

**HELENICE JULIO KANG**

**Gestação gemelar com malformação fetal  
estrutural: fatores preditores de óbito intrauterino  
e parto prematuro abaixo de 32 semanas**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao

**São Paulo  
2013**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Kang, Helenice Julio

Gestação gemelar com malformação fetal estrutural : fatores preditores de  
óbito intrauterino e parto prematuro abaixo de 32 semanas / Helenice Julio Kang.  
-- São Paulo, 2013.

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

Orientador: Adolfo Wenjaw Liao.

Descritores: 1.Gravidez de gêmeos 2.Anormalidades congênitas  
3.Ultrassonografia pré-natal 4.Resultado da gravidez 5.Morte fetal 6.Nascimento  
prematuro

USP/FM/DBD-239/13

## **Dedicatória**

---

*Aos meus pais, **Maria Alice e Helio,***

*a quem tudo devo,*

*alicerce da minha vida,*

*Amor e admiração eterna...*

*Saudade imensa...*

*Ao meu marido, **Yong**,  
pelo amor, paciência e companheirismo  
durante essa caminhada e sempre.  
Apoio em todos os momentos...*

*Às minhas filhas, **Victoria e Carolina**,  
razão da minha vida...  
amor indescritível...*

*À minha sogra, **Dong**, pela ajuda incondicional  
sempre e apoio com as meninas.*

# **Agradecimento Especial**

---

Ao meu orientador, **Professor Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, obrigada pelos ensinamentos na área de Medicina Fetal. Admiração pela sua competência profissional, objetividade e pelo sentimento de confiança que transmite. Minha eterna gratidão pelo seu apoio, incentivo e condução nesta trajetória.

# **Agradecimientos**

---



Ao **Professor Dr. Marcelo Zugaib**, digníssimo Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade de aprendizado e de desenvolver este trabalho na Clínica Obstétrica.

À **Professora Dra. Maria de Lourdes Brizot**, exemplo de competência como profissional e, com sua energia, contribuiu na minha formação em Medicina fetal. Muito obrigada pelos seus ensinamentos, suas sugestões na qualificação e pelo apoio dado na confecção deste trabalho.

À **Professora Dra. Roseli Mieko Yamamoto Nomura**, pelos valiosos ensinamentos transmitidos durante minha formação em Medicina fetal. Minha admiração pela sua competência, profissionalismo e cuidado em ensinar, dom de inestimável valor.

Ao **Professor Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, pela atenção dispensada e contribuição durante o exame de qualificação, pelos ensinamentos transmitidos em Medicina fetal e pelas oportunidades dadas.

Ao **Professor Dr. Luiz Claudio Bussamra**, por sua contribuição e sugestões no exame de qualificação.

À **Professora Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs**, pela contribuição nos dados dos recém-nascidos.

À **Professora Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, Coordenadora do Programa de pós-graduação de Obstetrícia e Ginecologia, pelo incentivo às pesquisas.

Ao **Dr. Antonio Amorim Filho, Dr. Edécio Ambruster, Dra. Eliane Azeka, Dr. Marco Antonio B. Lopes, Dra. Maria Okumura, Prof. Dr. Seizo Miyadahira e Prof. Dr. Victor Bunduki**, pelos ensinamentos transmitidos durante minha formação em Medicina Fetal.

Às **Dras. Lorena Mesquita Batista Caldas e Rita de Cássia Alam Machado**, amigas e companheiras, durante essa caminhada, pelo apoio sempre presente nos momentos difíceis e por nossa convivência.

Às **Dras. Julianny C. Nery Nakano, Marcia Costacurta, Marina Yamamoto Kiyohara, Rita de Cássia Souza e Tatiana Bernáth Liao**, pela amizade e companheirismo no curso de Medicina fetal e elaboração deste trabalho.

Aos **Drs. Eduardo Pimenta, Estela Naomi Nishie, Luciana de Freitas Garcia e Clarissa Oliveira Lamberty**, pela amizade construída e ensinamentos transmitidos durante o curso de Medicina fetal.

A todos os **colegas, estagiários e pós-graduandos da Clínica Obstétrica**, pelo convívio e aprendizado.

À **Adriana Regina Festa**, pela ajuda e orientações durante a elaboração e finalização desta tese.

Às **Sras. Soraya Cristina F. Silva, Myriam R. Souto, Marina Martins da Silva e Raquel Costa Cândido**, pela ajuda administrativa durante estes anos de aprendizado no departamento.

Ao **Sr. Amadeu e Sra. Lia** pelo convívio e ajuda nos ambulatórios da Clínica Obstétrica.

À equipe de **enfermagem** da Clínica Obstétrica, pela ajuda dispensada nestes anos de aprendizado.

Aos **Srs. Allan Garcia e Willian Santos** pela ajuda prestada na área de informática.

À **Sra Mitsuko**, pela correção gramatical deste trabalho.

Às **gestantes da Clínica Obstétrica** que, apesar da dor, estiveram sempre dispostas a ajudar e contribuir para os estudos desenvolvidos na Clínica Obstétrica.

*“Pedras no caminho?  
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...”*  
*Fernando Pessoa*

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 .....	xviii
Lista de Símbolos .....	xix
Lista de Tabelas.....	xx
Resumo .....	xxiii
Summary .....	xxv
1 Introdução.....	1
2 Proposição.....	9
3 Revisão de Literatura.....	13
- Malformação congênita .....	15
3.1 Definição .....	15
3.2 Classificação .....	15
3.3 Etiologia .....	17
3.4 Diagnóstico Ultrassonográfico .....	19
3.5 Malformações Fetais e Gestações Gemelares.....	20
3.5.1 Gestações monocoriônicas .....	26
3.6 Resultado Perinatal .....	28
4 Casuística e Método .....	37
4.1 Delineamento da Pesquisa .....	39
4.2 Ética .....	39
4.3 Casuística .....	39
4.4 Método .....	40
4.4.1 Critérios de Inclusão .....	40
4.4.2 Tamanho Amostral .....	41
4.4.3 Identificação dos Casos .....	41
4.4.4 Coleta de Dados .....	41
4.4.5 Exame Ultrassonográfico .....	42
4.4.6 Variáveis do Estudo .....	43
A. Variáveis Maternas .....	43
B. Corionicidade e Amnionicidade da gestação.....	43
C. Variáveis Fetais .....	45
D. Variáveis do Parto .....	47
E. Variáveis Neonatais .....	48

F. Desfechos de Interesse .....	49
4.4.7 Armazenamento dos Dados .....	49
4.4.8 Análise Estatística .....	50
5 Resultados .....	53
5.1 Caracterização da população de estudo .....	55
5.2 Descrição das variáveis maternas .....	56
5.3 Corionicidade e amnionicidade da gestação .....	58
5.4 Descrição das variáveis fetais .....	59
5.5 Descrição das variáveis do parto .....	61
5.6 Descrição das variáveis neonatais .....	63
5.7 Predição de desfecho perinatal adverso .....	68
5.7.1 Predição de óbito intrauterino do feto malformado.....	68
5.7.2 Predição de óbito intrauterino para o cogemelar normal .....	71
5.7.3 Predição de parto prematuro abaixo de 32 semanas.....	73
5.7.4 Predição de óbito e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas .....	76
6 Discussão .....	79
7 Conclusão .....	95
8 Anexos .....	99
9 Referências .....	107
10 Apêndice .....	119



**Listas**

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCN	Comprimento cabeça-nádegas
DA	Diamniótica
DBP	Diâmetro biparietal
DC	Dicoriônica
DP	Desvio padrão
DUM	Data da última menstruação
<i>et. al.</i>	e outros
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG	Idade gestacional
IGN	Ignorada
LA	Líquido amniótico
MA	Monoamniótica
MC	Monocoriônica
MF	Malformação fetal
MPU	Massa placentária única
OIU	Óbito intrauterino
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONN	Óbito neonatal
PP	Placenta Prévia
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RN	Recém-nascido
RPMO	Rotura Prematura das Membranas Ovulares
SINASC	Sistema de Informação de Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
TPP	Trabalho de parto prematuro
Vs	Versus

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	por cento
<	menor
±	mais ou menos
≥	maior ou igual
g	gramas
MHz	mega hertz
$p$	nível descritivo de probabilidade

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -	Causas de malformações congênitas.....	18
<b>Tabela 2</b> -	Estudos referentes ao resultado perinatal em gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” com diagnóstico ultrassonográfico antenatal .....	35
<b>Tabela 3</b> -	Distribuição de antecedentes clínicos maternos encontrados em 51 casos de gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP - janeiro de 1999 a setembro de 2012 .....	57
<b>Tabela 4</b> -	Distribuição dos 51 casos de gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” de acordo com a corionicidade – HCFMUSP - janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	58
<b>Tabela 5</b> -	Distribuição dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” de acordo com a idade gestacional do diagnóstico – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	59
<b>Tabela 6</b> -	Distribuição das malformações estruturais de acordo com os órgãos e/ou sistemas acometidos nos 51 casos de gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	60
<b>Tabela 7</b> -	Distribuição dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” de acordo com a idade gestacional do parto – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	61
<b>Tabela 8</b> -	Distribuição das indicações de cesárea nas 40 gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	62
<b>Tabela 9</b> -	Distribuição do desfecho ocorrido nos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	64

<b>Tabela 10</b> - Distribuição do desfecho do cogemelar normal de acordo com o desfecho do feto malformado nos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	64
<b>Tabela 11</b> - Caracterização do peso ao nascer em 83 gemelares de gestação com um feto com malformação “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012 .....	65
<b>Tabela 12</b> - Tempo de internação hospitalar após o nascimento de fetos nascidos vivos de 47 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – 1999 a 2012 .....	67
<b>Tabela 13</b> - Resultado da regressão logística para o desfecho de óbito intra-uterino do feto malformado nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012 .....	69
<b>Tabela 14</b> - Resultado da regressão logística “Stepwise” para predição de óbito intrauterino do feto malformado nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	70
<b>Tabela 15</b> - Resultado da regressão logística para o desfecho de óbito intrauterino do cogemelar normal nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	72
<b>Tabela 16</b> - Resultado da regressão logística “Stepwise” para predição de óbito intrauterino do cogemelar normal em gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro 1999 e setembro de 2012 .....	72
<b>Tabela 17</b> - Resultado da regressão logística para o desfecho de parto prematuro abaixo de 32 semanas nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	74

<b>Tabela 18</b> - Resultado da regressão logística “Stepwise” para predição de parto prematuro abaixo de 32 semanas nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	75
<b>Tabela 19</b> - Resultado da regressão logística para óbito e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	77
<b>Tabela 20</b> - Resultado da regressão logística “Stepwise” para predição de óbito e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012.....	78

## **Resumo**

---

Kang HJ. *Gestação gemelar com malformação fetal estrutural: Fatores preditores de óbito intrauterino e parto prematuro abaixo de 32 semanas* (Dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

O presente estudo teve por objetivo investigar fatores preditores de óbito intra uterino e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas em gestações gemelares, em que um feto apresentava pelo menos uma malformação estrutural “major”. Consistiu em levantamento retrospectivo (1999-2012), realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e compreendeu 51 gestações (dicoriônicas: 31, monócóricas diamnióticas: 15, monócóricas monoamnióticas: 4, e 1 caso com corionicidade não determinada). O diagnóstico da anomalia fetal foi realizado com idade gestacional média de  $21,5 \pm 3,7$  semanas, e todos os casos ingressaram no serviço até 26 semanas de gestação. Quanto ao órgão ou sistema acometido, as frequências observadas foram: 31,4%, cardíacas; 29,4%, parede; 21,5%, sistema nervoso central; 17,6%, coluna; 17,6%, derrames; 15,7%, tórax; 13,7%, trato genito-urinário; 3,9%, extremidades e partes moles; 1,9%, trato gastro-intestinal e 1,9%, face. A predição dos desfechos foi investigada por meio de regressão logística “stepwise” incluindo as seguintes variáveis: idade materna, idade gestacional no momento do diagnóstico, corionicidade, sexo dos fetos, além do número e tipo de malformações encontradas. O nível de significância estatística foi definido como  $<0,15$ . Óbito intrauterino do feto malformado ( $n=15$ , 29,4%) apresentou relação significativa com o número de anomalias fetais ( $p=0,02$ , OR= 2,54, IC95%= 1,14-5,62), presença de derrame ( $p=0,06$ , OR= 4,7, IC95%= 0,95-24) e gestação monócórica ( $p=0,11$ , OR= 2,8, IC95%= 0,78-9,8). Óbito do cogermeo normal ( $n=4$ , 7,8%) se relacionou com a monócóricidade ( $p=0,14$ , OR= 5,8, IC95%= 0,56-61). Parto abaixo de 32 semanas ocorreu em 14 (27,5%) gestações, e a presença de derrame cavitário foi a variável que se relacionou significativamente com esse desfecho ( $p= 0,04$ , OR= 5,5, IC95%= 1,07-28).

Descritores: Gravidez de gêmeos; Anormalidades congênitas; Ultrassonografia pré-natal; Resultado da gravidez; Morte fetal; Nascimento prematuro



## **Summary**

---

Kang HJ. *Prediction of fetal death and premature delivery before 32 weeks in twin pregnancies with major malformation* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2013.

The aim of the present study was to investigate predictors of fetal death and premature delivery before 32 weeks in twin pregnancies with one fetus affected by a major structural malformation. It was a retrospective study (1999-2012), conducted at São Paulo University Medical School Hospital, involving 51 pregnancies (dichorionic: 31, monochorionic diamniotic: 15, monochorionic monoamniotic: 4, and 1 case in which chorionicity was not established). Fetal abnormality was diagnosed at a mean gestation of  $21.5 \pm 3.7$  weeks, and all cases were enrolled until 26 weeks. Cardiac abnormalities were observed in 31.4%, abdominal wall defects: 29.4%, central nervous system: 21.5%, spine: 17.6%, effusions: 17.6%, non-cardiac thoracic abnormalities: 15.7%, genital and urinary system: 13.7%, limbs and soft tissue: 3.9%, intestinal: 1.9% and facial defects: 1.9%. Prediction of abnormal outcome was examined with stepwise logistic regression analysis and independent variables included: maternal age, gestational age at diagnosis, chorionicity, fetal gender, number and type of fetal abnormality. Significance level was set at 0.15. Fetal death occurred in 15 (29.4%) abnormal fetuses and was significantly correlated with the number of fetal malformations ( $p=0.02$ , OR= 2.54, 95%CI= 1.14-5.62), presence of effusion ( $p=0.06$ , OR= 4.7, 95%CI= 0.95-24) and monochorionic pregnancies ( $p=0.11$ , OR= 2.8, 95%CI= 0.78-9.8). Normal co-twin fetal death occurred in 4 cases (7.8%) and was related to monochorionic pregnancies ( $p=0.14$ , OR= 5.8, 95%CI= 0.56-61). Delivery before 32 weeks was observed in 14 (27.5%) pregnancies and was related to presence of effusion ( $p= 0.04$ , OR= 5.5, 95%CI= 1.07-28).

Descriptors: Pregnancy, twin; Congenital abnormalities; Ultrasonography, prenatal; Pregnancy outcome; Fetal death; Premature birth

# 1 Introdução

---



As gestações gemelares, de grande interesse nas últimas décadas, vem apresentando aumento global de sua incidência. Sua frequência dobrou, e esse efeito parece estar relacionado ou a uma mudança de comportamento das mulheres nos dias atuais, que postergam a gravidez para um período mais maduro de suas vidas, ou ao uso de indutores de ovulação e técnicas de reprodução assistida que tiveram um crescimento evidente nos últimos 10 anos <sup>(1,2)</sup>.

Em vários países, como Austrália, Finlândia, Canadá, Estados Unidos, França e Inglaterra houve aumento significativo desse tipo de gestação. Em 2010, os dados do Relatório Norte-americano sobre Estatísticas Vitais mostram que os partos gemelares corresponderam a 33,1 por 1000 nascimentos naquele país. O crescimento apresentou níveis próximo de 3% anualmente nos anos 90, e desde meados de 2000 vem apresentando aumento mais lento, em torno de 1% ao ano. Entre os anos de 1990 e 2009, observou-se incremento de 76% dos nascimentos de gestações múltiplas <sup>(3, 4, 5, 6)</sup>.

No Estado de São Paulo, os dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde - DATASUS / SINASC – fonte de dados oficial do Governo, mostram que houve aumento na incidência de partos gemelares de 0,8%, em 1994, para 1,8%, em 1999. Em 2010, houve 13.188 nascimentos de gestações duplas, correspondendo a 2,2% do total de nascidos vivos <sup>(7)</sup>. Entre 2003 e

2006, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo, Assunção et al. relatam incidência de partos de gestações gemelares de 3,4% <sup>(8)</sup>. Os dados nacionais mostram uma taxa de nascimento na ordem de 1,9% do total de nascidos vivos no ano de 2010 <sup>(7)</sup>.

