10,5)	21 (55,3)	<0,001#

Legenda 5 - Testes estatísticos: * Teste T de Student; § Teste exato de Fisher; # Teste Qui-Quadrado. Siglas e abreviações: USG: ultrassom; PEF: peso estimado fetal; RCF: restrição de crescimento fetal.

5.4 Resultados perinatais

A comparação dos resultados perinatais entre os grupos discordante e concordante, tanto dos MC quanto dos DC, está demonstrada nas Tabelas 6 e 7, respectivamente. Nenhum recém-nascido apresentou índice de APGAR menor do que 7 no quinto minuto de vida. Nos MC, os recém-nascidos menores do grupo discordante apresentaram maior tempo de internação, maior frequência de icterícia e septicemia em comparação ao grupo concordante. Os menores recém-nascidos DC do grupo discordante também apresentaram maior frequência de icterícia, hipoglicemia, enterocolite necrosante e septicemia em comparação ao grupo concordante. O recém-nascido maior DC discordante apresentou maior frequência de icterícia em comparação ao grupo concordante.

Tabela 6 - Comparação dos resultados neonatais entre os grupos concordantes e discordantes dos recém-nascidos maiores e menores monocoriônicos – HCFMUSP – 2005 a 2015.

MONOCORIÔNICO						
	RN	Concordante (n = 28)	Discordante (n = 14)	P	RC	IC 95%
Peso no nascimento – gramas; média ± DP	MA	2180,00 ± 396,74	2161,43 ± 497,71	0,896	-	-
	ME	2025,54 ± 391,96	1515,00 ± 3455,29	<0,001	-	-
T. internação – dias; média ± DP	MA	12,04 ± 11,87	14,36 ± 14,86	0,586*	-	-
	ME	10,68 ± 11,64	30,64 ± 20,19	<0,001*	-	-
UTI – N (%)	MA	8 (28,6)	5 (35,7)	0,729 [#]	1,39	0,35 – 5,45
	ME	7 (25)	5 (35,7)	0,491 [#]	1,67	0,42 – 6,68
T. UTI – dias; mediana (mín - máx)	MA	11 (1-33)	10 (1-21)	0,999 [∞]	-	-
	ME	8 (1-16)	20 (6-47)	0,106 [∞]	-	-
VM – N (%)	MA	2 (7,1)	1 (7,1)	0,999 [§]	1,00	0,08 – 12,07
	ME	1 (3,6)	2 (14,3)	0,254 [§]	4,50	0,37 – 54,54
T. VM – dias; mediana (mín - máx)	MA	4,5 (2-7)	3	0,999 [∞]	-	-
	ME	1	26	0,999 [∞]	-	-

continua

conclusão

MONOCORIÔNICO						
	RN	Concordante (n = 28)	Discordante (n = 14)	P	RC	IC 95%
HPIV - N (%)	MA	2 (7,1)	3 (21,4)	0,313 [#]	3,54	0,52 – 24,26
	ME	2 (7,1)	4 (28,6)	0,155 [#]	5,20	0,82 – 32,99
EN - N (%)	MA	0 (0)	0 (0)	-	-	-
	ME	0 (0)	1 (7,1)	0,333 [§]	20,08	0,31 – 1284,07
Icterícia - N (%)	MA	12 (42,9)	9 (64,3)	0,190 [#]	2,40	0,64 – 9,03
	ME	8 (28,6)	11 (78,6)	0,003 [§]	9,17	2,01 – 41,80
RP - N (%)	MA	0	0	-	-	-
	ME	1 (3,6)	0	0,999 [§]	0,22	0,00 – 14,26
Hipoglicemia – N (%)	MA	3 (10,7)	1 (7,1)	0,990 [#]	0,64	0,06 – 6,79
	ME	3 (10,7)	5 (35,7)	0,092 [#]	4,63	0,91 – 23,43
DA – N (%)	MA	1 (3,6)	2 (14,3)	0,254 [§]	4,50	0,37 – 54,54
	ME	3 (10,7)	1 (7,1)	0,999 [§]	0,64	0,06 – 6,79
Sepse - N (%)	MA	3 (10,7)	2 (14,3)	0,999 [§]	1,39	0,20 – 9,45
	ME	0 (0)	3 (21,4)	0,032 [§]	23,42	2,00 – 274,55
ONN – N (%)	MA	0	0	-	-	-
	ME	0	0	-	-	-
Result. NN composto	MA	4 (14,3)	4 (28,6)	0,406 [§]	2,40	0,50 – 11,54
	ME	3 (10,7)	5 (35,7)	0,092 [§]	4,63	0,91 – 23,43

Legenda 6 - Testes estatísticos: * Teste T de Student; § Teste exato de Fisher; # Teste Qui-Quadrado; ∞ Teste de Mann-Whitney; RC: Razão de chance; IC: intervalo de confiança.

Siglas e abreviações: RN: recém-nascido; MA: feto maior; ME: feto menor; T.: tempo; VM: ventilação mecânica; HPIV: hemorragia peri/intraventricular; EN: enterocolite necrosante; RP: retinopatia cirúrgica da prematuridade; DA: persistência do ducto arterioso; ONN: óbito neonatal até a alta hospitalar; Result. NN composto: resultado neonatal composto.