Com o incremento das taxas de gestações gemelares, observou-se o aumento das complicações maternas relacionadas a gestações múltiplas e riscos perinatais, caracterizados pelo aumento da morbidade e mortalidade, que estão relacionados principalmente à prematuridade, baixo peso ao nascer e malformações fetais <sup>(8,9)</sup>.

Apesar da baixa prevalência das malformações fetais, que se encontra entre 3 a 5% dos recém-nascidos, elas são responsáveis por aproximadamente 30% dos óbitos perinatais em países em desenvolvimento <sup>(10)</sup>, e têm emergido como a principal causa de óbito infantil <sup>(11, 12, 13)</sup>.

As malformações estruturais têm por definição defeitos morfológicos de um órgão, parte de um órgão ou de uma região mais ampla do corpo e, em 65 a 75%, sua causa é desconhecida <sup>(14)</sup>.

As gestações gemelares podem ser acometidas pelas mesmas malformações estruturais que ocorrem também nas gestações únicas. Além destas, tem-se as malformações próprias da gemelidade, resultado de uma divisão tardia do disco embrionário, como o observado nos gêmeos unidos, ou consequência de uma alteração vascular grave, casos de gêmeos acárdicos <sup>(15)</sup>.

Diversos estudos mostram que as gestações gemelares têm taxa de anomalias congênitas maior que as únicas <sup>(16-21)</sup>. Esse risco aumentado para a presença de malformações é em torno de duas vezes maior do que em gestações únicas, de acordo com o estudo de Kohl e Casey <sup>(22)</sup>.

Habitualmente, as malformações estruturais são classificadas de acordo com sua relevância clínica em “major” ou “minor”, sendo a “major” a anomalia grave, letal ou que necessita intervenções cirúrgicas, cursando com significativo impacto na morbidade e mortalidade neonatal.

A malformação “major” parece ser mais frequente em gestações gemelares quando comparadas com gestações de feto único, sendo que as anomalias estruturais predominam cinco vezes mais nas gestações monozigóticas <sup>(23,24)</sup>. No entanto, ao contrário do que se espera, apesar dessas gestações compartilharem do mesmo material genético, a discordância de malformações, ou seja, o aparecimento de algum tipo de malformação estrutural em um feto e não no outro está demonstrado na literatura.

No estudo de Chen et al., a taxa de concordância esteve na ordem de 18%, fato não constatado nas gestações dizigóticas <sup>(23)</sup>. Nas monozigóticas, a massa celular formada se divide, em algum momento, após a fecundação, podendo ocorrer a segregação genética e/ou do material citoplasmático, ou resultam características diferentes por uma divisão da massa celular não equiparada. Além dessas diferenças epigenéticas, existe a influência de fatores ambientais do meio intrauterino. Isso explicaria a discordância da presença de malformações observadas em gestações múltiplas. Na

realidade, a razão dessa ocorrência ainda não está clara e a contribuição da zigoticidade, corionicidade e genética deve ser melhor investigada (25,26, 27, 28, 29).

O grande dilema está no manejo dessas gestações discordantes para anormalidades estruturais, que é extremamente complexo, em especial, nas gestações monocoriônicas e em países onde a opção da interrupção da gestação não está disponível. Na inexistência dessa opção, o feto sem malformação fica exposto aos riscos que porventura possam advir da malformação associada, como a prematuridade em casos de associação a polidrâmio. Ademais, quando se trata de gestação monocoriônica, o óbito do feto malformado aumenta o risco de complicações para o cogermeal normal, em torno de 10% a 25% nos casos de óbito ou de 25% por sequelas neurológicas, decorrentes de encefalomalácia multicística (30,31, 32, 33). Há a preocupação quanto ao resultado perinatal desses fetos e a avaliação de fatores que poderiam contribuir para um melhor resultado materno-fetal.

Estudos têm demonstrado que a mortalidade perinatal encontra-se mais elevada nas gestações gemelares (34) e, segundo Liapis et al., em torno de seis vezes mais que nas únicas, sendo que 15% desses óbitos estão relacionados com malformações (35). No estudo de Chen et al., a taxa de mortalidade por malformação "major" foi de 7,5% nas gestações monozigóticas, 1,4%, nas dizigóticas e as únicas tiveram taxa de 0,7% (23).

No entanto, segundo estudo de Glinianaia et al., esses números tem decrescido, visto que, após o diagnóstico antenatal, a interrupção da gestação, legal em alguns países, se faz mais presente (34).



Deve-se destacar, quanto aos resultados das gestações associadas a malformações, a idade gestacional do parto. Já está estabelecido, na literatura, que as gestações gemelares têm um risco aumentado para prematuridade <sup>(36)</sup>. O risco de parto prematuro está em torno de 8 vezes mais frequente nas gestações gemelares em relação às gestações únicas <sup>(37)</sup>. Sebire et al. relataram incidência de 9,2% de partos antes de 32 semanas, em gestações monócóricas, e de 5,5%, nas dicóricas <sup>(38)</sup>.

Quando se trata de gestações complicadas com malformações fetais, nos estudos já realizados, observa-se uma variação da média da idade gestacional do parto de 32 semanas, segundo os resultados de Gul et al. <sup>(39)</sup>, a 35,7 semanas como na avaliação de Harper et al. <sup>(40)</sup>. Esse fato, muitas vezes, não altera o desfecho do gemelar acometido pela malformação, já que se encontra, muitas vezes, reservado pela gravidade da malformação, no entanto, o cogerelar normal pode sofrer efeitos deletérios.

Portanto, o resultado das gestações gemelares discordantes para malformação estrutural envolve especial atenção, principalmente quanto ao resultado do cogerelar normal, visto as complicações que podem sobrevir.

A Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) é um serviço terciário, que conta com o Setor de Gestação Múltipla, referência para a avaliação dos casos de gemelidade, e suas complicações, como as malformações fetais e conta com uma equipe multidisciplinar para dar assistência e acompanhar tais gestantes.

O diagnóstico antenatal de malformações fetais se torna primordial no acompanhamento pré-natal. E esse serviço, ao receber encaminhamentos, muitas vezes, de toda a parte do Estado, conta com uma boa casuística para ajudar a estabelecer fatores que contribuam para prever o efeito adverso no cogerelar normal, e assim ser uma ferramenta a auxiliar o profissional, no momento do aconselhamento do casal, na tomada de decisões, durante o período gestacional, e dessa forma, promover melhores resultados materno-fetais.

## **2 Proposição**

---



Este estudo, envolvendo gestações gemelares com diagnóstico de malformação fetal estrutural “major”, teve como objetivo investigar fatores preditores de óbito intrauterino e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas.



## **3 Revisão da Literatura**

---





## **MALFORMAÇÃO CONGÊNITA**

### **3.1 DEFINIÇÃO**

As malformações congênitas, anomalias congênitas ou defeitos de nascimento são termos utilizados para descrever anormalidades do desenvolvimento presentes ao nascimento. Podem ser estruturais, funcionais, metabólicas, comportamentais ou hereditárias<sup>(41)</sup>.

Pode-se definir malformação como um defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou de uma região mais ampla do corpo, resultante de um processo do desenvolvimento intrinsecamente anormal, ou seja, anormal desde o início de sua formação<sup>(42)</sup>.

### **3.2 CLASSIFICAÇÃO**

A classificação das malformações fetais é complexa. Várias nomenclaturas foram utilizadas para descrever as anomalias. Entretanto, apresentam limitações e não são aceitas universalmente<sup>(43)</sup>.

Quando se considera o diagnóstico que se pode realizar com a ultrassonografia no período antenatal, vários são os tipos de anomalias que podem ser encontrados e avaliados. Essas anormalidades podem se desenvolver ou tornar-se aparentes em diferentes estágios da gestação.

Portanto, com base na sua história natural, as anomalias fetais foram classificadas por Rottem (1997) em quatro grupos <sup>(15)</sup>:

- Anormalidades de início precoce, em idade gestacional constante: são as que ocorrem em idade gestacional bem precoce, podendo ser detectadas já no primeiro trimestre, como por exemplo a anencefalia.
- Condições transitórias: são anormalidades que resultam de acúmulo ou distribuição anormal de líquido, envolvendo os sistemas linfático, urinário ou sistema nervoso central. Podem ser detectadas precocemente e subsequentemente ter resolução parcial ou total. Estão incluídos, nesse grupo, os derrames.
- Anomalias que podem se manifestar em tempo variável ou são potencialmente instáveis: são anormalidades que podem se manifestar em idades gestacionais variáveis, como a hérnia diafragmática.
- Anomalias de aparecimento tardio: Surgem em órgãos que se desenvolvem mais tardiamente na gestação ou são o estágio final de alteração que acomete um órgão. Tem-se, nesse grupo, a agenesia de corpo caloso e microcefalia.

Pode-se também classificar as malformações quanto à ocorrência em cada indivíduo, podendo ser únicas, quando acometem apenas um sistema ou órgão, ou múltiplas, quando envolve mais de um.

A classificação descrita por Marden et al. (1964) é a mais simples e frequentemente utilizada. De acordo com sua relevância clínica, as malformações fetais podem ser divididas em duas categorias <sup>(44)</sup>:

- “major”: são aquelas anormalidades letais, incuráveis ou que requerem intervenção cirúrgica, porém com grande chance de seqüela grave.
- “minor”: são anormalidades formadas por um grupo heterogêneo de alterações menos graves, ou que requerem cirurgia, mas que, em geral, pode haver resultado cosmético não satisfatório, porém sem conseqüências graves para o indivíduo.

### **3.3 ETIOLOGIA**

Nos últimos 50 anos, os avanços em embriologia, teratologia, biologia reprodutiva, genética e epidemiologia têm oferecido melhores perspectivas sobre as causas das malformações congênitas. A mais conhecida é a genética, entretanto o maior grupo são de etiologia desconhecida, em torno de 60%, segundo Moore et al.<sup>(41)</sup> e, 65 a 75%, segundo Brent<sup>(14)</sup>.

As malformações congênitas clinicamente significantes, que ocorrem em 3% dos nascimentos, são responsáveis por óbito, hospitalização, retardo mental e repetidos procedimentos cirúrgicos e 14% dos recém-nascidos apresentam pequenas anomalias<sup>(14)</sup>.

A OMS estima que de 15% de todas as gestações que finalizam em abortos espontâneos, 50% a 60% se devem a causas cromossômicas<sup>(45)</sup>.

Segundo Brent, em 2004, as causas de malformações congênitas podem ser divididas em três categorias: desconhecidas, genéticas e ambientais, descritas na tabela 1. Embora seja desconhecida a causa da

maioria das malformações humanas, em uma significativa proporção desse grupo, tem-se o componente genético, ou seja, a ação conjunta de fatores genéticos e ambientais. A teoria multifatorial postula que fatores intrínsecos e extrínsecos modulam continuamente características genéticas <sup>(14)</sup>.

**Tabela 1 - Causas de malformações congênitas**

<b>Causas das Malformações Congênitas</b>	<b>Total de malformações</b>
<b>Genética</b>	15 - 25%
Doenças genéticas autossômicas e ligadas ao sexo	
Mutações novas	
<b>Desconhecida</b>	65 - 75%
Poligênica	
Multifatorial (interações genéticas e do meio)	
Erros espontâneos de desenvolvimento	
Interações sinérgicas de teratógenos	
<b>Ambientais</b>	10%
Condições maternas: idade, alcoolismo, diabetes, endocrinopatias, fenilcetonúria, fumo, desnutrição	4%
Agentes infecciosos: rubéola, toxoplasmose, sífilis, herpes simples, citomegalovírus, varicela zoster, encefalite equina venezuelana, parvovírus B19	3%
Problemas mecânicos (deformações): constrição de banda amniótica, constrição de cordão umbilical	1 - 2%
Agentes químicos, drogas, altas doses de radiação ionizante, hipertermia	< 1%

Fonte: Brent, 2004

### 3.4 EXAME ULTRASSONOGRÁFICO

As malformações estruturais presentes ao nascimento podem ser detectadas no período antenatal, já no primeiro trimestre da gestação <sup>(46)</sup>. Os avanços na ultrassonografia obstétrica associados à experiência do profissional permitem a detecção de malformações, proporcionando benefícios no cuidado pré-natal e nos resultados da gestação.

Na literatura, a detecção de anomalias, no segundo trimestre, pela ultrassonografia, mostra que o método tem sensibilidade que varia de 60 a 88% e especificidade que aproxima de 100% <sup>(47)</sup>.

No estudo de Edwards et al., em 1995, no qual o exame ultrassonográfico antenatal foi realizado em pacientes com gestações gemelares, a sensibilidade do método foi de 88% e a especificidade, de 100%. A idade gestacional média no momento do diagnóstico da malformação foi de 22,3 semanas. A prevalência de anomalias congênitas encontradas neste estudo foi de 4,9% <sup>(48)</sup>.

Em 1999, foi realizado um estudo multicêntrico “Eurofetus Study”, em que 14 centros de países da Europa participaram. Foi um estudo prospectivo com 3686 fetos com malformação estrutural, sendo 1,25 anormalidade por feto. A idade gestacional média para o diagnóstico de anormalidades fetais, “major” e “minor”, foi de 25,8 semanas. A sensibilidade para a detecção de malformação “major” foi de 73,7% vs 45,7% para malformação “minor”. A sensibilidade do estudo foi de 61,4% <sup>(10)</sup>.

As avaliações ultrassonográficas possibilitam, com o diagnóstico precoce, o aconselhamento do casal e, em alguns países, frente a um diagnóstico de malformação fetal com prognóstico reservado, a interrupção da gestação é uma opção, após consentimento do casal. Outros casais optam pelo tratamento intraútero quando disponível ou em planejar e proporcionar o tratamento pós-natal.

### **3.5 MALFORMAÇÃO FETAL E GESTAÇÃO GEMELAR**

Sabe-se que a gestação gemelar ocorre em aproximadamente 2 a 3% das gestações, podendo ser dizigóticas ou monozigóticas.

As dizigóticas se originam da união de um óvulo e um espermatozoide. Cada zigoto formado desenvolve seu próprio âmnio, córion e circulação placentária.

Já as gestações monozigóticas se originam da união de um óvulo e um espermatozoide, cuja massa embrionária se divide, em algum momento após a fertilização, dando origem a indivíduos “geneticamente idênticos”, mas raramente verdadeiramente idênticos. O tipo de placentação e amnionicidade vai depender do momento da divisão da massa celular, podendo ser dicoriônica, monocoriônica diamniótica ou monocoriônica monoamniótica.

A literatura mostra que a gestação gemelar está associada a um risco aumentado de malformações fetais e que a taxa de concordância das

malformações estruturais é baixa, variando de 9 a 18%, mesmo em gestações monozigóticas <sup>(28, 49, 50)</sup>.

A discordância das malformações observada nas gestações dizigóticas é de fácil entendimento, visto que o material genético é distinto. No entanto, nas gestações monozigóticas, a discordância das malformações podem estar relacionadas a uma série de mecanismos, ainda não tão bem elucidados: mosaicismo, mutação gênica (genes recessivos e dominantes), processos epigenéticos (metilação do DNA) e X-inativado <sup>(29, 51)</sup>. Além disso, não se pode esquecer dos fatores ambientais que podem influenciar ambos os tipos de gestação.

O interesse em gestações gemelares está presente na literatura há décadas e a malformação fetal, em especial, a estrutural, é um ícone desde a década de 70. Alguns estudos visaram comparar a presença de malformações em gestações únicas e múltiplas, relatando uma incidência maior nas últimas. Outros avaliaram as gestações gemelares, classificando-as em monozigóticas e dizigóticas, ou, na grande maioria, de acordo com a concordância do sexo fetal, e mostraram que as malformações fetais predominavam em gestações monozigóticas, sendo tais anomalias frequentemente discordantes.

Um dos estudos mais antigos e com uma casuística elevada foi o de Kohn e Cosey, em 1975, baseado em dados da “Obstetrical Statistical Cooperative” de partos realizados em 32 diferentes hospitais, entre o período de 1961 a 1972. Foram descritas 601.299 gestantes, e destas, o nascimento de 6.503 pares de gêmeos, com uma incidência de 1,1%. Nesse

estudo os autores relatam frequência de malformações fetais em gestações únicas e gemelares de 3,5% vs 6,3%, havendo assim uma diferença significativa de anormalidades em gemelares de até duas vezes mais. Dentre as malformações “major”, incluíram anormalidades no sistema nervoso central, sistema cardiovascular, gastrointestinal e face. A categoria de malformações fetais “minor” incluiu todas as anormalidades de extremidades. As malformações “major” estiveram presentes em 2,1% e as “minor”, em 4,1% <sup>(22)</sup>.

Myrianthopoulos, em 1976, realizou estudo com dados de 1195 gemelares nascidos na “Collaborative Perinatal Project” dos Estados Unidos, 18,3% apresentaram malformações, sendo 15,0%, únicas e 3,4%, múltiplas. A frequência de malformação foi significativamente maior nas gestações gemelares monozigóticas. O sistema cardiovascular e o trato digestivo foram duas vezes mais acometidos, e, em grau menor o sistema nervoso central e o musculoesquelético. Nesse estudo observou-se que o sexo masculino foi mais acometido do que o feminino. Em relação à etnia, que também foi avaliada, as anormalidades estiveram mais presentes entre negros do que nas gestantes de cor branca, confirmando estudo realizado por Chung et al. em 1968 <sup>(17, 52)</sup>.

Layde et al., em 1980, também observaram aumento do risco de malformações em gemelares, em especial, do mesmo sexo. Algumas anomalias específicas apresentaram incidência maior, como encefalocele ( $p < 0,05$ ), anormalidades do trato gastrointestinal ( $p = 0,0001$ ) e de parede abdominal ( $p = 0,02$ ), quando comparados com gestações únicas. Nesse



estudo, a taxa de óbitos fetais em gemelares apresentou aumento de 18 vezes em relação às gestações únicas, com maior frequência na raça negra<sup>(18)</sup>.

Cameron et al. (1983) descreveram uma investigação de 1.424 pares de gêmeos, 978 dizigóticos (68,7%) e 446 pares monozigóticos (31,3%). Foram descritos 83 casos (2,9%) com malformações congênitas dentre os 2.848 gemelares. Houve presença de malformações em 27 pares (6,0%) dos monozigóticos, sendo que, em 6 pares, as malformações eram concordantes e em 21, discordantes. Na série relatada de malformações discordantes, 41% respondiam por alterações cardíacas. Para a interpretação da etiologia das anormalidades, a sua concordância em gêmeos monozigóticos sugere a origem genética, e os fatores não genéticos devem ser considerados, como a infecção viral e o uso de drogas na gestação. Entretanto, a discordância não deve também excluir os fatores genéticos, como predisposições que não necessariamente se manifestam<sup>(19)</sup>.

Em 1986, Kallen, na Suécia, realizou estudo de malformações em gemelares, utilizando base de registros médicos de nascimentos, do período de 1973 a 1981. Todos os diagnósticos foram firmados nas unidades de parto e pediatria – neonatologia, usando, para isso, o Código Internacional das Doença – oitava revisão. Obteve, em seus dados, as seguintes distribuições: 5,7%, em gemelares com concordância para o sexo masculino e 4,8%, para o sexo feminino e em 5,0%, nos que apresentavam sexos discordantes. A taxa de malformações para gemelares monozigóticos pode ser estimada em 5,4% e em dizigóticos, em 5,0%. Os defeitos

cardiovasculares tiveram frequência maior e os defeitos de tubo neural não se mostraram tão frequentes, como descrito em estudos anteriores <sup>(20)</sup>.

Em 1990, Ramos-Arroyo avaliou um total de 136 gemelares, cujos dados foram coletados do banco de dados, “Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations”, registros de parto do período de 1980 a 1985. A taxa de defeitos congênitos foi de 2,37% nos gemelares, similar à observada em gestações únicas, de 2,21%. Com relação ao sexo fetal: 2,34% eram de sexos concordantes vs 2,21% de sexos diferentes. O sexo masculino teve maior comprometimento. Os sistemas mais acometidos foram o sistema nervoso central, o cardiovascular e o genitourinário <sup>(53)</sup>.

Kato e Fujita, em 1992, realizaram estudo, em Tóquio, avaliando 968 pares de gemelares, no período de 1979 a 1990, cujos partos ocorreram após 16 semanas. A taxa de óbito intrauterino nas gestações gemelares foi de 5,5% e de 1,30%, nas únicas. A incidência de malformações foi de 2,17% nos gemelares, significativamente maior que nas gestações únicas, com 1,47%. A taxa de concordância foi de 9,1% nos gemelares do mesmo sexo, o que levou os autores à conclusão de que ela pode estar relacionada mais a fatores ambientais do que genéticos <sup>(54)</sup>.

Mastroiacovo et al. (1999), em estudo realizado em países da Europa e América Latina, com 260.865 gêmeos (2,2%), relataram 5.572 malformações (2,1%). Identificaram 101 tipos diferentes de malformações fetais ou grupos de defeitos. Foi verificada associação de gestação gemelar e defeitos estruturais cardíacos, do sistema nervoso central, parede abdominal e defeitos abertos do tubo neural. Referido estudo concluiu que

as malformações estão mais presentes em gestações gemelares do que nas únicas e que vários sítios anatômicos estão envolvidos <sup>(27)</sup>.

Em 2000, Brizot et al., em estudo realizado entre 1997 e 1999, visaram avaliar as malformações fetais em gestações gemelares de acordo com sua corionicidade. Foram analisados 169 casos de gestações múltiplas, das quais 157 (93%) eram duplas. Nas gestações gemelares em que se obteve o resultado perinatal (121), 22 (18,1%) apresentavam malformações, sendo que em sete eram exclusivas da gemelaridade e em 15, estruturais. Observaram maior incidência de malformações em gestações monocoriônicas (33%), e a discordância no acometimento da malformação estava presente, tanto nas dicoriônicas como nas monocoriônicas. Assim como descrito em estudos anteriores, confirmaram que os gêmeos monozigóticos apresentam frequentemente discordância para as anomalias, apesar de serem geneticamente idênticos, o que denota que a resposta às alterações de ambiente intrauterino não é sempre uniforme <sup>(28)</sup>.

Em 2008, Glinianaia et al. realizaram estudo populacional para descrever a presença de malformações fetais em gestações gemelares de acordo com a corionicidade, e o maior subtipo encontrado em comparação com gestações únicas. Esse estudo, com duração de 5 anos, apresentou taxa de anomalia congênita de 405,8 por 10.000 gemelares e 238,2 por 10.000 gestações únicas. As malformações eram predominantes em gemelares, principalmente monocoriônicos. Com relação ao tipo de anomalia fetal, observaram anomalias cardiovasculares (28%), anomalias do sistema nervoso central (11,5%), genitourinárias (13,7%), anomalias cromossômicas

(11,5%), musculoesqueléticas (10,4%) e outras (17%), entre elas, fenda facial, atresia esofágica e outras anomalias do sistema digestivo. As anomalias, em sua maioria, eram discordantes, inclusive nas gestações monocoriônicas<sup>(55)</sup>.

### **3.5.1 Gestações monocoriônicas**

As gestações gemelares, em especial as monocoriônicas, cursam com preocupação em seu seguimento, visto poder apresentar maiores complicações e resultado perinatal reservado.

A mortalidade perinatal e a morbidade neurológica são evidentemente diferentes entre monocoriônicos e dicoriônicos. A taxa de perda perinatal é duas a três vezes maior em gestações monocoriônicas, quando comparadas com as dicoriônicas, cujo risco aumenta para 6 vezes, caso seja incluídas as gestações antes da viabilidade. Quanto a paralisia cerebral, observa-se aumento na incidência entre 24 e 34 semanas, 8% nos monocoriônicos e 1% nos dicoriônicos<sup>(36, 56, 57)</sup>.

As malformações fetais encontram-se cinco vezes mais nas gestações monocoriônicas. A literatura apresenta alguns estudos que analisaram as gestações monocoriônicas, sejam monoamnióticas como diamnióticas, pelo seu maior comprometimento por malformações.

Em 2006, Manning e Archer realizaram estudo coorte de 165 casos de gestações monocoriônicas, identificando anomalias cardíacas em 15.

Demonstraram que o risco de pelo menos um feto apresentar anomalia cardíaca congênita foi de 9,1%; nas gestações monocoriônicas-diamnióticas, 7,0%, e nas monocoriônicas-monoamnióticas, 57,1%. O defeito de septo ventricular foi a anomalia mais diagnosticada no período pré-natal, representando 58% nessa casuística. A incidência de defeitos cardíacos está aumentada, independente da Síndrome da Transfusão Feto-fetal. Se um feto for acometido, o risco do outro estará aumentado, em 26,7%. Dentre as teorias sugeridas para o aumento de risco estão o próprio processo de divisão nas gestações monocoriônicas, causas genéticas e ambientais <sup>(58)</sup>.

Cordero et al. (2006) avaliaram 36 gestações monocoriônicas-monoamnióticas no período de 1990 e 2005. Dentre elas, 4 foram complicadas por malformação fetal, sendo que em 3 casos as anomalias eram discordantes. O envelhecimento de cordão, as malformações fetais, a síndrome da transfusão feto-fetal e a prematuridade foram responsáveis pela alta taxa de morbidade e mortalidade <sup>(59)</sup>.

Bahtiyar et al., em revisão sistemática, em 2007, mostraram que as gestações monocoriônicas-diamnióticas parecem representar fator de risco para defeitos cardíacos congênitos. Ao comparar com gestações únicas, as anormalidades cardíacas são mais prevalentes em monocoriônicos. As gestações monocoriônicas-diamnióticas têm risco aproximado de 9 vezes maior e, se houver Síndrome da transfusão feto-fetal, aumenta para 13 – 14 vezes o risco de apresentar malformações cardíacas (RR, 2,78; 95% IC, 1,03-7,52;  $p=0,04$ ). Os mecanismos que levam a esse aumento ainda não estão claros, parece que a placentação anormal associado à predisposição

genética pode influir e estudos recentes têm atribuído a fatores angiogênicos aberrantes, tais como fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) <sup>(60)</sup>.

Lewi et al., em 2008, incluíram 202 gestações gemelares monocoriônicas-diamnióticas. As anomalias congênitas “major” ocorreram em 16% dos casos e afetaram apenas um dos gemelares, portanto, anomalias discordantes. Dentre as anomalias observadas, a anencefalia, a agenesia sacral, a displasia renal multicística, a fenda labial e palatina estavam presentes <sup>(61)</sup>.

Hack et al. (2009) realizaram estudo em 98 gestações monocoriônicas-monoamnióticas, no período de 2000 e 2007. Observaram taxa de mortalidade perinatal de 19%. A incidência de anomalias cardíacas e cerebrais foi de 4% e 5%, respectivamente. Dentre as anormalidades cardíacas estavam: coarctação da aorta, defeitos de septo interventricular, transposição dos grandes vasos e insuficiência tricúspide <sup>(62)</sup>.

### **3.6 RESULTADO PERINATAL**

As malformações fetais, com prevalência de 3 a 5% dos nascidos vivos, têm um papel importante no aumento das taxas de mortalidade, em todo o mundo, respondendo por 20 a 30% das mortes perinatais. Nos Estados Unidos, os dados preliminares referente ao ano de 2011 mostram que, em 56,4% de todos os óbitos infantis, as malformações congênitas e as anormalidades cromossômicas lideram com 20,8%, mantendo níveis do ano anterior, de 20,2% <sup>(5, 6)</sup>.

Alguns estudos publicados, tendo como foco a presença da malformação fetal estrutural, avaliaram o resultado perinatal dessas gestações gemelares com esse fator agravante.

Em 1993, Heydanus et al., avaliaram 23 gestações com fetos afetados estruturalmente, e as compararam com 23 gestações gemelares sem malformação fetal. As malformações incluíram: malformações múltiplas (n= 6), trato urinário (n=7), defeitos do tubo neural (n =5), onfalocele (n=3), defeitos cardíacos (n=1) e higroma cístico (n=1). Observaram que as taxas de parto pré-termo não eram significativamente diferentes entre os grupos de 34,2 vs 35,5 semanas ( $p=0,2$ ), no entanto, a taxa de mortalidade era maior no grupo malformado, 65% vs 9% ( $p<0,001$ ), respectivamente. A alta taxa de mortalidade perinatal estava associada à natureza da malformação no feto acometido <sup>(63)</sup>.

Em 1996, Malone et al. <sup>(64)</sup> avaliaram 14 gestações gemelares com feto portador de anomalia “major”, sendo o diagnóstico antenatal realizado até 20 semanas, e compararam com gestações gemelares com fetos normais (78 casos). As gestações gemelares com intercorrência obstétrica, comprometimento dos dois fetos e as anomalias fetais menores foram excluídas. Nesse estudo, não foram observadas diferenças significantes quanto à idade materna, raça, paridade ou antecedente para parto pré-termo. O risco de parto antes de 36 semanas foi de 78% para gestação com anomalia e 59% para o grupo controle, resultando um risco atribuído à anomalia fetal de 19,6%.

Nesse estudo, a idade gestacional média do parto nas gestações com malformação foi de 33,4 vs 35,6 semanas no grupo sem anomalia ( $p=0,008$ ). A taxa de cesáreas (64,3% vs 41,0%;  $p=0,01$ ) e a de mortalidade perinatal ( $p<0,001$ ), refletindo a alta letalidade das malformações e complicações da prematuridade, se apresentaram mais elevadas no grupo com malformação. A conclusão é de que há um aumento de risco de parto pré-termo em relação a gestações gemelares sem anomalias <sup>(64)</sup>.

Alexander et al. (1997) avaliaram 970 gestações gemelares distribuídas em três grupos assim discriminados: fetos com anomalia “major” ( $n=18$ ), fetos com anomalia “minor” ( $n=38$ ) e sem anomalias ( $n=914$ ). Não foram observadas diferenças significantes nos grupos quanto à idade materna, raça, paridade ou complicações antenatais. O estudo mostrou frequência maior de parto prematuro nas gestações com anomalia “major”, com idade gestacional média no parto de 32,9 semanas, duas semanas a menos, quando comparada com gestação com anomalia “minor” e sem anormalidades, cujas idades gestacionais médias foram de 34,5 e 35,6 semanas, respectivamente. Observou-se uma diferença significativa entre o grupo com malformação “major” e o sem malformação ( $p<0,05$ ). O peso ao nascer também foi menor nos fetos com anomalia “major”, 1.686g vs 2.291g ( $p<0,005$ ), enquanto que o tempo de internação e uso de ventilação mecânica foram maiores para esses fetos. Os grupos citados não apresentaram diferença na incidência de sepse, enterocolite necrotizante ou hemorragia intraventricular. Com relação à taxa de mortalidade perinatal, foi observado um aumento maior nos gemelares com malformação “major”



(28%), quando comparados ao grupo com malformação “menor” (1%) e ao grupo sem anomalia (1%) ( $p < 0,05$ ), já o cogemelar normal apresentou taxa de 6% de óbito. Portanto, esse estudo concluiu que a presença de um feto malformado aumenta o risco de parto prematuro <sup>(65)</sup>.

Nassar et al. (2000) avaliaram 25 casos de gestações gemelares com presença de um dos fetos com anomalia estrutural, nascidos após 24 semanas completas. O grupo controle consistia em 547 gestações gemelares sem anormalidades. As anormalidades mais comumente detectadas foram: gastrointestinais ( $n=7$ ), genitourinárias ( $n=6$ ) e cardíacas ( $n=6$ ), seguidas de anormalidades do sistema nervoso central ( $n=3$ ), cromossomopatias ( $n=2$ ) e higroma cístico ( $n=1$ ). A discordância maior ou igual a 30% de peso ao nascimento e o pobre resultado perinatal foram observados nas alterações cardíacas. A idade gestacional média do parto no grupo com malformação e no grupo controle foi 34,0 vs 35,6 semanas ( $p=0,019$ ). A incidência de partos abaixo de 37 semanas nos grupos foi 23% vs 27%, respectivamente. Os dados desse estudo mostraram que gestações gemelares com presença de feto com anomalia apresentavam risco maior para parto prematuro até 37 semanas, mas não antes de 34 semanas. Quando comparado com o grupo controle, o cogemelar não apresentava diferenças significantes no resultado perinatal. O baixo score de Apgar se relacionava mais à gravidade da anomalia do que à idade gestacional, o que exigia, conseqüentemente, um maior tempo de internação. Com relação à taxa de mortalidade, ela se encontrava diretamente relacionado à gravidade

da anomalia. A taxa de mortalidade do grupo com malformação era de 80,0/1000, quanto a do o grupo controle, de 6,4/1000;  $p < 0,001$  <sup>(66)</sup>.