Tabela 7 - Comparação dos resultados neonatais entre os grupos concordantes e discordantes dos recém-nascidos maiores e menores dicoriônicos – HCFMUSP – 2005 a 2015.

DICORIÔNICO						
	RN	Concordante (n = 76)	Discordante (n = 38)	P	RC	IC 95%
Peso no nascimento – gramas; média ± DP	MA	2484,21 ± 519,17	2614,45 ± 540,29	0,215*	-	-
	ME	2273,79 ± 476,10	1837,50 ± 467,74	<0,001*	-	-
T. internação – dias; média ± DP	MA	8,07 ± 8,93	8,18 ± 9,00	0,959*	-	-
	ME	8,42 ± 9,20	14,45 ± 20,20	0,087*	-	-
UTI – N (%)	MA	17 (22,4)	9 (23,7)	0,875 [#]	1,08	0,43 – 2,71
	ME	16 (21,1)	12 (31,6)	0,218 [#]	1,73	0,72 – 4,17
T. UTI – dias; mediana (mín - máx)	MA	7,00 (1-27)	12,00 (4-34)	0,120 [∞]	-	-
	ME	6,50 (2-26)	6,50 (1-106)	0,732 [∞]	-	-
VM – N (%)	MA	6 (7,9)	4 (10,5)	0,729 [§]	1,37	0,36 – 5,19
	ME	4 (5,3)	2 (5,3)	0,999 [§]	1,00	0,17 – 5,72

continua

						conclusão
DICORIÔNICO						
	RN	Concordante (n = 76)	Discordante (n = 38)	P	RC	IC 95%
T. VM – dias; mediana (mín - máx)	MA	3,5 (1-23)	5,50 (4-12)	0,762 [∞]	-	-
	ME	3,5 (2-17)	2	0,267 [∞]	-	-
HPIV - N (%)	MA	4 (5,3)	1 (2,6)	0,663 [§]	0,49	0,05 – 4,51
	ME	2 (2,6)	1 (2,6)	0,999 [§]	1,00	0,09 – 11,39
EN - N (%)	MA	0 (0)	0 (0)	-	-	-
	ME	0 (0)	2 (5,3)	0,044 [#]	20,63	1,07 – 395,39
Icterícia - N (%)	MA	20 (26,3)	20 (52,6)	0,006 [#]	3,11	1,38 – 7,04
	ME	22 (28,9)	22 (57,9)	0,003 [#]	3,38	1,50 – 7,61
RP - N (%)	MA	0 (0)	0 (0)	-	-	-
	ME	0 (0)	0 (0)	-	-	-
Hipoglicemia – N (%)	MA	3 (3,9)	4 (10,5)	0,219 [§]	2,86	0,61 – 13,50
	ME	3 (3,9)	6 (15,8)	0,033 [#]	4,56	1,07 – 19,39
DA – N (%)	MA	4 (5,3)	3 (7,9)	0,684 [§]	1,54	0,33 – 7,27
	ME	2 (2,6)	1 (2,7)	0,999 [§]	1,00	0,09 – 11,39
Sepse - N (%)	MA	2 (2,6)	3 (7,9)	0,331 [§]	3,17	0,51 – 19,85
	ME	1 (1,3)	4 (10,5)	0,042 [§]	8,82	0,95 – 81,93
ONN – N (%)	MA	2 (2,2)	1 (2,6)	0,999 [#]	1,00	0,09 – 11,39
	ME	2 (2,6)	1 (2,6)	0,999 [#]	1,00	0,09 – 11,39
Result. NN composto	MA	5 (6,6)	3 (7,9)	0,999 [§]	1,22	0,27 – 5,39
	ME	3 (3,9)	4 (10,5)	0,219 [§]	2,86	0,61 – 13,50

Legenda 7 - Testes estatísticos: * Teste T de Student; § Teste exato de Fisher; # Teste Qui-Quadrado; ∞ Teste de Mann-Whitney; RC: Razão de chance; IC: intervalo de confiança.

Síglas e abreviações: RN: recém-nascido; MA: feto maior; ME: feto menor; T.: tempo; VM: ventilação mecânica; HPIV: hemorragia peri/intraventricular; EN: enterocolite necrosante; RP: retinopatia cirúrgica da prematuridade; DA: persistência do ducto arterioso; ONN: óbito neonatal até a alta hospitalar; Result. NN composto: resultado neonatal composto.

5.5 Resultados perinatais dos fetos menores de acordo com a presença da restrição de crescimento

Devido a somente sete fetos maiores apresentarem restrição de crescimento, sendo quatro fetos MC e três fetos DC, a comparação dos resultados perinatais entre os grupos discordante e concordante estratificado pela restrição de crescimento fetal foi feita apenas para os fetos menores, detalhada nas Tabelas 8 e 9. Dentre os fetos menores, 42 apresentaram RCF, 29 MC e 13 DC.

Dentre os fetos menores MC, não houve diferença em nenhum parâmetro neonatal na comparação entre os grupos discordante e concordante de acordo com a presença ou ausência da RCF. Já dentre os fetos menores DC, no subgrupo sem RCF, os discordantes apresentaram menor peso ao nascimento comparado aos concordantes.