Outro estudo foi de Chang et al., em 2004, com 1.400 gestações gemelares, sendo 35 pares de gêmeos, com um feto comprometido por anomalia “major”, cuja incidência foi de 2,5% e a taxa de detecção pré-natal, de 80% (n=28). Nessa casuística, os casos de Síndrome da transfusão feto-fetal não foram excluídos. A idade gestacional média do parto foi 34,6 semanas no grupo com malformação e 35,1 semanas no grupo sem anomalia ( $p=0,34$ ). Ao excluir os casos de Síndrome da transfusão feto-fetal (n=3), o parto ocorreu em idade gestacional média de 35,1 semanas. Com essa complicação, os cogemelares normais (n=3) foram à óbito. Os autores concluíram que o resultado perinatal do cogemelar normal não era afetado pela presença do feto com malformação e que não estava relacionado com o aumento de parto prematuro. No entanto, se ocorrer a Síndrome da transfusão feto-fetal, haverá o aumento da taxa de mortalidade perinatal <sup>(67)</sup>.

Gul et al., em 2005, realizaram estudo prospectivo em que avaliaram 17 casos de gestação gemelar com anomalia fetal, sendo que 13 eram discordantes para malformação e compararam com grupo controle de gestações gemelares sem anomalia. As alterações encontradas no estudo foram: malformação cranioespinhal (n=8; 62%), gastrointestinal (n=2; 15%), sistema urinário (n=1; 8%) e associação de malformação cranioespinhal e gastrointestinal (n=1; 8%). Foram identificadas diferenças importantes entre o grupo normal e o que apresentava anomalia. A idade gestacional média de parto foi 34 semanas vs 32 semanas ( $p=0,029$ ), o peso médio, 2.030g vs

1.640g ( $p=0,022$ ) e a taxa de sobrevivência foi 91,1% vs 69,2% ( $p=0,018$ ). A conclusão desse estudo mostrava que gestações gemelares com presença de um feto malformado aumentava o risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer e mortalidade do cogemelar normal <sup>(39)</sup>.

Em 2009, Sun et al. realizaram um estudo populacional retrospectivo, utilizando dados de 1995 a 1997, em um grupo de 3.307 gemelares com um feto com malformação estrutural e o outro grupo com 12.813 gemelares sem anomalia, para avaliar o impacto da presença de malformação na gestação gemelar. A taxa de gestações com um feto afetado foi de 2,5% e, com ambos afetados, 1,0%. Não observaram diferença significativa entre os dois grupos do estudo em relação à idade materna, paridade e sexo do feto normal. Houve diferença significativa na média de peso ao nascer ( $2.265 \pm 684\text{g}$  vs  $2.417 \pm 617\text{g}$ ;  $p<0,0001$ ) e idade gestacional do parto ( $35,1 \pm 3,7$  semanas vs  $35,8 \pm 3,3$  semanas;  $p<0,0001$ ). Os partos abaixo de 37 semanas ocorreram em 61,7% do grupo com anomalia (OR: 1,43; IC95: 1,32-1,54), o óbito fetal, em 2,03% (OR: 3,75; IC95: 2,61-5,38) e o óbito neonatal, em 1,63% (OR: 2,08; IC95: 1,47-2,94). Esse estudo concluiu que a malformação estrutural aumenta o risco de resultado perinatal adverso no cogemelar normal. Observou-se que a presença de um feto com malformação estava altamente associada a parto pré-termo, baixo peso ao nascer, muito baixo peso ao nascer, uso de ventilação assistida, baixo score de Apgar, óbito fetal, neonatal ou infantil no cogemelar normal <sup>(68)</sup>.

Harper et al., em 2012, publicaram um estudo com o objetivo de avaliar o aumento do risco de parto pré-termo e RCIU em gestações

gemelares que apresentam um feto com malformação estrutural. O estudo identificou 66 gemelares com malformação “major”. A idade gestacional média do parto nos grupos com e sem malformação foi, respectivamente, 35,7 vs 36,0 semanas ( $p=0,43$ ). O peso fetal foi semelhante nos dois grupos, 2.488g vs 2.469g ( $p=0,60$ ). Relataram as seguintes taxas para partos abaixo de 37 semanas: gestações com anomalia discordante, 66,5% vs 63,6%; gestações sem anomalia ( $p=0,61$ ) ou peso fetal abaixo do percentil 10, 22,7%, com anomalia discordante vs 21,3%, sem anomalia ( $p=0,78$ ). Observaram que a existência de anomalia fetal discordante em gestações gemelares não aumentava o risco de parto prematuro ou presença de restrição de crescimento intrauterino na comparação com gestações sem anomalia <sup>(40)</sup>.

Abaixo, observa-se a tabela 2 com os estudos sobre resultado perinatal de gestações gemelares, apresentando um feto com malformação com diagnóstico ultrassonográfico antenatal.

**Tabela 2 -** Estudos referentes ao resultado perinatal de gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” com diagnóstico ultrassonográfico antenatal

AUTOR/ANO	Tipo de estudo	N	IMAT	CORION	IGPARTO (DP)	Peso ao Nascer	DESFECHO (%)						Achados
							Feto malformado			Cogemelar normal			
							OIU	ONN	NV	OIU	ONN	NV	
Heydanus et al. 1993 <sup>(63)</sup>	Retrospectivo Caso controle	23	31	DC: 10 MC: 9 NM: 4	34.2 (4.9)	MF: 1921 (697) NL: 2228 (703)	6 (26)	9 (39)	8 (34.8)	2 (8.7)	2 (8.7)	19 (82.6)	- Não mostrou diferença quanto à prematuridade - Alta mortalidade para o feto malformado
Malone et al. 1996 <sup>(64)</sup>	Retrospectivo Caso controle	14	30.9	NM	33.6 (3.4)	1864 (672)*	4 (28.6)	4 (28.6)	6 (42.9)	0	1 (7.1)	13 (92.9)	- Risco aumentado para prematuridade < 36 semanas
Nassar et al. 2000 <sup>(66)</sup>	Retrospectivo Caso controle	25	27	NM	34.0 (3.2)	MF: 1772.6 (64.25) NL: 2239.6 (74.26)	1 (4)	3 (12)	21 (84)	0	0	25 (100)	- Resultado perinatal do cogemelar normal semelhante ao grupo controle - Risco aumentado de prematuridade < 37 semanas, mas não < 34 semanas
Gul et al. 2005 <sup>(39)</sup>	Prospectivo Caso controle	13	NM	DC: 10 MC: 3	32	1640*	3 (23.1)	10 (76.9)	0	3 (23.1)	1 (7.7)	9 (69.2)	- Risco aumentado para prematuridade - Risco aumentado para baixo peso - Risco aumentado para mortalidade do cogemelar normal

N: número de casos; IMAT: idade materna; CORION: corionicidade; IGPARTO: idade gestacional do parto; DP: desvio padrão; NM: não mencionado; DC: dicoriônica; MC: monocoriônica; MCDA: monocoriônica diamniótica; MCMA: monocoriônica monoamniótica; MF: malformado; OIU: óbito intrauterino; ONN: óbito neonatal; \* média do grupo



## **4 Casuística e Método**

---





#### **4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA**

Trata-se de um estudo retrospectivo.

#### **4.2 ÉTICA**

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Projeto número 0212/10 (ANEXO A).

Por se tratar de estudo retrospectivo, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não foi necessário.

#### **4.3 CASUÍSTICA**

Foram avaliados os casos de gestações gemelares com diagnóstico de malformação estrutural “major” em um dos fetos, e que foram acompanhados no Setor de Gestação Múltipla do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de janeiro de 1999 a setembro de 2012.

## 4.4 MÉTODO

### 4.4.1 Critérios de Inclusão

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

- Gestações gemelares com diagnóstico ultrassonográfico de malformação fetal estrutural, confirmado no Setor de Gestações Múltiplas da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, até 26 semanas de gestação, no período de janeiro de 1999 e setembro de 2012
- Ausência de complicações específicas das gestações monocoriônicas (gêmeos unidos, gêmeos acárdicos e Síndrome da transfusão feto-fetal)
- Ambos os fetos vivos, na ocasião do diagnóstico da malformação fetal por exame ultrassonográfico realizado na instituição
- Malformação fetal estrutural “major” acometendo somente um dos fetos
- Resultado da gestação conhecido e malformação confirmada após o nascimento

#### **4.4.2 Tamanho Amostral**

Neste estudo foi utilizada a amostra por conveniência.

#### **4.4.3 Identificação dos Casos**

A identificação dos casos foi feita por meio de consulta aos bancos de dados eletrônicos da Clínica Obstétrica do HCFMUSP (USS – “Fetal Database Network” versão 3.32, de 1998 a 2003 e SILOG – Sistema Informatizado de Laudos em Obstetrícia e Ginecologia, de 2004 a 2012). Após identificar o caso, foi feita a confirmação por meio de levantamento de todos os exames ultrassonográficos realizados na instituição.

#### **4.4.4 Coleta de Dados**

Para todos os casos identificados, foram coletadas informações sobre os dados demográficos maternos, antecedentes clínicos e obstétricos maternos, dados da evolução da gestação atual, dados do parto e dos recém-nascidos e preenchidos em ficha específica de coleta de dados (ANEXO B).

Para a obtenção dos dados maternos, foram feitas as consultas em bancos de dados informatizados da enfermaria da Clínica Obstétrica do HCFMUSP e em prontuários das pacientes.

Os dados perinatais foram obtidos em levantamentos nos livros de parto do Centro Obstétrico do HCFMUSP, livros dos recém-nascidos no berçário e em seus prontuários no Instituto da Criança e Instituto Central. Nos casos em que o parto ocorreu em outro serviço, foi realizado contato telefônico com a paciente para obtenção das informações.

Os resultados laboratoriais e estudos anatomopatológicos das placentas foram obtidos por meio de consulta ao Sistema Informatizado do Laboratório Central do HCFMUSP.

#### **4.4.5 Exame ultrassonográfico**

O exame ultrassonográfico para o diagnóstico da malformação foi realizado por médico assistente do Setor de Gestação Múltipla, com os aparelhos Corevision (Toshiba, Japão), Envisor (Philips, Holanda) e Voluson Pró e Expert (General Eletrics, Áustria). A avaliação foi realizada preferencialmente, por via abdominal, com transdutores convexos de 3,5 MHz. Quando necessário, a avaliação foi complementada com exame endovaginal, com transdutor endocavitário de 7,5 MHz.

#### 4.4.6 Variáveis do Estudo

##### A. Variáveis maternas

- Idade materna, na ocasião da primeira avaliação ultrassonográfica, expressa em anos;
- Cor: classificada em branca, negra ou parda;
- Antecedentes clínicos, referente à hipertensão arterial, doença cardiológica, doença respiratória, doença neuropsiquiátrica, neoplasia, doença do aparelho locomotor, doença ginecológica;
- Antecedentes obstétricos relativos ao número de gestações, partos e perdas gestacionais.

##### B. Corionicidade e amnionicidade

Os seguintes parâmetros foram coletados:

A classificação da gestação quanto à corionicidade foi:

- Dicoriônica
- Monocoriônica diamniótica
- Monocoriônica monoamniótica
- Massa Placentária Única, diamniótica

A corionicidade e a amnionicidade foram determinadas pelo exame ultrassonográfico precoce, de primeiro trimestre, quando disponível, seguindo-se as recomendações estabelecidas na literatura <sup>(69, 70, 71, 72)</sup>.

- Gestação dicoriônica: definida a partir da quinta semana pela visualização de mais de um saco gestacional e da presença de septo espesso entre eles. Após a nona semana, a identificação na inserção placentária do “Sinal do lambda”, que corresponde à projeção do componente coriônico entre as membranas amnióticas, caracteriza esse tipo de gestação.
- Gestação monocoriônica: a partir da sexta semana, observa-se a presença de mais de um embrião, com vitalidade, no mesmo saco gestacional. A visibilização do âmnio ocorre a partir da oitava semana.

No final do primeiro trimestre, a presença do “Sinal do T”, que corresponde à inserção abrupta das membranas amnióticas na placenta, dando origem a um septo fino entre as cavidades, caracteriza essa gestação.

Durante o segundo trimestre, as gestações dicoriônicas foram definidas pela constatação de um dos achados ultrassonográficos descritos a seguir:

- Persistência do “Sinal do Lambda”
- Fetos de sexos discordantes
- Placentas inseridas em sítios distintos da cavidade uterina

Após o parto, o estudo anatomopatológico da(s) placenta(s) foi utilizado para confirmar a corionicidade da gestação previamente

estabelecida ou esclarecer os casos com massa placentária única, diamniótica ao exame ultrassonográfico pré-natal.

### C. Variáveis fetais

- Idade gestacional do diagnóstico da malformação, expressa em semanas

A datação da gestação foi calculada com base na data da última menstruação (DUM), desde que confirmada pela biometria fetal em exame ultrassonográfico da primeira metade da gestação.

Em caso de DUM incerta ou desconhecida, ou de discordância entre a idade gestacional menstrual e a observada ao exame ultrassonográfico, a datação ultrassonográfica prevaleceu.

No primeiro trimestre foi utilizada a medida do comprimento cabeça-nádegas (CCN). Quando era observada discordância maior que 7 dias com a idade gestacional menstrual, foi considerado o exame ultrassonográfico.

No segundo trimestre, quando a discordância entre idade gestacional menstrual e a estimada pela biometria fetal era maior que 10 dias, considerou-se o exame ultrassonográfico para melhor datação, com medidas do diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur.

- Tipo de malformação estrutural encontrada de acordo com o local de acometimento

As malformações foram agrupadas de acordo com o sistema ou segmento acometido:

- Sistema Nervoso Central
- Face
- Cardíacas
- Torácicas não cardíacas
- Parede Abdominal
- Gastrointestinal
- Genitourinárias
- Coluna Vertebral
- Extremidades e Partes Moles
- Derrames

- Tipos de malformação estrutural encontrada “major” ou “minor”

As malformações foram classificadas de acordo com sua gravidade, segundo a publicação Marden et al.<sup>(44)</sup>, em:

- “major”: anormalidade letal, incurável ou capaz de provocar acentuada deficiência ou requerer intervenção



cirúrgica maior, porém com alto risco de seqüela grave ao indivíduo.

- “menor”: anormalidade menos grave, que pode requerer cirurgia, porém sem consequências graves para o indivíduo.

- Número de malformações “major” encontrado

Os fetos foram distribuídos de acordo com o número de malformações:

- 1 malformação
- 2 malformações
- 3 malformações ou mais

#### **D. Variáveis do Parto**

Para cada caso documentado, foram analisados os seguintes dados do parto:

- Idade gestacional no parto, expressa em semanas.
- Via de parto:
  - Vaginal
  - Cesárea

- Parto Combinado: caracterizado como o nascimento do primeiro gemelar pela via vaginal, e o segundo gemelar, por cesárea <sup>(9)</sup>

### **E. Variáveis neonatais**

Foram coletados para cada recém-nascido:

- Resultado perinatal:
  - Nativivo
  - Natimorto

Para os casos em que o recém-nascido nasceu vivo, a condição de alta hospitalar foi avaliada, interessando:

- Vivo
  - Óbito : entende-se como a morte do recém-nascido após o nascimento.
- Peso dos recém-nascidos ao nascimento, expresso em gramas.

Para adequação do peso em relação à idade gestacional foi utilizado percentil 10 e o percentil 90 da curva de gêmeos de Alexander et al. (1998). Os casos em que o peso estava abaixo do percentil 10 foram classificados como pequenos para idade gestacional <sup>(73)</sup>.

- Sexo dos recém-nascidos

Masculino, feminino ou ignorado

- Diagnósticos adicionais

Definidos como aqueles diagnósticos encontrados e descritos pelo neonatologista, após o nascimento, que não foram referidos nos exames ultrassonográficos realizados durante o período pré-natal.

- Tempo de internação hospitalar, expresso em dias.

#### F. Desfechos de interesse

- **Óbito intrauterino:** definido como a morte do produto conceptual antes da expulsão ou extração completa do corpo materno, independente da idade gestacional, segundo a OMS <sup>(9)</sup>.
- **Parto prematuro:** parto espontâneo ocorrido antes de 32 semanas completas ou 224 dias.

#### 4.4.7 Armazenamento dos Dados

Todos os dados coletados foram armazenados em planilha eletrônica Excel ® (*Microsoft Corporation*, EUA, 2003).

#### 4.4.8 Análise estatística

Os dados coletados foram analisados pelo programa estatístico “Medcalc”.

A análise descritiva das variáveis quantitativas foi baseada na observação dos valores mínimo e máximo, além do cálculo da média e desvio-padrão. Para as variáveis categóricas, foram calculadas as frequências absoluta e relativa.