Ainda, o tempo de permanência na UTI foi maior dentre os concordantes em comparação aos discordantes, no subgrupo sem RCF.

Tabela 8 - Comparação dos resultados neonatais dos fetos menores monocoriônicos entre os grupos discordante e concordante estratificados pela presença e ausência da restrição de crescimento – HCFMUSP – 2005 a 2015.

FETO MENOR MONOCORIÔNICO						
	Ausência de RCF (n=29)			Presença de RCF (n=13)		
	Concordante (n=25)	Discordante (n=4)	P	Concordante (n=3)	Discordante (n=10)	P
IG parto – semanas; média ± DP	35,36 ± 1,32	35,07 ± 0,85	0,374 [∞]	32,76 ± 0,87	34,81 ± 1,74	0,161 [∞]
Peso ao nascimento – gramas; média ± DP	2118,68 ± 284,50	1850 ± 296,08	0,082 [∞]	1249,33 ± 301,06	1381,00 ± 270,49	0,573 [∞]
T. internação – dias; média ± DP	8,20 ± 8,94	15,75 ± 10,34	0,227 [∞]	31,33 ± 12,34	36,60 ± 20,37	0,999 [∞]
UTI – N (%)	4 (16)	0 (0)	0,999 §	3 (100)	5 (50)	0,231 §
T. UTI – dias; mediana (mín - máx)	9,50 (7-16)	-	-	2,00 (1-16)	20,00 (6-47)	0,143 [∞]
VM – N (%)	1 (4)	0 (0)	0,999 §	0 (0)	2 (20)	0,999 §
HPIV - N (%)	1 (4)	0 (0)	0,999 §	1 (33,1)	4 (40)	0,999 §
Hipoglicemia – N (%)	0 (0)	1 (25)	0,138 §	3 (100)	4 (40)	0,192 §
DA (%)	2 (8)	0 (0)	0,999 §	1 (33,3)	1 (10)	0,423 §
EN - N (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	1 (10)	0,999 §
Icterícia - N (%)	6 (24)	2 (50)	0,300 §	2 (66,7)	9 (90)	0,423 §
RP - N (%)	1 (4)	0 (0)	0,999 §	0 (0)	0 (0)	-
Sepse - N (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	3 (30)	0,528 §
Result NN composto	2 (8)	0 (0)	0,999 §	1 (33,3)	5 (50)	0,999 §

Legenda 8 - Testes estatísticos: * Teste T de Student; § Teste exato de Fisher; # Teste Qui-Quadrado; [∞] Teste de Mann-Whitney.

Siglas e abreviações: T.: tempo; VM: ventilação mecânica; HPIV: hemorragia peri/intraventricular; EN: enterocolite necrosante; RP: retinopatia cirúrgica da prematuridade; DA: persistência do ducto arterioso; ONN: óbito neonatal até a alta hospitalar; Result. NN composto: resultado neonatal composto.

Tabela 9 - Comparação dos resultados neonatais dos fetos menores dicoriônicos entre os grupos discordante e concordante estratificados pela presença e ausência da restrição de crescimento – HCFMUSP – 2005 a 2015.

FETO MENOR DICORIÔNICO						
	Ausência de RCF (n=85)		P	Presença de RCF (n=29)		P
	Concordante (n=68)	Discordante (n=17)		Concordante (n=8)	Discordante (n=21)	
IG parto – semanas; média ± DP	35,94 ± 2,13	36,77 ± 1,03	0,166 [∞]	34,83 ± 3,97	35,01 ± 2,65	0,649 [∞]
Peso ao nascimento – gramas; média ± DP	2339,68 ± 434,41	2167,35 ± 237,13	0,026 [∞]	1713,75 ± 470,89	1570,48 ± 438,65	0,279 [∞]
T. internação – dias; média ± DP	7,97 ± 9,16	6,18 ± 4,11	0,610 [∞]	12,25 ± 9,23	21,14 ± 25,23	0,518 [∞]
UTI – N (%)	12 (17,6)	2 (11,8)	0,726 §	4 (50)	10 (47,6)	0,999 §
T. UTI – dias; mediana (mín - máx)	8 (3-36)	2 (1-3)	0,022 [∞]	2 (2-4)	10 (1-36)	0,545 [∞]
VM – N (%)	3 (4,4)	0 (0)	0,999 §	1 (12,5)	2 (9,5)	0,999 §
HPIV - N (%)	1 (1,5)	0 (0)	0,999 §	1 (12,5)	1 (4,8)	0,483 §
Hipoglicemia – N (%)	3 (4,4)	1 (5,9)	0,999 §	0 (0)	5 (23,8)	0,283 §
DA (%)	2 (2,9)	0 (0)	0,999 §	0 (0)	1 (5)	0,999 §
EN - N (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	2 (9,5)	0,999 §
Icterícia - N (%)	19 (27,9)	9 (52,9)	0,056 #	3 (37,5)	13 (61,9)	0,406 §
RP - N (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Sepse - N (%)	1 (1,5)	0 (0)	0,999 §	0 (0)	0 (0)	0,552 §
Result. NN composto	2 (2,9)	0 (0)	0,999 §	1 (12,5)	4 (19)	0,999 §