A análise comparativa das variáveis quantitativas empregou o teste não paramétrico de Mann Whitney e, na comparação de proporções, o teste qui-quadrado, ou exato de Fisher, quando apropriado.

Para avaliar as variáveis relacionadas com o desfecho de interesse, foi empregada a análise de regressão logística (“Stepwise”) para analisar com qual dos parâmetros a seguir listados, o desfecho perinatal adverso (OIU e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas) se relacionava, ou seja, quais eram preditores significantes de óbito intrauterino e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas.

Nos testes estatísticos, o nível de significância considerado foi de 5%, ao passo que para a análise de regressão logística foi definido como  $< 0,15$ .

A regressão logística foi realizada, utilizando as seguintes variáveis:

- Idade materna, expressa em anos
- Idade gestacional do diagnóstico, expressa em semanas

- Corionicidade: 0: dicoriônica; 1: monocoriônica; 2: massa placentária única, diamniótica
- Número de MF Major
- OIU do feto malformado para avaliar sua repercussão ou relação com o co-gemelar normal: 0: não; 1: sim
- Sexo do feto malformado: 0: feminino; 1: masculino; 2: ignorado
- Sexo do feto normal: 0: feminino; 1: masculino; 2: ignorado
- Tipos de malformação encontrada, de acordo com o órgão ou sistema comprometido: sistema nervoso central, face, tórax, coração, trato gastro-intestinal, trato genitourinário, parede abdominal, coluna, extremidades e partes moles, derrame: 0: ausente; 1: presente



## **5 Resultados**

---





## 5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

No período do estudo, foram avaliadas 2537 gestações gemelares no Setor de Gestação Múltipla da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, dentre as quais 167 (6,6%) apresentaram diagnóstico de malformação estrutural fetal. Foram identificados: 27 casos (16,1%) em que ambos os gemelares apresentavam malformações; 51 casos (30,5%) com malformação estrutural “menor” e 89 casos (53,3%) com malformação estrutural “maior”. As malformações “menor” e “maior” corresponderam a 2,0% e 3,5% de todas as gestações avaliadas, respectivamente. Foram excluídos 15 casos (16,8%) com dados incompletos e 23 (25,8%) com malformação “maior” que tiveram o seu diagnóstico realizado ou confirmado após 26 semanas.

Portanto, a casuística final do presente estudo foi composta por 51 casos de gestações gemelares com malformação estrutural “maior” acometendo apenas um feto e que tiveram diagnóstico ultrassonográfico realizado ou confirmado até 26 semanas.

## 5.2 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS MATERNAS

### - Idade materna e cor

Na população estudada, a média da idade materna foi de  $30,0 \pm 7,9$  anos, sendo que variou de 15,8 anos a 44,1 anos. Dezesesseis (31,4%) mulheres apresentavam idade maior ou igual a 35 anos.

Quanto à cor: 37 (72,5%) eram brancas, 10 (19,6%), pardas e 4 (7,9%), eram negras.

### - Antecedentes clínicos

Quanto à história prévia das gestantes do estudo, 36 pacientes (70,5%) não apresentavam antecedentes clínicos relevantes.

Quinze gestantes (29,4%) apresentavam pelo menos um antecedente de relevância. A tabela 3 discrimina os antecedentes clínicos presentes nas gestantes do estudo.

**Tabela 3** - Distribuição de antecedentes clínicos maternos encontrados em 51 casos de gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP - janeiro de 1999 a setembro de 2012

<b>Antecedentes</b>	<b>n*</b>	<b>%</b>
Hipertensão Arterial	6	14,6
Doença Respiratória	4	7,3
Doença Neuropsiquiátrica	2	7,3
Neoplasia	2	2,1
Doença do Aparelho Locomotor	2	2,1
Doença Ginecológica	1	1,1
Doença Cardiológica	1	1,1

\* Algumas mulheres apresentavam mais de uma afecção; n = número de casos; % = porcento

#### **- Antecedentes obstétricos**

Com relação ao número de gestações anteriores, 18 (35,3%) gestantes eram primigestas. Em vinte e dois casos (43,1%), as gestantes eram nulíparas.

### 5.3 CORIONICIDADE E AMNIONICIDADE DA GESTAÇÃO

Quanto à corionicidade, foi observado que 60,8% das gestações eram dicoriônicas.

A distribuição das gestações de acordo com a corionicidade está demonstrada na tabela 4.

**Tabela 4** - Distribuição dos 51 casos de gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” de acordo com a corionicidade – HCFMUSP - janeiro de 1999 a setembro de 2012

Corionicidade	n	%
Dicoriônica	31	60,8
Monocoriônica diamniótica	15	29,4
Monocoriônica monoamniótica	4	7,8
Massa placentária única	1	2,0
Total	51	100

n = número de casos; %: por cento

## 5.4 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS FETAIS

### - Idade gestacional no diagnóstico

A média da idade gestacional no momento do diagnóstico da anomalia fetal foi de  $21,5 \pm 3,7$  semanas, variando de 12 a 26,9 semanas. A Tabela 5 mostra a distribuição das gestações de acordo com a idade gestacional do diagnóstico.

**Tabela 5** - Distribuição dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” de acordo com a idade gestacional do diagnóstico – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Idade Gestacional (sem)	n	%
< 16	3	5,9
$\geq 16$ e < 20	17	33,3
$\geq 20$ e < 24	12	23,5
$\geq 24$ e < 26	19	37,3
Total	51	100

sem = semanas; n = número de casos; % = por cento

### - Tipo de Malformação Estrutural encontrada

O principal órgão acometido foi o coração em 31,4% dos casos, seguido dos defeitos da parede abdominal e sistema nervoso central. A distribuição segundo os órgãos e/ou sistemas acometidos está representada na tabela 6.

**Tabela 6** - Distribuição das malformações estruturais de acordo com os órgãos e/ou sistemas acometidos nos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Órgão ou Sistema comprometido	n*	%
Cardíaco	16	31,4
Parede Abdominal	15	29,4
Sistema Nervoso Central	11	21,5
Coluna Vertebral	09	17,6
Derrame	09	17,6
Torácico não cardíaco	08	15,7
Trato Genitourinário	7	13,7
Extremidade e partes moles	02	3,9
Trato Gastrointestinal	01	1,9
Face	01	1,9

\* Alguns fetos têm mais de um sistema ou órgão acometido; n = número de casos; % = por cento

### - Número de malformações “major” encontradas

Dentre os 51 fetos com malformação estrutural “major”, 64,7% (n = 33) apresentavam apenas uma malformação, 23,5% (n = 12), duas malformações e 11,8% (n = 6), três ou mais malformações.

## 5.5 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS DO PARTO

### - Idade gestacional no parto

O parto ocorreu em idade gestacional média de  $33,9 \pm 3,8$  semanas. A idade gestacional mínima, na população estudada, foi de 24 semanas e a máxima, de 39,9 semanas.

A distribuição dos casos, de acordo com a idade gestacional em que ocorreu o parto, está representada na tabela 7.

**Tabela 7 -** Distribuição dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” de acordo com a idade gestacional do parto – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Idade Gestacional do Parto (sem)	n	%
< 28	4	7,8
< 30	6	11,8
< 32	14	27,5
<34	24	47,1
<37	39	76,5

sem = semanas; n = número de casos; % = por cento

### - Via de Parto

A via de parto foi distribuída da seguinte forma: 40 casos (78,4%), parto cesáreo e 11 casos (21,6%), parto vaginal. Não houve casos realizados pela via combinada.

A indicação de cesárea em 12 (30%) casos deveu-se a trabalho de parto prematuro. A tabela 8 discrimina as indicações de cesárea.

**Tabela 8** - Distribuição das indicações de cesárea nas 40 gestações gemelares com um feto acometido por malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro 1999 a setembro de 2012

Indicação	n*	%
Trabalho de parto prematuro	12	30,0
Cicatriz uterina prévia	06	15,0
Malformação fetal	06	15,0
1º gemelar em apresentação pélvica/Córmica	06	15,0
Gestação de termo	04	10,0
Sufrimento fetal agudo	04	10,0
Placenta prévia/sangramento vaginal	03	7,5
Rotura prematura das membranas ovulares	02	5,0
Restrição de crescimento intrauterino	01	2,5
Alteração de vitalidade fetal	01	2,5

\* Algumas gestantes apresentavam mais de uma indicação; n = número de casos; % = percento



## 5.6 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS NEONATAIS

### - Resultado perinatal

Dentre os 102 fetos, o OIU ocorreu em 15 (29,4%) com malformação estrutural “major” e 04 (7,8%) cogemelares normais. Dos 36 (70,6%) nascidos vivos com malformação estrutural, 17 (47,2%) evoluíram para ONN. Já o cogemelar normal nasceu vivo em 47 (92,1%) casos, sendo que 4 evoluíram para ONN (8,5%) ( $p < 0,01$ ).

A tabela 9 mostra a distribuição dos desfechos ocorridos nas gestações gemelares com um feto acometido por malformação “major” e a tabela 10 ilustra o desfecho dos cogemelares normais de acordo com o feto malformado.

**Tabela 9** - Distribuição do desfecho ocorrido nos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

	Cogemelar normal (%) (n = 51)	Feto malformado (%) (n = 51)
<b>Óbito intrauterino</b>	4 (7,9)	15 (29,4)
<b>Nascido vivo</b>	47 (92,1)	36 (70,6)
<b>Óbito Neonatal</b>	4 (8,5)	17 (47,2)
<b>Vivo</b>	43 (91,5)	19 (52,8)

n = número de casos; % = por cento

Teste qui-quadrado  $p < 0,01$

**Tabela 10** - Distribuição do desfecho do cogemelar normal de acordo com o desfecho do feto malformado nos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

		<b>Co-gemelar Normal</b>		
		Óbito intra-uterino (n= 4)	Óbito Neonatal (n = 4)	Vivos (n = 43)
<b>Feto Malformado</b>	Óbito intra-uterino (n = 15)	04	01	10
	Óbito Neonatal (n = 17)	-	03	14
	Vivos (n= 19)	-	-	19

n = número de casos

### - Peso Fetal

Não foram observadas diferenças significativas quanto ao peso de nascimento dos recém-nascidos malformados e os cogemelares normais (Tabela 11).

**Tabela 11** - Caracterização do peso ao nascer em 83 gemelares de gestação com um feto com malformação estrutural “major” - HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

	Todos	Cogemelar normal	Feto malformado	<i>p</i>
n	83	47	36	
Peso ao nascer, g (DP)	1.943 (620)	2.016 (674)	1.849 (536)	0,24
< 1.500g (%)	16 (19,2)	9 (19,1)	7 (19,4)	>0,99
< percentil 10 (%)	24 (29)	10 (21,3)	14 (38,9)	0,13

n = número de casos; DP = desvio padrão; *p* = nível descritivo de significância

### **- Sexo dos recém-nascidos**

Quanto ao sexo, 38 (74,5%) casos apresentavam concordância de sexo: 20 (39,2%) eram pares femininos e 18 (35,3%), pares masculinos. Em 8 (15,7%) casos, os pares eram discordantes, e em 5 (9,8%), o sexo era ignorado em pelo menos um dos fetos.

### **- Diagnósticos adicionais**

O exame clínico pós-natal identificou anomalias adicionais em 4 (7,8%) recém-nascidos.

Os diagnósticos adicionais encontrados foram:

- Cardiopatia: Comunicação Interventricular (n =1)
- Alterações gastrointestinais: ânus imperfurado (n = 1) e duplicação gastrointestinal (n = 1)
- Fenda palatina posterior (n=1)

### - Tempo de internação hospitalar

Os fetos com malformação estrutural que foram nativos tiveram, em média,  $32,6 \pm 23,8$  dias de internação, apresentando diferença significativa com os cogemelares normais que tiveram  $17,5 \pm 18,1$  dias ( $p = 0,002$ ).

O tempo médio de internação do grupo, dos fetos que nasceram vivos foi de  $21,7$  dias  $\pm 20,6$ , com a mediana de 17, mínimo de 2 dias e máximo de 113 dias. Com relação a todos os recém-nascidos que nasceram vivos e evoluíram para óbito, a média foi de 3,5 dias ( $\pm 5,3$ ), a mediana de 1 dia, mínimo de 0 e máximo de 18 dias.

A tabela 12 mostra a distribuição dos dias de internação dos fetos que nasceram vivos.

**Tabela 12** - Tempo de internação hospitalar após o nascimento de fetos nascidos vivos de 47 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

	Tempo de internação dias (DP)		p
	cogemelar	feto malformado	
<b>Vivos</b>	17,5 (18,1)	32,6 (23,2)	0,002
<b>Óbito</b>	1,8 (1,7)	4,0 (5,6)	0,87

DP: desvio padrão; p: nível de significância para teste de Mann-Whitney

## **5.7 PREDIÇÃO DE DESFECHO PERINATAL ADVERSO**

### **5.7.1 Predição de óbito intrauterino do feto malformado**

Para predição de óbito intrauterino do feto malformado, a análise de regressão logística mostrou relevância nas variáveis: número de malformação “major” ( $p = 0,02$ ), presença de derrame ( $p = 0,06$ ) e corionicidade ( $p = 0,11$ ).

A tabela 13 demonstra a regressão logística para o óbito intrauterino do feto malformado; a tabela 14, demonstra a regressão logística “stepwise”.

**Tabela 13** - Regressão logística para desfecho de óbito intrauterino para o feto malformado em gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Variável	constante	erro padrão	p	OR	IC95
constante	-4,46				
corionicidade	2,30	1,02	0,02	10,0	1,34 - 74,6
idade gestacional no diagnóstico	-0,16	0,13	0,23	0,85	0,66 - 1,10
sexo do feto malformado	0,87	0,77	0,26	2,39	0,53 - 10,7
idade materna	0,03	0,06	0,67	1,03	0,91 - 1,16
número de malformações “major”	0,80		1,0	2,23	
sistema nervoso central	-0,47		1,0	0,63	
face	-14,07		1,0	0,0	
tórax	-0,34		1,0	0,71	
coração	1,06		1,0	2,90	
trato gastrointestinal	-16,42		1,0	0,0	
trato genitourinário	1,11		1,0	3,02	
parede	-1,07		1,0	0,34	
coluna	1,06		1,0	2,88	
extremidades e partes moles	19,15		1,0	207E+006	
derrame	1,80		1,0	6,07	

p: nível de significância estatística; OR: “odds ratio”; IC95: intervalo de confiança 95%

**Tabela 14** - Regressão logística “Stepwise” para predição de óbito intrauterino do feto malformado nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Variável	constante	erro padrão	<i>p</i>	OR	IC95
constante	-4,23				
número de malformações “major”	0,93	0,40	0,02	2,54	1,14- 5,62
derrame	1,55	0,82	0,06	4,73	0,95- 23,5
corionicidade	1,02	0,64	0,11	2,77	0,78- 9,78

*p*: nível de significância estatística; OR: “odds ratio”; IC95: intervalo de confiança 95%



### **5.7.2 Predição de óbito intrauterino para o cogemelar normal**

Para predição de óbito intrauterino para o cogemelar normal, a análise de regressão logística mostrou relevância apenas para corionicidade ( $p = 0,14$ ).

A tabela 15 mostra a regressão logística com todas as variáveis utilizadas e a tabela 16, a regressão logística “Stepwise”.

**Tabela 15** - Regressão logística para o desfecho de óbito intrauterino do cogemelar normal nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Variável	constante	erro padrão	p	OR	IC95
constante	-78,01				
idade gestacional no diagnóstico	0,69	0,54	0,20	2,0	0,70 - 5,71
sexo do feto normal	-1,26	2,90	0,66	0,28	0,001 - 83,5
idade materna	-0,01	0,11	0,95	0,99	0,80 - 1,23
corionicidade	20,77	3084	0,99	1,04E+009	
óbito intrauterino do feto malformado	22,83	3165	0,99	8,23E+009	

p: nível de significância estatística; OR: “odds ratio”; IC95: intervalo de confiança 95%

**Tabela 16** - Regressão logística “Stepwise” para predição de óbito intrauterino do cogemelar normal nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Variável	constante	erro padrão	p	OR	IC95
constante	-3,43				
corionicidade	1,76	1,20	0,14	5,81	0,56 - 60,5

p: nível de significância estatística; OR: “odds ratio”; IC95: intervalo de confiança 95%

### 5.7.3 Predição de parto prematuro abaixo de 32 semanas

Para a predição de parto prematuro em idade gestacional inferior a 32 semanas foram excluídos os casos de OIU de ambos os fetos. A análise de regressão logística mostrou relevância na presença de derrame no feto malformado ( $p = 0,04$ ).