Legenda 9 - Testes estatísticos: * Teste T de Student; § Teste exato de Fisher; # Teste Qui-Quadrado; [∞] Teste de Mann-Whitney; Siglas e abreviações: T.: tempo; VM: ventilação mecânica; HPIV: hemorragia peri/intraventricular; EN: enterocolite necrosante; RP: retinopatia cirúrgica da prematuridade; DA: persistência do ducto arterioso; ONN: óbito neonatal até a alta hospitalar; Result. NN composto: resultado neonatal composto.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A discordância de peso entre os fetos, em diversos graus, está invariavelmente presente em todas as gestações gemelares. Essa medida tem se mostrado como fator preditor independente para mortalidade perinatal em diversas publicações nas últimas duas décadas^{24,28,40}. Além da mortalidade, a discordância também foi associada a resultados neonatais adversos, como a prematuridade, distúrbios respiratórios e admissão em unidade de terapia intensiva^{25,34,47,56,85,89-91}.

Apesar de essas associações terem sido reproduzidas por publicações subsequentes, muitas críticas e contestações são pertinentes, principalmente por se tratarem de estudos com populações de características heterogêneas em questão de gravidade, incluindo fatores confundidores, como a desconsideração da corionicidade nas comparações^{29,31-34}, a análise conjunta dos fetos maior e menor^{25,27,29-35}, a presença da restrição de crescimento fetal^{23,32,34,35} e de alterações do Doppler da AU^{23,25,32,34,35}.

Em razão disso, este estudo foi elaborado com o propósito de minimizar tais fatores de influência, a fim de compreender o papel individual da discordância de crescimento nos resultados perinatais. Logo, foram feitas análises distintas por corionicidade e separadas por feto s e recém-nascidos maiores e menores. Além disso, análises secundárias dos fetos sem RCF foram feitas para eliminar o efeito da restrição.

Dos resultados obtidos, vale ressaltar que toda a morbidade perinatal encontrada foi atribuída apenas ao feto menor discordante, independente da corionicidade. Ele apresentou maior frequência de morbidade perinatal, provável consequência da sua menor média de peso ao nascimento. Hartley *et al.* (2002)³⁴ têm a única publicação sobre discordância de crescimento que divide as análises em feto maior e menor, e também demonstra maior mortalidade associada ao feto menor discordante.

Tal qual a publicação de Hartley *et al.*³⁴, o feto maior do grupo discordante tem características gerais, como o peso ao nascimento e as raras frequências de morbidade perinatal, semelhantes aos fetos maior e menor do grupo-controle, concordantes.

O estudo das morbidades neonatais mostrou, dentre os fetos menores MC, maior frequência de icterícia e sepse, além de um maior tempo de internação hospitalar no grupo discordante em comparação aos concordantes. Nos fetos menores DC, houve também uma frequência maior de resultados adversos como sepse, hipoglicemia e enterocolite necrosante dentre os discordantes em comparação aos concordantes. Houve maior frequência de icterícia nos fetos maior e menor discordante em relação aos concordantes. Apesar de não ter analisado separadamente por corionicidade nem por feto maior e menor, Talbot *et al.* (1997)³² apresentam resultados semelhantes, com maior frequência de icterícia e maior tempo de internação dentre os gemelares discordantes.

Conforme estudos prévios^{28,30,34}, nossa casuística revelou significativa proporção de fetos menores discordantes com RCF, 71,4% nos MC e 55,3% nos DC. À vista disso, aventamos a hipótese de que a RCF poderia confundir e piorar os resultados perinatais.

Assim, de acordo com a corionicidade, foram feitas comparações apenas dos fetos menores, entre discordantes e concordantes, sem RCF e a mesma análise dos fetos menores, discordantes e concordantes, ambos com RCF. Esta análise secundária, com a nova divisão dos grupos, reduziu demasiadamente nossa amostra, posto que houve menor proporção de fetos menores sem restrição de crescimento.

Apesar disso, no subgrupo sem RCF, em concordância com Severinski *et al.* (2004)³³, observamos que as frequências de complicações neonatais nos recém-nascidos menores discordantes são muito semelhantes aos menores concordantes, tanto nos MC quanto DC. Os achados nos fetos DC também foram semelhantes aos de Harper *et al.* (2013)²⁷, que também não apresentam diferença na comparação entre os fetos DC discordantes e concordantes de peso AIG. Já nos MC, obtivemos resultados dispares em relação aos de Harper *et al.*²⁷, os quais observam maior frequência de morbidades nos MC discordantes. Essa diferença pode estar associada ao menor número de casos em nossa amostra.

A análise no subgrupo com restrição de crescimento, também de pequeno poder devido ao número diminuto de indivíduos em cada grupo, mostrou frequências semelhantes entre os dois grupos, discordante e concordante.

Após minimizar o efeito da restrição de crescimento, praticamente nenhum parâmetro teve diferença estatística, independente da corionicidade. Appleton *et al.* (2007)²⁹ e Machado *et al.* (2009)³⁰ também demonstram que um dos fatores de piora do prognóstico associado à discordância é a RCF. Ambos concluem que a discordância isolada não está relacionada a resultado neonatal adverso, apenas quando há associação da RCF.

Diante disso, e em concordância com as publicações citadas^{29,30}, julgamos que a alta probabilidade da morbidade perinatal do feto menor está estritamente associada à presença da RCF e não apenas à discordância de crescimento de forma isolada, porém, para reiterar tal afirmação, precisaríamos ter um número maior de gestantes em cada grupo para uma análise estatística de maior poder.

Conforme esses achados, a presença da RCF nos estudos sobre discordância de crescimento pode ter grande impacto nos resultados. Khalil *et al.* (2015)²⁸ propõem a discordância como fator preditor independente de óbito perinatal, contudo, em sua casuística, 82,4% dos fetos discordantes que foram a óbito tinham RCF, dos quais, 41,2% tinham DZ ou DR no estudo do Doppler da AU, o que configura casos com graves complicações e de grande impacto no resultado perinatal, não apenas a presença da discordância de peso.

A alteração do Doppler da AU, da mesma forma que a RCF, tem grande impacto nos resultados perinatais, com aumento expressivo do risco de óbito intraútero ou após o nascimento, principalmente quando o fluxo diastólico está ausente ou reverso. Rustico *et al.*, 2016⁹², mencionam uma taxa de 10% de óbito do menor feto nos casos de RCF do tipo II e 15,4% de óbito do menor feto nos casos de RCF do tipo III da classificação de Gratacós⁶². Ou seja, a presença de DZ ou DR no Doppler da AU detém piores resultados perinatais³⁶⁻³⁸, fator que pode ter influenciado os resultados de publicações anteriores sobre discordância de crescimento que não consideraram essa variável em suas análises.

As características da população, da gestação e do parto dos dois grupos, discordantes e concordantes, independente da corionicidade, são semelhantes e comparáveis. Observa-se, no entanto, no grupo discordante, tanto nos MC quanto DC, uma frequência maior de nulíparas, tabagistas e gestantes com DHEG. São possíveis

fatores de risco durante o pré-natal para o aparecimento da RCF, assim como nas gestações únicas^{93,94}.

Independentemente da corionicidade, a frequência do parto cesárea também foi maior no grupo discordante em comparação ao concordante. Isso ocorre devido à maior probabilidade de o grupo discordante ter contraindicação ao parto vaginal, uma vez que o feto menor discordante, em posição mais insinuada na pelve materna em comparação ao feto maior, inviabiliza o parto vaginal.

Com relação às variáveis ultrassonográficas estudadas, constatou-se menor média de intervalo de tempo entre a última USG realizada pela gestante e o parto no grupo discordante MC. Isso se justifica pelo fato do protocolo de seguimento de USG das gestações MC no setor de gemelar do HCFMUSP são quinzenais e, das DC, o seguimento é mensal. Quando há associação de RCF de um dos fetos, este seguimento é ainda abreviado e, na casuística estudada, dentre os MC há maior frequência de fetos menores com RCF em comparação aos DC, 71,4% e 55,3%, respectivamente.

6.1 Limitações do estudo

É um estudo retrospectivo, desenvolvido em centro único de pesquisa, associado a uma rara prevalência do evento estudado, o que resultou em um tamanho amostral pequeno, insuficiente para compor análises estatísticas mais aprofundadas, principalmente após separação dos grupos segundo a restrição de crescimento, o que se traduz em baixo poder de comparação.

Baseada em uma variável relevante do estudo, a ocorrência de sepse, o cálculo do poder de comparação entre os grupos foi de 65% para os MC e 54% para os DC. A análise desta mesma variável para obtermos um poder de 80% resultaria em um aumento da amostra em 57 casos para MC e 196 casos para os DC. Fundamentada na frequência da discordância em nosso estudo, aumentaria nosso tempo de coleta dos dados em, aproximadamente, 8 anos.

A sugestão é o desenvolvimento de estudos prospectivos multicêntricos para melhor avaliação das conclusões propostas.

6.2 Implicações na prática clínica

A partir desse estudo, é possível propor com maior segurança o seguimento ultrassonográfico e de vitalidade das gestações gemelares com discordância de crescimento e Doppler da AU com fluxo diastólico presente.

A discordância de crescimento de forma isolada não justifica a alta vigilância antenatal de vitalidade ou antecipação do parto enquanto há fluxo diastólico presente na AU e pesos adequados. Há necessidade de seguimento mais rigoroso apenas quando há associação da RCF de, pelo menos, um dos fetos ou alteração do fluxo diastólico da AU, com DZ ou DR.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

O presente estudo em gestações com fetos apresentando discordância de peso e fluxo diastólico positivo em artérias umbilicais concluiu que:

- Os fetos menores discordantes apresentam maior morbidade perinatal em comparação aos fetos menores concordantes, independentemente da corionicidade;
- Os fetos maiores discordantes não apresentam diferença na morbidade perinatal em relação aos fetos maiores concordantes, independentemente da corionicidade;
- Possivelmente, a morbidade perinatal dos fetos menores discordantes é atribuída à presença da restrição de crescimento e não à discordância em si.