A tabela 17 mostra a regressão logística com todas as variáveis utilizadas e, na tabela 18, tem-se a análise de regressão logística “Stepwise”.

**Tabela 17 -** Regressão logística para o desfecho de parto prematuro abaixo de 32 semanas nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Variável	constante	erro padrão	p	OR	IC95
constante	-0,39				
corionicidade	1,11	1,04	0,28	3,05	0,40 – 23,2
sexo do feto malformado	-1,44	1,65	0,38	0,24	0,009 – 6,0
idade gestacional do diagnóstico	-0,09	0,20	0,65	0,91	0,61 – 1,36
sexo do feto normal	0,50	1,54	0,75	1,65	0,08 – 33,8
idade materna	-0,001	0,06	0,98	1,0	0,88 – 1,13
número de malformações major	-0,47		1,0		
sistema nervoso central	0,21		1,0		
face	20,9		1,0		
torax	-0,42		1,0		
coração	-0,32		1,0		
trato gastrointestinal	-17,2		1,0		
trato genitourinário	-17,1		1,0		
parede	0,38		1,0		
coluna	-0,75		1,0		
extremidades e partes moles	17,3		1,0		
derrame	1,24		1,0		

p: nível de significância estatística; OR: “odds ratio”; IC95: intervalo de confiança 95%

**Tabela 18** - Regressão logística “Stepwise” para predição de parto prematuro abaixo de 32 semanas nas gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Variável	constante	erro padrão	<i>p</i>	OR	IC95
constante	- 1,70				
derrame	1,70	0,83	0,04	5,5	1,07 - 28,3

*p*: nível de significância; OR: “odds ratio”; IC95: intervalo de confiança de 95%

#### **5.7.4 Predição de óbito e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas**

Para a predição de óbito e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas, a análise de regressão logística mostrou relevância no número de malformações fetais ( $p = 0,06$ ) e na presença de derrame ( $p = 0,1$ ).

A tabela 19 demonstra a análise de regressão logística para o desfecho, óbito e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas, com todas as variáveis do estudo e a tabela 20 demonstra a análise de regressão logística “Stepwise” com as variáveis de relevância.

**Tabela 19** - Regressão logística para predição de óbito e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas em gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Variável	constante	erro padrão	p	OR	IC95
constante	-2,18				
corionicidade	1,31	0,76	0,09	3,70	0,83 – 16,5
idade do diagnóstico	-0,06	0,11	0,58	0,94	0,77 – 1,16
sexo do feto normal	0,35	0,87	0,69	1,42	0,26 – 7,87
idade materna	-0,01	0,05	0,81	0,99	0,89 – 1,09
sexo do feto malformado	-0,09	0,71	0,90	0,91	0,23 – 3,71
número de malformação “major”	-4,22		1,0		
sistema nervoso central	4,48		1,0		
face	23,70		1,0		
tórax	4,49		1,0		
coração	5,46		1,0		
trato gastrointestinal	-12,11		1,0		
trato gastrourinário	5,18		1,0		
parede	4,69		1,0		
coluna	4,79		1,0		
extremidades e partes moles	21,18		1,0		
derrame	6,77		1,0		

p: nível de significância; OR: “odds ratio”; IC95: intervalo de confiança de 95%

**Tabela 20** - Regressão logística “stepwise” para predição de óbito e/ou parto prematuro abaixo de 32 semanas em gestações gemelares com um feto com malformação estrutural “major” – HCFMUSP – janeiro de 1999 a setembro de 2012

Variável	constante	erro padrão	<i>p</i>	OR	IC95
constante	-1,61				
derrame	2,01	0,88	0,02	7,47	1,33 - 42,0
número de malformação “major”	0,58	0,35	0,10	1,78	0,90 - 3,51

*p*: nível de significância; OR: “odds ratio”; IC95: intervalo de confiança de 95%



## **6 Discussão**

---



O presente estudo mostrou que gestações gemelares com malformação fetal estrutural do tipo “major” em um feto evoluem para parto prematuro abaixo de 32 semanas, em 27,5%, óbito perinatal do feto malformado, em 62,7%, e óbito perinatal do cogemelar normal em 15,7%.

As malformações fetais são apontadas como a principal causa de óbito perinatal nos dias atuais, representando em torno de 30% desses óbitos. Nas gestações gemelares, com a complicação da malformação estrutural, há a necessidade de atenção especial nos casos em que apenas um feto é acometido, e principalmente em relação à monocorionicidade <sup>(10)</sup>.

As gestações gemelares apresentam maior risco de óbito intrauterino de um feto, ocorrendo em aproximadamente 3,7- 6,8% dessas gestações <sup>(74)</sup>. Conseqüentemente, pode haver o comprometimento da evolução do cogemelar sobrevivente, principalmente em gestação monocoriônica, em que o risco de complicação está presente. O óbito do sobrevivente pode ocorrer em aproximadamente 10% a 25%, enquanto nas dicoriônicas, esse desfecho é mais raro, em torno de 4% <sup>(30,31,32, 33)</sup>.

Em nossa casuística, 60,8% das gestações eram dicoriônicas, 37,2%, monocoriônicas, e dentre as últimas, 7,8% eram monoamnióticas. Na literatura, alguns estudos, como no estudo de Malone et al. <sup>(64)</sup>, Alexander et al. <sup>(65)</sup>, Nassar et al. <sup>(66)</sup> e Sun et al. <sup>(68)</sup>, não descreveram o tipo de corionicidade presente nas gestações gemelares avaliadas. Dentre as publicações que fazem esse relato, estão a de Heydanus et al. <sup>(63)</sup>, Chang et

al. <sup>(67)</sup>, Gul et al. <sup>(39)</sup>. e Harper et al. <sup>(40)</sup>. Nessas casuísticas, as gestações dicoriônicas variam de 43,5% a 76,9%, enquanto as monocoriônicas, de 23,1% a 39,1%. O estudo de Harper et al. <sup>(40)</sup> é o que melhor se assemelha a nossa casuística com relação às gestações dicoriônicas, com uma taxa de 60,6%. Porém, apresenta 12,1% de corionicidade desconhecida.

O HCFMUSP é um centro terciário que atende predominantemente a população do SUS, fato que explicaria a ocorrência de gestações espontaneamente concebidas pela maior parte das pacientes. Espera-se que aproximadamente dois terços dessas gestações gemelares sejam dizigóticas e um terço, monozigóticas. No entanto, nossa casuística apresenta proporção superior de gestações monocoriônicas (37,2%). Essa maior frequência de gestações monozigóticas, possivelmente reflete a maior associação desse tipo de gestações com anomalias fetais.

Assim como nos estudos de Kohl e Casey <sup>(22)</sup>, que identificaram 6% de malformações em gestações gemelares, sendo 2% do tipo “major”, e o estudo de Alexander et al. <sup>(65)</sup> que descreve 7%, no presente estudo, a incidência foi de 6,6%, sendo identificada malformação “major” em 3,5%. A taxa maior, nesta casuística, se deve provavelmente à Clínica Obstétrica do HCFMUSP constituir um serviço de referência para as gestações de alto risco.

Em nossa casuística, 23 casos foram avaliados após 26 semanas, correspondendo a 25,8% e 15 casos (16,8%) foram excluídos por motivo de dados incompletos. O HCFMUSP recebe todos os casos encaminhados por malformação fetal, independente do tempo gestacional. No entanto,

limitamos até 26 semanas a inclusão das pacientes, visto o interesse em avaliar os partos prematuros abaixo de 32 semanas e o óbito intrauterino, portanto, injustificável a inserção de idades gestacionais mais avançadas. Além disso, o limite estabelecido no presente estudo permite que as conclusões sejam aplicadas adequadamente no aconselhamento dos casais que são encaminhados, após o diagnóstico de uma anomalia fetal, visto que a idade preconizada para a realização da ultrassonografia morfológica de segundo trimestre é entre 20 e 24 semanas.

Em nosso estudo, o diagnóstico antenatal de malformações foi realizado em idade gestacional média de 21,5 semanas. Em alguns estudos, como o de Malone et al. <sup>(64)</sup>, esse diagnóstico foi realizado mais precocemente, com idade gestacional média de 18 semanas. Na “Tufts University School of Medicine” <sup>(64)</sup>, em Boston, o feticídio seletivo tem sido permitido desde 1992 e as pacientes recebem aconselhamento até a idade gestacional máxima de 24 semanas. Isso implica na realização de rastreamento precoce para poder oferecer à paciente a opção do procedimento. Em outros estudos como o de Heydanus et al. <sup>(63)</sup> e Gul et al. <sup>(39)</sup>, as malformações foram diagnosticadas após 24 semanas de gestação em 60,8% e 76,8% dos casos, respectivamente.

De fato, hoje, com equipamentos com resolução cada vez melhor e profissionais mais habilitados e experientes na área de Medicina Fetal, o diagnóstico das malformações estruturais deve ser realizado no primeiro trimestre, na medida do possível, uma vez que há anormalidades que só serão identificadas no segundo trimestre. A literatura tem relatado taxa de

detecção do método como nos estudos de Carvalho et al., Hernádi e Töröcsik e Achiron et al., em torno de 57%, em avaliações ultrassonográficas realizadas entre 11 e 14 semanas e, ademais, soma-se a importância do aconselhamento precoce do casal <sup>(46, 75, 76)</sup>.

Ao avaliar a quantidade de malformações presentes no feto, observamos, na maioria dos casos, em 64,7%, apenas uma malformação “major” e, em 11,8%, 3 ou mais. Ao comparar e analisar o número de malformações e os óbitos, verificou-se que, em 21 gemelares com 3 ou mais malformações, evoluíram para óbito 17, isto é 80,9%, demonstrando associação do número de malformações e o prognóstico desfavorável.

As gestações gemelares podem ser acometidas por anomalias em todos os órgãos, como as primárias da formação da linha média, com defeitos do tubo neural e alguns defeitos cardíacos <sup>(24)</sup>. Outros estudos confirmam esses dados, como o de Mastroiacavo et al. <sup>(27)</sup> os quais relataram a associação entre gestações gemelares e o aumento de risco de malformações estruturais cardíacas, de sistema nervoso central, parede abdominal e defeitos abertos do tubo neural, especificamente, a anencefalia.

Em nossa casuística, a malformação cardíaca esteve presente em maior número dos casos (31,4%), corroborando os estudos publicados em décadas anteriores, como o de Kato e Fujita <sup>(54)</sup>, em 1992, e, mais recentemente, Glinianaia et al. <sup>(55)</sup>, em 2008.

Boyle et al. <sup>(77)</sup>, em publicação atual, sobre análise epidemiológica populacional no período de 1984 a 2007, nos países da Europa, descrevem

que a prevalência de anomalias cromossômicas em gemelares aumentou de 0,58 por 10.000 a 0,90 por 10.000 nascimentos naquele período ( $p=0,037$ ).

No presente estudo, não foram excluídas as cromossomopatias. Observamos um caso de Trissomia do 13, correspondendo a 1,9% (1/51) dessa casuística. Em outros estudos, as cromossomopatias também não foram excluídas: no de Gul et al. <sup>(39)</sup>, registrou-se 7,7% (1/13) e, nos de Heydanus et al. <sup>(63)</sup> e Malone et al. <sup>(64)</sup>, 8,7% (2/23) e 14,3% (2/14), respectivamente. Vale a pena ressaltar que, no Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP, faz parte do protocolo oferecer cariótipo fetal para as pacientes com gestação gemelar e malformações fetais. No entanto, no momento do aconselhamento ao informar à paciente o risco inerente ao método propedêutico, incluindo o do cogemelar normal e somando-se ao fato de que, em nosso País a interrupção dessas gestações ou o feticídio não é legalmente permitido, elas desistem da realização do procedimento.

Sabe-se que as aneuploidias estão relacionadas com maior número de anomalias e que têm maior chance de óbito, o que ocorre em aproximadamente 30% dos casos entre 12 semanas e o termo da gestação. Portanto, é possível que, alguns dos fetos com maior número de malformações do nosso estudo, que evoluíram para o óbito, apresentassem alterações do cariótipo e não foram diagnosticadas.

A prematuridade é uma das maiores complicações em gestações gemelares. Em estudos populacionais, a idade gestacional média do parto nessas gestações é de 35,6 semanas <sup>(78)</sup>, enquanto no de Assunção et al. <sup>(8)</sup>, no HCFMUSP, foi de 34,6 semanas. Porém, não foram excluídos os casos

de malformação fetal e Síndrome da Transfusão feto-fetal. Já em estudo anterior realizado no mesmo Serviço, onde as malformações e Síndrome da Transfusão feto-fetal foram excluídas, a idade gestacional média foi de 35,8 semanas <sup>(79)</sup>.

Em se tratando de gestações gemelares com malformação estrutural em um dos fetos, há controvérsia na literatura quanto à idade gestacional média do parto. A idade gestacional média do parto observada nesta casuística foi de 33,9 semanas, semelhante aos resultados de Malone et al. <sup>(64)</sup> (33,6 semanas). Gul et al. <sup>(39)</sup> referem idade gestacional mais precoce, 32 semanas, o que deve estar relacionado ao maior número de casos de malformações graves, como anencefalia (46,1%) e associado a 76,9% de casos que evoluíram com polidrâmnio. Ademais, em seu estudo, observou-se um caso de acardia e outro em que foi realizado feticídio seletivo até 24 semanas, cujo cogemelar evoluiu para o óbito. Harper et al. <sup>(40)</sup> relataram 35,7 semanas, referindo não haver risco maior para a prematuridade. No entanto, neste estudo, observa-se como critério de exclusão as gestações monoamnióticas, o que poderia justificar a idade gestacional mais elevada.

Ao se avaliar as idades gestacionais dos partos prematuros, em diferentes faixas de idade gestacional, 28 semanas, 32 semanas e 34 semanas, observa-se que são duas vezes mais frequentes em idades gestacionais precoces. Os partos prematuros abaixo de 28 semanas ocorreram em 7,8% dos casos, incidência duas vezes maior que o descrito por Harper et al. <sup>(40)</sup> (3,0%). Constatamos 27,5% de partos abaixo de 32 semanas e 47,1% abaixo de 34 semanas, sendo o último índice,



aproximadamente, uma vez e meia mais frequente que no estudo de Harper et al. <sup>(40)</sup> (31,8%). A idade gestacional, mais precoce no parto, em nossa casuística, pode se dever ao fato de termos avaliado todos os tipos de gestações gemelares com malformação, incluindo as monoamnióticas (7,8%), que estão relacionados a maiores complicações e consequente partos mais precoces.

Assim, em nossa casuística, a gestação gemelar com um feto com malformação “major” sinaliza aumento do risco de evolução para parto prematuro. Isso pode ser atribuído aos encaminhamentos direcionados ao nosso Serviço, devido a complicações ou até mesmo por atender a um grande número de gestações gemelares, as quais, por si só, necessitam de um acompanhamento mais rigoroso.

A justificativa para maiores índices de prematuridade, ou seja, o tipo de mecanismo que desencadeia o parto prematuro, nas gestações gemelares com malformação fetal discordante, pode ser multifatorial. Pode-se pensar no tipo de malformação, com relação à gravidade e à quantidade, visto que os dados sugerem que o maior número de malformações poderia levar ao óbito do feto malformado e, conseqüentemente, propiciar o trabalho de parto prematuro. Outro fator a se considerar seria a quantidade de líquido amniótico, associada ao tipo de malformação presente, uma vez que determinadas malformações levam ao aumento do líquido amniótico, muitas vezes excessivo, isto é, polidrâmnio.

O comprimento do colo uterino, procedimento este que teve as primeiras publicações, por volta de 1999, considerado como fator preditor de

parto prematuro, não é referido nas publicações, até o momento, em gestação gemelar com um feto malformado. No presente estudo, a coleta de dados mostrou que não havia essa informação em todos os casos. Portanto, não foi avaliado como fator preditor nas gestações gemelares com malformação fetal.

Quanto ao peso dos recém-nascidos, a média do grupo foi de 1943g, inferior ao encontrado por Harper et al. <sup>(40)</sup> que foi de 2.488g, visto nosso estudo apresentar maior número de casos de partos prematuros. O cogemelar normal apresentou média de 2.016g, semelhante ao encontrado no estudo de Alexander et al. <sup>(65)</sup>, cuja idade gestacional média do parto se assemelha ao desta casuística. Em estudo realizado por Machado et al. <sup>(79)</sup> a média de peso dos fetos sem malformação ou complicação da própria monocorionicidade foi de 2.334g.