8 Anexos

8 ANEXOS

8.1 Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria do HCFMUSP.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA	
Título da Pesquisa: Desfecho Perinatal de Gemelares com Discordância de Peso e Dopplervelocimetria da Artéria Umbilical Normal	
Pesquisador: Maria de Lourdes Brizot	
Área Temática:	
Versão: 1	
CAAE: 53749216.3.0000.0068	
Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP	
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio	
DADOS DO PARECER	
Número do Parecer: 1.481.616	
Apresentação do Projeto:	
Estudo retrospectivo tipo caso-controle pareado. Serão analisados dados selecionados nos prontuários de pacientes com gestação gemelar com discordância de peso entre os fetos maior ou igual a 20% e que tiveram o parto na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, no período entre Janeiro de 2005 e Junho de 2015.	
Objetivo da Pesquisa:	
Objetivo Primário: Avaliar a morbimortalidade fetal e neonatal nas gestações gemelares com crescimento discordante ($\geq 20\%$) e com valor da dopplervelocimetria da artéria umbilical dentro da normalidade ou com aumento do índice de pulsatilidade (excluídos os casos com diástole zero ou reversa). Objetivo Secundário: Na amostra de gestações gemelares com discordância de peso ($\geq 20\%$), comparar o papel de outros fatores de risco perinatal, isolados ou associados, a saber: a. corionicidade, b. restrição de crescimento dos gemelares e c. dopplervelocimetria de fluxo na artéria umbilical.	
Avaliação dos Riscos e Benefícios:	
Não há riscos, visto tratar-se de estudo retrospectivo.	
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:	
Considerando o aumento das gestações gemelares em virtude do avanço das técnicas de	
Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar	
Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-010
UF: SP	Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585
E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br	

8.2 Anexo B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria do HCFMUSP.

Continuação do Parecer: 1.481.616

Outros	APROVA_CEP_DOG_17_02_16.pdf	09:50:45	Brizot	Aceito
Outros	ANUENCIA.pdf	26/02/2016 09:49:47	Maria de Lourdes Brizot	Aceito
Outros	CAPPESQ_17_02_16.pdf	26/02/2016 09:46:26	Maria de Lourdes Brizot	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Abril de 2016

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

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

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Blickstein I. Definition of Multiple Pregnancy. In *Blickstein, Keith LG. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome*. 2nd ed. Andover. Thomson Publishing Services. 2005. p. 85-6.
2. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, Wilson EC. Births: Final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep*. 2011;60:1-70.
3. Ministério da Saúde. *Sistema de informações sobre nascidos vivos*. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>, acessado em 16 de janeiro de 2017.
4. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):305.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Multiple gestation: complicated twin, triplet and higher order multifetal pregnancy. *ACOG practice bulletin no. 56*. Washington, DC: The College. 2009 (reafirmado 2004).
6. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lindmark G. Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol*. 2000;95:899-904.
7. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M *et al*. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(4):938-42.
8. Senat MV, Ancel PY, Bouvier-Colle MH, Bréart G. How does multiple pregnancy affect maternal mortality and morbidity? *Clin Obstet Gynecol*. 1998;41(1):78-83.
9. Carroll SG, Tyfield L, Reeve L, Porter H, Soothill P, Kyle PM. Is zygosity or chorionicity the main determinant of fetal outcome in twin pregnancies? *Am J Obstet Gynecol*. 2005;757-61.
10. 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.

11. Lee YM, Wylie BJ, Simpson LL, D'Alton ME. Twin chorionicity and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2008;111:301-8.
12. Addario V, Rossi C. Diagnosis of chorionicity: The role of ultrasound. *Diagn Prenat.* 2014;25(2):58-64.
13. 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):682-5.
14. D'Antonio F, Bhide A. Early pregnancy assessment in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol.* 2014;28:201-14.
15. Blumenfeld YJ, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, Sciscione A, Peaceman AM *et al.* Accuracy of sonographic chorionicity classification in twin gestations. *J Ultrasound Med.* 2014;33(12):2187-92.
16. Alexander GR, Michael K, Martin J, Papiernick E. What are fetal growth patterns of singletons, twins and triples in United States? *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41:115-25.
17. Liao AW, Brizot ML, Kang HJ, Assunção RA, Zugaib M. Longitudinal reference ranges for fetal ultrasound biometry in twin pregnancies. *Clinics.* 2012;67(5):451-5.
18. Araujo Junior E, Ruano R, Javadian P, Martins WP, Elito Junior J, Pires CR, *et al.* Reference charts for fetal biometric parameters parametric in twin pregnancies according to chorionicity. *Prenat Diagn.* 2014;34:382-8.
19. Muhlhausler BS, Hancock SN, Bloomfield FH, Harding R. Are twins growth restricted? *Pediatr Res.* 2011;70(2):117-22.
20. Lewi L, Devlieger R, De Catte L, Deprest J. Growth discordance. *Best Pract Res Clin Obstetr Gynaecol.* 2014;28:295-303.
21. Kent EM, Breathnach FM, Gillan JE, McAuliffe FM, Geary MP, Daly S, *et al.* Placental cord insertion and birthweight discordance in twin pregnancies: results of the national prospective ESPRiT Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):376.e1-7.
22. 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 discordance growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:511.e1-7.

23. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, *et al.* ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultras Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247-63.
24. Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):10-20.
25. Breathnach FM, McAuliffe FM, Geary M, Daly S, Higgins JR, Dornan J, *et al.* Definition of intertwin birth weight discordance. Perinatal Ireland Research Consortium. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):94-103.
26. Frezza S, Gallini F, Puopolo M, Carolis MP, D'Andrea V, Guidone PI, *et al.* Is Growth-Discordance in Twins a Substantial Risk Factor in Adverse Neonatal Outcomes? *Twin Res Human Gen.* 2011;14:463-7.
27. Harper LM, Weis MA, Odibo AO, Roehl KA, Macones GA, Cahill AG. Significance of growth discordance in appropriately grown twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208:393.e1-5.
28. Khalil A, Khan N, Bowe S, Familiari A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Discordance in fetal biometry and Doppler are independent predictors of the risk of perinatal loss in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(2):222.e1-10.
29. Appleton C, Pinto L, Centeno M, Clode N, Cardoso C, Graça LM. Near term twin pregnancy: clinical relevance of weight discordance at birth. *J. Perinat. Med.* 2007;35:62-6.
30. Machado RCA, Brizot ML, Liao AW, Krebs VLJ, Zugaib M. Early neonatal morbidity and mortality in growth-discordant twins. *Acta Obstetr Gynecol.* 2009;88:167-71.
31. Blickstein I, Shoham-Shwartz Z, Lancet M. Growth discordance in appropriate for gestational age, term twins. *Obstetrics & Gynecology.* 1988;72(4):582-4.
32. Talbot GT, Goldstein RF, Nesbitt T, Johnson JL, Kay HH. Is size discordance an indication for delivery on preterm twins? *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(5):1050-4.
33. Severinski NS, Mamula O, Petrovic O. Neonatal outcome in discordant eutrophic twins: Twin growth. *Int Gynaecol Obstet.* 2004;86(1):16-21.
34. Hartley RS, Hitti J, Emanuel I. Size-discordant twin pairs have higher perinatal mortality rates than nondiscordant pairs. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1173-8.

35. D'Antonio F, Khalil A, Morlando M, Thilaganathan B. Accuracy of predicting fetal loss in twin pregnancies using gestational age-dependent weight discordance cut-offs: analysis of the STORK Multiple Pregnancy Cohort. *Fetal Diagn Ther.* 2015; 38(1):22-8.
36. Hastie SJ, Danskin F, Neilson JP, Whittle MJ. Prediction of the small for gestational age twin fetus by Doppler umbilical artery waveform analysis. *Obstet Gynecol.* 1989;74(5):730-3.
37. Ezra Y, Jones J, Farine D. Umbilical artery waveforms in triplet and quadruplet pregnancies. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(4):239-43.
38. Pan M, Chen M, Leung TY, Sahota DS, Ting YH, Lau TK. Outcome of monochorionic twin pregnancies with abnormal umbilical artery Doppler between 16 and 20 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(3):277-80.
39. D'Antonio F, Khalil A, Pagani G, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(2):138-46.
40. D'Antonio F, Khalil A, Mantovani E, Thilaganathan B. Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Human Reproduction.* 2013;28(10):2621-7.
41. Johansen ML, Oldenburg A, Rosthøj S, Maxild J, Rode L, Tabor A. Crown-rump length discordance in the first trimester: a predictor of adverse outcome in twin pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43:277-83.
42. Kaponis A, Thanatsis N, Papadopoulos V, Decavalas G. Intertwin estimated fetal weight or crown rump length discordance and adverse perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2016;44(8):863-9.
43. Blickstein I, Lancet M. The growth discordant twin. *Obstet Gynecol Surv.* 1988;43(9):509-15.
44. Cheung VY, Bocking AD, Dasilva OP. Preterm discordant twins: what birth weight difference is significant? *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(3):955-9.
45. Yalçın HR, Zorlu CG, Lembet A, Özden S, Gökmen O. The significance of birth weight difference in discordant twins: a level to standardize? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(1):28-31.

46. Redman ME, Blackwell SC, Refuerzo JS, Kruger M, Naccasha N, Hassan SS, Berry SM. The ninety-fifth percentile for growth discordance predicts complications of twins pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):667-71.
47. Branun AM, Schoendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol*. 2003;101(3):570-4.
48. Vedel C, Oldenburg A, Worda K, Larsen H, Holmskov A, Andreassen KR. Short- and long-term perinatal outcome in twin pregnancies affected by weight discordance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(2):233-42.
49. Machado RC, Brizot ML, Liao AW, Cabar FR, Zugaib M. Prenatal sonographic prediction of twin growth discordance. *Twin Res Hum Genet*. 2007;10(1):198-201.
50. Leombroni M, Liberati M, Fanfani F, Pagani G, Familiari A, Buca D, *et al*. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting birthweight discordance in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016.
51. Tan H, Wen SW, Fung Kee Fung K, Walker M, Demissie K. The distribution of intra twin birth weight discordance and its association with total twin birthweight, gestational age, and neonatal mortality. *Eur J Obstet Gynecol*. 2005;192:252-6.
52. Pongpanich W, Borriboonhirunsarn D. Prevalence and associated factors of discordant twins in Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2006;89:283-8.
53. Sannoh S, Demissie K, Balasubramanian B, Rhoads GG. Risk factors for in utero birth weight discordance in twins. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13:230-6.
54. Belogolovkin V, Ferrara L, Moshier E, Gandhi M, Eddleman K, Stone J. Differences in fetal growth, discordancy, and placental pathology in reduced versus nonreduced twins. *Am J Perinatol*. 2007;24:575-9.
55. Zádori J, Kozinszky Z, Orvos H, Katona M, Kaáli SG, Pál A. Birth weight discordance in spontaneous versus induced twins: impact on perinatal outcome. *J Assist Reprod Genet*. 2004;21:85-8.
56. Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol*. 2001;97:310-5.

57. Blickstein I, Weissman A. Birthweight discordancy in male-first and female-first pairs of unlike-sexed twins. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:661-3.
58. Lazzarotto T, Gabrielli L, Foschini MP, *et al.* Congenital cytomegalovirus Infection in twin pregnancies: viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome. *Pediatrics.* 2003;112:153-7.
59. De Paepe ME, Shapiro S, Young L, Luks FI. Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twins placentas. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(587):1-8.
60. Fick AL, Feldstein VA, Norton ME, Wassel C, Caughey AB, Machin GA. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:178-83.
61. Blickstein I, Mincha S, Goldman RD, Machin GA, Keith LG. The northwestern twin chorionicity study: Testing the “placental crowding” hypothesis. *J Perinat Med.* 2006;34:158-61.
62. Gratacós E, Lewi L, Munoz 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;30:28–34.
63. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:342-8.
64. Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enriquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:159-63.
65. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J.* 1977;2(6100):1450-1.
66. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):300-8.
67. Francisco RP, Zugaib M. Doppler ultrasound velocimetry for fetal surveillance: critical analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(4):163-6.

68. Toal M, Keating S, Machin G, Dood J, Adamson SL, Windrim RC, *et al.* Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with abdominal uterine artery Doppler images. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(3):330.e1-7.
69. Ghosh GS, Gudmundsson S. Uterine and umbilical artery Doppler are comparable in predicting perinatal outcome of growth-restricted fetuses. *BJOG.* 2009;116(3):424-30.
70. Divon MY, Girz BA, Sklar A, Guidetti DA, Langer O. Discordant twins – A prospective study of the diagnostic value of real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(3):757-60.
71. Grab D, Hütter W, Haller T, Sterzik K, Terinde R. Discordant growth in twin pregnancy - value of Doppler ultrasound. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 1993;53:42-8.
72. Chittacharoen A, Leelapattana P, Rangsiprakarn R. Prediction of discordant twins by real-time ultrasonography combined with umbilical artery velocimetry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:118-21.
73. Ropacka-Lesiak M, Breborowicz G, Dera A. Blood Flow Changes in Dichorionic Twins With Growth Discordance. *Twin Res Human Gen.* 2012;15(6):781-7.
74. Morin L, Lim K. Ultrasound in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(6):643-56.
75. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(1):102-13.
76. Committee opinion n°611: method for estimating due data. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(4):863-6.
77. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar “crown – rump length” measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82(9):702-10.
78. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and fêmur measurements – a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.
79. O’Brien WF, Knuppel RA, Scerbo JC, Rattan PK. Birth weight in twins: An analysis of discordancy and growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1986;67:483-6.
80. Bronsteen R, Goyert G, Bottoms S. Classification of twins and neonatal morbidity. *Obstet Gynecol.* 1989;74(1):98-101.

81. MacLean M, Mathers A, Walker JJ, Cameron AD, Howat R. The ultrasonic assessment of discordance growth in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2(1):30-4.
82. Kalish RB, Chasen ST, Gupta M, Sharma G, Pernil SC, Chervenak FA. First trimester prediction of growth discordance in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(3):706-9.
83. Singh R, Doshi S, Sutija VG, Shah B, Sidhu S, Vezmar M, Glass L, Gudavalli M. The effects of birth weight discordance and prematurity on twin neonatal outcome. *J Perinatol Med.* 2003;31(2):105-10.
84. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weigh. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;1090(1):156-63.
85. Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, Lapinski RH, Gaddipati S. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):71-6.
86. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GKR, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices of the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:937-44.
87. Brockhaus AC, Grouven U, Bender R. Performance of Peto odds ratio compared to the usual odds ratio estimator in the case of rare events. *Biometr J.* 2016:1-17.
88. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Progr Cardiovasc Dis.* 1985;27:335-71.
89. Blickstein I, Kalish RB. Birthweight discordance in multiple pregnancy. *Twin Res.* 2003;6:526-31.
90. Hollier LM, McIntire DD, Leveno KJ. Outcome of twin pregnancies according to inpair birth weight differences. *Obstet Gynecol.* 1999;94(6):1006-10.
91. Demissie K, Ananth CV, Martin J, Hanley ML, MacDorman MF, Rhoads GG. Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of inpair birth weight discordance. *Obstet Gynecol.* 2002;100(3):474-80.
92. Rustico MA, Consonni D, Lanna M, Fabiola S, Schena V, Scelsa B *et al.* Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: changing patterns in umbilical artery Doppler flow and outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):387-93.

93. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol*. 2009;23:765-77.
94. Baschat AA. Fetal growth disorders. In: James DK, Steer PJ & Weiner CP(eds.). *High risk pregnancy management options*. 3rd edn. Pensilvania: Saunders Elsevier. 2006; pp.240-71.