Nesta casuística, 21,3% dos cogemelares normais estavam abaixo do percentil 10, segundo a curva de gêmeos de Alexander et al. <sup>(65)</sup>, percentual semelhante ao descrito no estudo de Assunção et al., de 18,7%, e em estudo anterior, de Machado et al. <sup>(79)</sup>, que observou-se 17,1% de peso abaixo do percentil 10. Portanto, esses dados mostram-se semelhantes, não se podendo concluir que a presença de malformação em um feto esteja relacionada à restrição de seu crescimento, corroborando estudo anterior. Harper et al. <sup>(40)</sup> não observaram diferença no percentual de restrição de crescimento ao comparar o cogemelar normal e com as gestações gemelares sem malformação (22,7% vs 21,3%;  $p = 0,78$ ). Concluíram, nesse

estudo, que a presença de malformação não compromete o crescimento fetal.

A associação entre o risco de óbito intrauterino do feto malformado e o número de anomalias “major” possivelmente está relacionada à gravidade desses casos, que aumenta conforme se somam as morbidades atribuídas à cada anomalia.

Os óbitos intrauterinos dos fetos malformados ocorreram em 29,4%, dado este semelhante ao estudo de Malone et al. <sup>(64)</sup>, com 28,5%, após exclusão das interrupções seletivas da gestação. Em outros estudos em que foi relatada a avaliação da mortalidade, como de Chang et al. <sup>(67)</sup>, Gul et al. <sup>(39)</sup> e Heydanus et al. <sup>(63)</sup>, a taxa de óbito intrauterino do feto com malformação ficou entre 11% e 26%. Em nosso estudo, dentre todas as malformações encontradas e avaliadas, a presença de derrame mostrou ser fator significativo para o óbito do feto malformado, uma vez que 87,5% desses casos evoluíram para o óbito.

Consta, na literatura, nas gestações gemelares as malformações cardíacas são predominantes, em especial, nas monocoriônicas, confirmando nossos dados. Essas anormalidades estruturais, assim como outras, como o teratoma, podem estar relacionadas com alterações hemodinâmicas e, assim, cursar com a descompensação do feto e subsequente aparecimento de derrame e risco de óbito.

Já, para a predição de óbito intrauterino do cogemelar normal, a corionicidade apresentou relevância. Acrescenta-se que os estudos

publicados mostram que, em especial, na gestação monocoriônica, por presença das anastomoses vasculares, entre as massas placentárias, pode ocorrer o comprometimento do cogemelar normal. Este, por conseguinte, pode sofrer os efeitos deletérios inerentes a esse tipo de gestação, como o óbito e a prematuridade. Nas dicoriônicas, essas complicações são em proporções bem inferiores. Portanto, o óbito do feto malformado, em gestações monocoriônicas, aumenta o risco de óbito do cogemelar normal.

Nas gestações gemelares, o conhecimento da corionicidade é fator primordial para seu seguimento e manejo, haja visto o óbito de um dos gemelares em gestações monocoriônicas levar ao óbito do cogemelar, em torno de 12% a 15%, segundo revisão sistemática publicada por Hillman et al. <sup>(31)</sup> em 2011. Estudos anteriores relatam taxa de 25% e, quando não obituam, ficam sujeitos a apresentar lesões cerebrais, o que ocorre em torno de 18% a 25%, com posterior desenvolvimento de sequelas neurológicas.

Os óbitos intrauterinos do cogemelar normal ocorreram em quatro casos (7,8%), sendo que três eram monocoriônicos e um definido como massa placentária única, possivelmente, tratando-se também de gestação monocoriônica. Esses dados corroboram o que a literatura mostra em relação a uma das complicações das gestações monocoriônicas, risco aumentado do óbito do outro cogemelar. Heydanus et al.<sup>(63)</sup> referem taxas semelhantes de óbito do cogemelar, 8,7%. Já Malone et al. <sup>(64)</sup> e Nassar et al. <sup>(66)</sup> não observaram óbitos dos cogemelares normais. No entanto, esses estudos não descreveram a corionicidade das gestações avaliadas e a interrupção foi um método oferecido e realizado, o que limita a interpretação

adequada dos dados. Chang et al. <sup>(67)</sup> e Gul et al. <sup>(39)</sup> referem taxas de 11% a 23% de óbitos intrauterinos de cogemelares normais, porém não excluíram os casos de Síndrome da transfusão feto-fetal e de feticídio seletivo, respectivamente.

Para a predição do parto prematuro abaixo de 32 semanas, o derrame também revelou ser anormalidade de significância.

O derrame, que corresponde ao acúmulo de líquido nos tecidos e em cavidades fetais, pode estar associado a outras anormalidades ou ser uma anormalidade isolada. Neste estudo, dos nove casos com presença de derrame, apresentavam malformação associada, oito (88,8%), cinco (55,5%) dos quais evoluíram para partos abaixo de 32 semanas.

O estágio mais avançado do derrame, que diz respeito à hidropisia e que apresenta prognóstico reservado, pode evoluir com aumento de líquido amniótico, às vezes, chegando a volume excessivo, o polidrâmnio, sendo o fator causal para desencadear o parto prematuro. Em nossa casuística, observamos apenas dois casos de hidropisia (2/51; 3,9%), sendo que um apresentou a quantidade de líquido amniótico aumentado, havendo a necessidade de realizar amniodrenagem, e o outro evoluiu para o óbito intrauterino.

Além do prognóstico perinatal reservado que muitas anomalias congênitas impõem ao feto anômalo, o risco aumentado de prematuridade extrema nessas gestações acarreta possíveis consequências ao cogemelar normal. Por exemplo, dentre os três casos em que ocorreu óbito do

cogemelar normal, após o nascimento, os partos ocorreram em idade gestacional abaixo de 30 semanas.

Para predizer tanto o óbito como o parto prematuro abaixo de 32 semanas, a presença de derrame e o número de malformações mais uma vez têm relevância. Isso nos remete a afirmar que o número e a gravidade da malformação são fatores de risco para o feto acometido. No entanto, o cogemelar normal pode ter prognóstico reservado e, portanto, requerer atenção especial em seu seguimento. Quanto ao derrame, este sugere ser a anormalidade de destaque, possivelmente, ou por associação com outras malformações ou por poder corresponder a um desequilíbrio hemodinâmico do feto acometido, levando a desfecho desfavorável.

Assim, além da corionicidade, o número de malformações e a sua letalidade, este estudo mostrou que o derrame foi identificado como fator preditor adverso significativo para o óbito e parto prematuro. Por conseguinte, a prematuridade influi no aumento da morbimortalidade dessas gestações.

Em vista da importância da corionicidade como fator prognóstico, se faz necessário o acompanhamento dessas gestações desde as fases iniciais, com o diagnóstico da corionicidade, base fundamental para o seguimento e o manejo adequado e a avaliação da morfologia dos fetos, haja vista terem maior risco de malformações.

Na vigência de uma malformação “major”, se tornam imperativos exames ultrassonográficos periódicos, para vigilância dos riscos inerentes à

prematuridade, como o polidrâmnio. Temos, no entanto, alguns pontos obscuros como o comprimento do colo uterino, o que floresce o questionamento se ele também é um marcador útil para a predição de parto prematuro nesses casos.

O manejo das gestações gemelares é complexo, principalmente ao se tratar das monocoriônicas. A literatura sugere que o tratamento com laser do feto acometido, clampeamento do cordão por fetoscopia ou embolização vascular guiada por ultrassonografia, poderia significar perspectiva para o feto saudável. Estudos, como de Rustico et al. <sup>(80)</sup>, relatam 70 – 80% de taxa de sobrevivência, de acordo com o caso e o procedimento indicado. Nos casos em que malformações de prognóstico reservado ou letal estão presentes, o tratamento expectante ou o feticídio seletivo, nos países onde o procedimento é permitido, é o grande dilema. O procedimento é questionável, pelo risco de óbito ou sequelas cerebrais, somando-se o da prematuridade. Contudo, a avaliação e o aconselhamento devem ser precoces, o que, muitas vezes, foge do nosso alcance, visto o retardo na chegada dessas pacientes ao centro de referência, além do impedimento legal em nosso país. Ademais, muitas vezes, esbarramos com questões religiosas e fatores emocionais e psicológicos dessas gestantes.

Logo, diante de gestações gemelares com o fator agravante da malformação fetal, é importante a Saúde dispor de centros terciários de referência, que contem com uma equipe multidisciplinar especializada em diversas áreas, como suporte psicológico, assistência social, obstetrícia, suporte perinatal e laboratorial, para oferecer melhor apoio a essas

gestantes e proporcionar maiores subsídios para a atuação do clínico e assim garantir um melhor resultado materno-fetal.



## **7 Conclusão**

---



Em gestação gemelar com um feto acometido por malformação estrutural “major”:

- O óbito espontâneo do feto malformado está relacionado com o número de anomalias, presença de derrame cavitário e gestação gemelar.
- O óbito do cogemelar normal está relacionado com a monocorionicidade.
- Parto prematuro abaixo de 32 semanas está relacionado com a presença de derrame cavitário no feto anômalo.



## **8 Anexos**

---



**ANEXO A****APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 12/05/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0212/10**, intitulado: **"GESTAÇÃO GEMELAR COM MALFORMAÇÃO FETAL: ESTUDO DAS INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, OBSTÉTRICAS E RESULTADOS PERINATAIS"** apresentado pelo Departamento de **OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA**.

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

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao**

Pesquisador (a) Executante: **Helenice Julio Kang**

CAPPesq, 13 de Maio de 2010

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

## ANEXO B

### IDENTIFICAÇÃO

Nome:	
ID:	Database: USS / SILOG
RG HC:	
Enfermaria:	
Endereço:	
Telefone:	

### DEMOGRÁFICOS

DN:	
Cor: branca / parda / negra / ign	Peso:
_____G _____P _____A	Alt:
Tabagismo: sim (_____) / não	
Antecedentes clínicos / medicação:	

### CORIONICIDADE

Tipo: MPU / DC / MC DA / MC MA / ign
Definição: USG 1º trim / USG plac sep / USG sexos / AP

### DATAÇÃO

Parâmetro de datação: DUM / USG
DUM:
Data USG:
IG USG:



**1º USG**

Data		
IG		
	Feto 1	Feto 2
Sexo		
Achados fetais		
Alteração LA		
Colo	Medida:	Afunilamento:

**SEGUIMENTO/INVESTIGAÇÃO**

	Feto 1	Feto 2
USG adicionais		
Alterações LA		
Vitalidade		
Eco fetal		
OIU data		
Cariótipo		

**INTERCORRÊNCIAS**

<u>TPP</u> Data: Tipo inibição: <u>RPMO</u> Data: Infecção Antibiótico <u>Hipertensão</u> Tipo:  Outras:	
--	--

CORTICÓIDE	1º ciclo	2º ciclo
Data		
Tipo		

**PROCEDIMENTO INVASIVO**

Tipo: Data: Detalhes:
-----------------------------

**PARTO**

Local	
Data	
IG	
Indicação resolução	
Complicação puerpério	

**RECÉM-NASCIDO**

	Feto 1	Feto 2
resultado	OIU / NV / ONN	OIU / NV / ONN
via parto	vag / ces / forcipe	vag / ces / fórcipe
Indicação via parto		
sexo	masc / fem	masc / fem
Peso		
Apgar 1/5/10		
pH		
MF ex clínico		
evolução		
Data alta/óbito		



## **9 Referências**

---



1. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants and consequences of multiple births. *Semin Perinatol.* 2002; 26(4): 239-49.
2. Chauhan, SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems and preterm births. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(4): 305-15.
3. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Mathews TJ, Osterman MJ. Births: final data for 2008. *Natl Vital Stat Rep.* 2010; 59(1): 1, 3-71.
4. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJK, Kirmeyer S, Mathews TJ, Wilson EC, Division of Vital Statistics. Birth: Final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep.* 2011; 60(1): 1- 71.
5. Kochanek KD, Kirmeyer SE, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual Summary of Vital Statistics: 2009. *Pediatrics* 2012; 129(2): 338-348.
6. Hamilton BE, Hoyert DL, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. Annual Summary of Vital Statistics: 2010 - 2011. *Pediatrics* 2013; 131(3):548-558.
7. DATASUS.  
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinascp/cnv/nvsp.def>.
8. Assunção RA, Liao AW, Brizot ML, Krebs VL, Zugaib M. Perinatal outcome of twin pregnancies delivered in a hospital teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(4): p.447-51.
9. Zugaib, M. Gestação múltipla. *Zugaib Obstetrícia.* 2008; 1: 679-98.

10. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(2): 446-54.
11. Trends in infant mortality attributable to birth defects – United States, 1980 – 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998; 47(37): 773-8.
12. Malcoe LH, Shaw GM, Lammer EJ, Herman AA. The effect of congenital anomalies on mortality risk in white and black infants. *Am J Public Health.* 1999; 89(6): 887-92.
13. Sekhobo JP, Druschel CM. An evaluation of congenital malformations surveillance in New York State: an application of Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines for evaluating surveillance systems. *Public Health Rep.* 2001; 116(4): 296-305.
14. Brent LB. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics.* 2004;113(4): 957-968.
15. Rottem S. IRONFAN: new time-oriented malformation work-up and classification of fetal anomalies. *International Registry of Fetal Anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10(6): 373-4.
16. Hay S, Wehrung D. Congenital malformations in twins. *Am J Hum Genet.* 1970; 22: 662-78.
17. Myriantopoulos NC. Congenital malformations in twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1976; 25: 331-5.
18. Layde PM, Eryckson JD, Falek A, McCarthy BJ. Congenital malformation in twin. *Am J Hum Genet.* 1980; 32(1): 69-78.



19. Cameron AH, Edwards JH, Derom R, Thiery M, Boelaert R. The value of twin surveys in the study of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983; 14(5): 347-56.
20. Kallen B. Congenital malformations in twins: a population study. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1986; 35(3-4): 167-78.
21. Doyle PE, Beral V, Botting B, Wale CJ. Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Com Health.* 1990; 45: 43-48.
22. Kohl SG, Casey G. Twin gestation. *Mt Sinai J Med.* 1975; 42(6): 523-39.
23. Chen CJ, Wang CJ, Yu MW, Lee TK. Perinatal mortality and prevalence of major congenital malformations of twins in Taipei city. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1992; 41(2-3): 197-203.
24. Schinzel AAGL, Smith DW, Miller JM. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatrics.* 1979; 95(6):921-930.
25. Machin GA. Why is it important to diagnose chorionicity and how do we do it? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18(4): 515-30.
26. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009; 151C(2): 110-27.
27. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goupard J, Marinacci C, Merlob P, Métneki O, Ritvanen A, Rosano A. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet.* 1999; 83(2): 117-24.

28. Brizot ML, Fujita MM, Reis NSV, Bunduki JD, Schultz R, Miyadahira S, Zugaib M. Malformações fetais em gestação múltipla. RBGO. 2000; 22(8): 511-17.
29. Weber MA, Sebire NJ. Genetics and developmental pathology of twinning. Semin Fetal Neonatal Med. 2010 dec; 15(6): 313-8.
30. Ong SSC, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. BJOG. 2006; 113(9): 992-8.
31. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after fetal death: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. 2011; 118(4): 928-940.
32. Van Heteren CF, Nijhuis JG, Semmekrot BA, Mulders LG, Van den Berg PP. Risk for surviving twin after fetal death of co-twin in twin-twin transfusion syndrome. Obstet Gynecol 1998; 92: 215-9.
33. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. Lancet 2000; 355: 1597-602.
34. Glinianaia SV, Pharoah P, Sturgiss SN. Comparative trends in cause-specific fetal and neonatal mortality in twin and singleton birth in the North of England, 1982 – 1994. BJOG. 2000; 107(4): 452-60.
35. Liapis AE, Hassiakos DK, Panagopoulos PP. Perinatal morbidity and mortality rates in twin pregnancies – a 15-year review study from Athens. Acta Genet Med Gemellol (Roma). 1997; 46(4): 185-91.
36. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. J Perinat Med. 1999; 27: 5-20.

37. Luke B, Brown MB. Contemporary risks of maternal morbidity and adverse outcomes with increasing maternal age and plurality. *Fertil Steril*. 2007; 88(2): 283-93.
38. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughers K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol*. 1997; 104(10): 1203-7.
39. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Sozen I, Ceylan Y. Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major fetal anomalies. *Fetal Diagn Ther*. 2005; 20(4): 244-8.
40. Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, Cahill AG. Risk of preterm delivery and growth restriction in twins discordant for structural anomalies. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(1): 70 e1-5.
41. Moore KL, Persaud TVN, Defeitos congênitos humanos. *Embriologia Clínica*. 2000; 8: 161-193.
42. Milunsky A. Prenatal diagnosis of genetic disorders. *Am J Med*. 1981 Jan; 70(1): 7-8.
43. Persaud TVN, Chudley AE, Skalko RG. *Basis concepts in Teratology*. New York: Alan R Liss; 1985.
44. Marden PM, Smith DW, Macdonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr*. 1964; 64(3): 357-71.
45. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology*. 1975; 12: 11-26.

46. Carvalho MHB, Brizot ML, Lopes M, Chiba CH, Miyadahiba S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11 – 14 weeks ultrasound scan. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 1-4.
47. Rosendahl H, Kivinen S. Antenatal detection of congenital malformations by routine ultrasonography. *Obstet Gynecol.* 1989; 73(6): 947-951.
48. Edwards MS, Ellings JM, Newman RB, Menard MK. Predictive value of antepartum ultrasound examination for anomalies in twin gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995; 6: 43-49.
49. Fenner A, Malm T, Kusserow U. Intrauterine growth of twins. A retrospective analysis. *Eur J Pediatr.* 1980; 133: 119-21.
50. Little J, Bryan E. Congenital anomalies in twins. *Semin Perinatol.* 1986; 10: 50-64.
51. Silva S, Martins Y, Matias A, Blicstein I. Why are monozygotic twins different? *J Perinat Med.* 2011; 39: 195-202.
52. Chung CS, Myriantopoulos NC. Racial and prenatal factors in major congenital malformations. *Am J Hum Genet.* 1968; 20(1): 44-60.
53. Ramos-Arroyo MA. Birth defects in twins: study in a Spanish population. *Acta Genet Med Gemellol.* 1991; 40: 337-344.
54. Kato K, Fujita K. Multiple birth and congenital anomalies in Tokyo Metropolitan Hospitals, 1979 -1990. *Acta Genet Med Gemellol.* 1992; 41: 253-25.
55. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod.* 2008; 23(6): 1306-11.

- 
56. Trevett T, Johnson A. Monochorionic twin pregnancies. *Clin Perinatol.* 2005; 32: 475-494.
  57. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am Obstet Gynecol.* 2004; 190: 156-63.
  58. Manning N, Archer N. A study to determine the incidence of structural congenital heart disease in monochorionic twins. *Prenat Diagn.* 2006; 26(11): 1062-4.
  59. Cordero L, Franco A, Joy SD. Monochorionic monoamniotic twins neonatal outcome. *J Perinatol.* 2006;26(3): 170-5.
  60. Bahtiyar MO, Dulay AT, Weeks BP, Friedman AH, Copel JA. Prevalence of congenital heart defects in monochorionic/diamniotic twin gestations. *J Ultrasound Med.* 2007; 26: 1491-1498.
  61. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(5): 514 e 1-8.
  62. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, Eggink AJ, Sollie KM, Mol BW, Duvekot HJ, Willekes C, Go AT, Koopman-Esseboom C, Vandebussche FP, Visser GH. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009; 113(2 Pt1): 353-60.

63. Heydanus R, Santema JG, Stewart PA, Mulder PGH, Wladimiroff JW. Preterm delivery rate and fetal outcome in structurally affected twin pregnancies: a retrospective matched control study. *Prenatal Diagn.* 1993; 13: 155-163.
64. Malone FD, Craigo SD, Chelmow D, D'Alton ME. Outcome of twin gestations complicated by a single anomalous fetus. *Obstet Gynecol.* 1996; 88(1): 1-5.
65. Alexander JM, Ramus R, Cox SM, Gilstrap LC 3rd. Outcome of twin gestations with a single anomalous fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(4): 849-52.
66. Nassar AH, Adra AM, Gómez-Marin O, O'Sullivan MJ. Perinatal outcome of twin pregnancies with one structurally affected fetus: a case-control study. *J Perinatol.* 2000; 20(2): 82-6.
67. Chang YL, Chao AS, Cheng PJ, Chung CL, Chueh HY, Chang SD, Soog YK. Presence of a single fetal major anomaly in a twin pregnancy does not increase the preterm rate. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44(4): 332-6.
68. Sun LM, Chen XK, Wen SW, Fung KF, Yang Q, Walker MC. Perinatal outcomes of normal cotwins in twins pregnancies with one structurally anomalous fetus: a population-based retrospective study. *Am J Perinatol.* 2009; 26(1): 51-6.
69. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first fourteen weeks by high-frequency transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Mar; 170(3): 824-9.

- 
70. Bessis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. *Prog Clin Biol Res.* 1981; 69A: 183-7.
  71. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin-chorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1997 mar; 89(3): 439-41.
  72. Zugaib M. *Medicina Fetal.* São Paulo: Atheneu; 2002.
  73. Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E. What are the fetal growth patterns of singletons, twins and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol.* 1998 Mar; 41(1): 114-25.
  74. Blickstein I, Perlman S. Single fetal death in twin gestations. *J Perinatol.* 2013; 41:65-69.
  75. Hernádi L, Töröcsik M. Screening for fetal anomalies in the 12<sup>th</sup> week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. *Prenat Diagn.* 1997; 17: 753-759.
  76. Achiron R, Rotstein Z, Lipitz S, Mashiach S, Hegesh J. First trimester diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol.* 1994; 84: 69-72.
  77. Boyle B, McConkey R, Garne E, Loane M, Bakker MK, Boyd PA, Gatt M, Greenlees R, Haeuler M, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, Lelong N, MacDonnell R, Métneki C, Nelen V, O'Mahony M, Pierini A, Rankin J, Tucker D, Wellesley D, Dolk H. Trends in the prevalence, risk and pregnancy outcome of multiple birth with congenital anomaly: a registry-based study in 14 European countries 1984 – 2007. *BJOG.* 2013 May;120(6):707-16.

78. Alexander GR, Salihu HM. Perinatal outcomes of singleton and multiple births in the United States, 1995-98. In: Blickstein I, Keith LG (editors). Multiple Pregnancy: epidemiology, gestation & perinatal outcome. Andover: Thompson Publishing Services; 2005. p.3-10.
79. Machado RC, Brizot ML, Liao AW, Cabar FRR, Zugaib M. Prenatal sonographic prediction of twin growth discordance. Twin Res Hum Genet. 2007; 10(1): 198-201.
80. Rustico MA, Baietti MG, Coviello D, Orlandi E, Nicolini U. Managing twins discordant for fetal anomaly. Prenatal Diagnosis. 2005; 25:766-771.



## **Apêndice**

---



Tabela dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major”

caso	IM	cor	antecedente	G	P	corion	MF major			parto		sexo		peso ao nascer		desfecho	
							dx	n	Sistema ou órgão*	IG	via	MF	co-gem	MF	co-gem	MF	co-gem
1	21,6	b	não	1	0	MCDA	19,1	1	Parede Abdominal	37,3	CES	F	F	1.920	1.760	NV	NV
2	36,2	n	não	2	0	MCDA	19,3	2	Parede abdominal, coluna	36,7	CES	M	M	2.050	2.280	ONN	NV
3	34,0	b	Mioma	3	0	MCDA	15,4	3	Parede abdominal, coluna, extremidades	24,0	VAG	M	M	490	550	OIU	ONN
4	44,1	p	HAS, Asma	4	1	DC	26,9	1	Parede abdominal	37,0	CES	F	F	2.380	1.700	NV	NV
5	28,8	b	não	1	0	DC	22,7	2	Parede abdominal	32,4	CES	F	F	1.670	1.510	NV	NV
6	24,3	b	não	1	0	MCDA	24,9	3	Torácica, parede abdominal, coluna.	30,3	VAG	M	M	1.300	1.520	OIU	OIU
7	20,0	p	não	1	0	DC	16,4	2	Derrame	37,1	CES	M	M	2.880	2.570	NV	NV
8	21,6	b	não	2	1	DC	16,6	2	Cardíaca, Trato gastrointestinal	34,4	CES	M	F	1.690	2.160	ONN	NV
9	19,4	b	Asma	1	0	DC	18,6	1	Cardíaca	30,3	VAG	M	M	1.030	980	ONN	NV
10	35,9	b	não	3	1	DC	21,0	1	Cardíaca	33,7	CES	M	M	1.600	2.050	ONN	NV

continua

Apêndice

Tabela dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” (continuação)

caso	IM	cor	antecedente	G	P	corion	MF major			parto		sexo		peso ao nascer		desfecho	
							dx	n	Sistema ou órgão*	IG	via	MF	co-gem	MF	co-gem	MF	co-gem
11	37,4	p	HAS	4	3	DC	17,7	1	Cardíaca	38,1	CES	F	F	2.270	2.630	NV	NV
12	30,3	b	não	2	0	DC	19,6	2	Cardíaca	38,0	CES	M	F	830	3.310	OIU	NV
13	31,3	b	não	1	0	DC	18,1	1	Coluna vertebral	32,9	CES	F	F	1.655	1.860	NV	NV
14	25,8	b	CA Mama b	1	0	DC	17,6	4	Cardíaca, extremidades, derrame	36,9	VAG	M	M		2.470	OIU	NV
15	28,3	b	não	2	1	DC	12,0	5	Cardíaca, parede abdominal, extremidades, coluna	33,1	CES	M	M	520	1.790	OIU	NV
16	24,1	p	não	2	1	DC	16,1	5	Sistema nervoso central, face, cardíaca, parede abdominal, extremidades	33,0	CES	Ign	F	1.640	2.270	ONN	NV
17	35,8	b	pânico	1	0	MCDA	19,6	1	Torácica	32,1	CES	F	F	1.460	1.340	ONN	NV
18	25,6	b	não	3	2	MCDA	26,0	1	Torácica	36,4	CES	F	F	1.900	2.190	ONN	NV
19	34,5	b	CA Tireoide	3	1	MCDA	21,4	1	Trato genitourinário	37,4	CES	M	M	2.650	2.720	NV	NV

continua

Tabela dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” (continuação)

caso	IM	cor	antecedente	G	P	corion	MF major			parto		sexo		peso ao nascer		desfecho	
							dx	n	Sistema ou órgão*	IG	via	MF	co-gem	MF	co-gem	MF	co-gem
20	36,5	p	HAS	4	2	DC	24,3	2	Sistema nervoso central, cardíaca	36,1	CES	F	F	1.930	1.960	NV	NV
21	35,6	n	não	3	2	MCDA	19,1	3	Cardíaca, derrame, sistema nervoso central	31,7	CES	M	M	1.320	1.750	OIU	NV
22	19,8	p	IGN	1	0	MPU	20,1	1	Sistema nervoso central	30,4	VAG	M	M			OIU	OIU
23	29,6	b	não	2	1	DC	24,6	2	Coluna, sistema nervoso central	38,0	CES	F	F	2.500	2.380	NV	NV
24	15,8	b	não	1	0	MCMA	18,0	6	Coluna, parede abdominal, torácica, cardíaca, coluna	37,9	VAG	F	F	1.830	2.670	OIU	NV
25	44,0	p	HAS	9	7	MCMA	25,6	4	Sistema nervoso central, extremidades	28,0	CES	F	F	600	480	NV	NV
26	28,1	b	não	4	2	MCDA	25,7	1	Sistema nervoso central	36,0	CES	M	M	2.190	2.400	NV	NV
27	30,8	n	não	1	0	MCDA	25,4	1	Trato gastrointestinal	36,0	CES	M	M	1.860	1.660	NV	NV

continua

Apêndice

Tabela dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” (continuação)

caso	IM	cor	antecedente	G	P	corion	MF major			parto		sexo		peso ao nascer		desfecho	
							dx	n	Sistema ou órgão*	IG	via	MF	co-gem	MF	co-gem	MF	co-gem
28	24,9	b	Asma, HAS	4	2	DC	24,6	3	Torácica, cardíaca	36,9	CES	M	M	2.165	2.840	ONN	NV
29	19,0	b	não	1	0	MCDA	19,6	6	Torácica, parede abdominal, sistema nervoso central, coluna, extremidades	35,7	VAG	F	F	1.870	1.920	ONN	NV
30	37,0	p	não	4	3	MCDA	26,3	2	Derrame, cardíaca	28,9	CES	M	M	1.150	1.380	OIU	OIU
31	25,5	b	não	1	0	DC	25,4	2	Partes moles, derrame	31,7	CES	F	M	1.990	1.570	OIU	NV
32	35,5	b	Sd do QT longo	4	3	DC	25,0	1	Cardíaca	35,6	CES	F	M	2.680	1.830	NV	NV
33	18,5	b	Asma	2	0	DC	21,6	1	Trato gastrointestinal	31,6	CES	F	F	1.260	1.490	NV	NV
34	37,3	b	não	6	4	DC	22,3	3	Trato genitourinário, cardíaca, extremidades	37,0	CES	M	F	1.880	2.770	OIU	NV
35	32,3	b	não	4	2	DC	17,6	1	Trato genitourinário	34,7	CES	ign	M	1.870	2.440	ONN	NV

continua

Tabela dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” (continuação)

caso	IM	cor	antecedente	G	P	corion	MF major			parto		sexo		peso ao nascer		desfecho	
							dx	n	Sistema ou órgão*	IG	via	MF	co-gem	MF	co-gem	MF	co-gem
36	22,5	b	não	1	0	DC	22,9	3	Parede abdominal, cardíaca	34,6	CES	M	M	2.090	2.950	ONN	NV
37	24,3	n	não	3	2	DC	24,1	3	Sistema nervoso central, cardíaca	39,1	CES	F	M	1.810	2.710	NV	NV
38	43,6	b	não	1	0	MCMA	20,3	1	Sistema nervoso central	30,9	CES	F	F	1.450	1.790	OIU	NV
39	21,0	b	não	2	1	DC	24,1	3	Face, cardíaca, extremidades	25,0	CES	M	M	620	880	ONN	NV
40	30,8	b	Amputação de MID	2	1	DC	22,9	3	Trato genitourinário	36,9	CES	Ign	M	2.490	2.430	NV	NV
41	44,1	b	Hernia de disco, Depressão	6	5	DC	17,4	5	Parede abdominal, derrame, extremidades	39,9	VAG	Ign	M	120	3.660	OIU	NV
42	29,9	p	HAS	3	1	DC	25,0	4	Parede abdominal, trato genitourinário, extremidades	39,0	CES	Ign	F	2.460	2.600	ONN	NV
43	34,4	b	não	1	0	DC	22,6	3	Sistema nervoso central, cardíaca	35,4	CES	F	F	1.100	2.100	NV	NV

continua

Apêndice

Tabela dos 51 casos de gestação gemelar com um feto com malformação estrutural “major” (conclusão)

caso	IM	cor	antecedente	G	P	corion	MF major			parto		sexo		peso ao nascer		desfecho	
							dx	n	Sistema ou órgão*	IG	via	MF	co-gem	MF	co-gem	MF	co-gem
44	34,5	b	IGN	6	5	DC	23,9	2	Derrame, torácica	30,0	CES	F	F	1.700	1.120	ONN	ONN
45	42,0	b	não	2	1	MCMA	26,1	1	Cardíaca	32,6	CES	F	F	1.870	1.755	ONN	NV
46	36,9	b	não	2	1	MCDA	18,4	4	Parede abdominal, coluna, extremidades	24,4	VAG	F	F			OIU	OIU
47	17,7	b	não	1	0	DC	25,9	1	Trato genitourinário	32,6	CES	M	M	3.210	1.190	OIU	NV
48	33,4	b	não	3	2	MCDA	26,3	1	Derrame	33,7	CES	F	F	1.970	1.800	NV	NV
49	41,3	b	IGN	7	6	DC	24,4	4	Cardíaca, extremidade, coluna	35,4	VAG	M	F	1.100	2.090	ONN	NV
50	18,5	p	não	2	1	MCDA	23,6	3	Derrame, sistema nervoso central, extremidades	27,9	VAG	F	F	1.620	1.170	ONN	ONN
51	25,9	b	ndn	1	0	DC	15,6	1	Trato genitourinário	33,0	CES	F	M	2.000	2.200	NV	NV

IM: idade materna; G: gesta; P: paridade; corion: corionicidade; dx: idade do diagnóstico; n: número; MF: malformação; IG: idade gestacional; b: branca; p: parda; n: negra; DC: dicoriônica; MCDA: monocoriônica diamniótica; MCMA: monocoriônica monoamniótica; MPU: massa placentária única; CES: cesárea; VAG: vaginal; IGN: ignorado; F: feminino; M: masculino; ign: ignorado; NV: nativo; OIU: óbito intrauterino; ONN: óbito neonatal; \*alguns fetos têm mais de uma anomalia no sistema acometido