

**CLARISSA MORAES NUNES**

**Avaliação do cordão umbilical em gestações gemelares  
monocoriônicas diamnióticas por meio de ultrassonografia**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

**São Paulo  
2022**



**CLARISSA MORAES NUNES**

**Avaliação do cordão umbilical em gestações gemelares  
monocoriônicas diamnióticas por meio de ultrassonografia**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

**São Paulo  
2022**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nunes, Clarissa Moraes

Avaliação do cordão umbilical em gestações  
gemelares monocoriônicas diamnióticas por meio de  
ultrassonografia / Clarissa Moraes Nunes. -- São  
Paulo, 2022.

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Gravidez de gêmeos 2.Mococoriônica  
diamniótica 3.Cordão umbilical 4.Artéria umbilical  
única 5.Veias umbilicais 6.Geléia de Wharton  
7.Ultrassonografia pré-natal

USP/FM/DBD-164/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

A meus pais, **Eugênio** e **Leila**, que, com muito amor e apoio incondicional, me proporcionaram as maiores riquezas de um ser humano, família, educação e princípios sólidos. Vocês são meus exemplos, meu orgulho, sou parte de vocês nesse mundo.

A meu irmão **Lucas**. A vida e a distância privaram a nossa convivência diária. Nos meus anos de estudos e trabalho, em um piscar de olhos, você cresceu, foi de menino a homem. Obrigada por ser quem você é, e por com a sua grandeza e gentileza ter ocupado o meu espaço vazio de filha e irmã.

A meu esposo **Mário**, meu maior incentivador e torcedor. Aquele que esteve nos bastidores finais dessa batalha, caminhando junto e me segurando em todos os momentos. A sua chegada, meu amor, renovou as minhas forças, me deu a certeza que faltava de que eu estava no caminho certo.

Amo vocês!

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

À minha orientadora, **Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot**, por ter sido o meu farol durante esta pesquisa. Obrigada por todos os ensinamentos, por toda a técnica e rigor, por seu exemplo e por todo carinho. Pegou em minha mão e me ensinou muito além que as etapas de uma pesquisa clínica. Com o seu apoio, tudo se tornou possível. Minha eterna gratidão.

Ao **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, que participou de muitas etapas deste trabalho, principalmente nas fases iniciais de sua construção ainda em forma de projeto de pesquisa, sendo fundamental para a sua excelência. Os meus agradecimentos vão além dessa dissertação. Obrigada por todos os ensinamentos, pelo apoio e pelas oportunidades dadas em todos esses anos. Minha mais sincera gratidão.

## AGRADECIMENTOS

Esta dissertação de mestrado é uma grande conquista. É com grande alegria e satisfação que eu agradeço a todos que, direta ou indiretamente, participaram e foram fundamentais para que eu chegasse até aqui:

A minha **família** - meus pais, irmão, meu esposo, meus sogros, meu cunhado, meus avós, meus tios e primos - por, mesmo a distância, serem sempre a minha referência e acaento. Por todos os incentivos, por demonstrarem o orgulho que sentem de mim. Obrigada por compreenderem minhas ausências e por aceitarem as minhas escolhas. Trago cada um de vocês em todas as minhas batalhas e conquistas. Agradeço, em especial, a nova família que formei no decorrer deste trabalho, quando uni minha vida a do meu esposo, a meus sogros **Armando** e **Ângela Peixoto** e a meu cunhado **Armandinho**, meu carinhoso agradecimento!

Agradeço a minha formação no **Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP** em Recife-PE, onde fiz residência médica em Ginecologia e Obstetrícia. Ali concretizei o meu fascínio pela obstetrícia e tive o primeiro contato com a subespecialidade que no futuro escolheria, a Medicina Fetal. Minha grande saudade e gratidão.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por liderar a mais conceituada Clínica Obstétrica do país. Tenho muito orgulho em ter parte importante da minha formação profissional vinculada a esta casa.

À **Profa. Dra. Rossana Pulcineli Francisco**, Coordenadora da Pós-graduação do Departamento de Obstetrícia, pelo exemplo de liderança e por todo o incentivo que foram fundamentais para a realização deste trabalho e, principalmente, para a minha trajetória dentro da Clínica Obstétrica.

Aos **médicos assistentes da Clínica Obstétrica** do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Por toda excelência com que cuidam das pacientes. Foi um privilégio conviver e aprender com todos vocês,

principalmente no período da residência em Medicina Fetal e Preceptoria, quando estive de perto na assistência, aprendendo lado a lado com médicos de formação inquestionável, sem dúvidas, o período mais enriquecedor na minha formação como obstetra e fetóloga.

Aos **médicos assistentes do Setor de Medicina Fetal**, pela fundamental contribuição com a minha formação técnica em Medicina Fetal, e, principalmente, por todo o privilégio do convívio em todos esses anos. Vocês sempre serão inspirações. Destaco os professores: **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, Dr. Antônio Gomes de Amorim Filho, Prof. Dr. Victor Bunduki, Profa. Dra. Lisandra Stein Bernardes, Prof. Dr. Marco Antônio Borges Lopes e Dr. Fabricio Marcondes Camargo**, que, em diferentes ambulatórios especializados, tornaram, na prática, o meu aprendizado real, com o dia a dia repleto de diferentes casos, com ricas discussões e condutas sempre pautadas nas evidências científicas. Em especial, agradeço à **Prof. Dra Lisandra Stein Bernardes**, que, enquanto coordenadora da residência de Medicina Fetal, deu grande contribuição e incentivo para o meu aprendizado acadêmico nesta área.

Aos meus amados amigos e companheiros de Residência em Medicina Fetal, **Felipe Morales, Isabela Rodrigues Agra e Luciana De Stefani**, por juntos dividirem tantos momentos que foram além do aprendizado técnico. Obrigada pelo suporte diário, pela unidade e pelo apoio em todos os momentos. Formamos um grupo muito especial e pelo qual tenho extremo orgulho. Todo o nosso esforço e toda a nossa convivência foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Agradeço, em particular, à **Luciana De Stefani**, com quem hoje caminho lado a lado em projetos profissionais sonhados desde os nossos animados almoços no refeitório do HC, que alegria é poder realizar e continuar a sonhar com você.

Nestes anos, foram incontáveis amizades verdadeiras que fiz dentro do hospital, e que se estenderam para fora dele, como uma rede de suporte que, nos momentos de alegria, foram festa, mas também, nos difíceis, foram o apoio, que me permitiu, como quem pega impulso, reunir novamente minhas forças para novos saltos. Destaco aqui as amigas **Ellen Beatriz Araújo Freire, Sckarlet Biancolin Garavazzo e Carolina Branco Fiuza**.

Não posso me esquecer do período da **Preceptoria**, no qual amadureci meus conhecimentos em Medicina Fetal, me permitindo escolher o amplo e fascinante mundo

das gestações múltiplas como meu objetivo de dedicação e estudo. Neste ano tão importante, coordenei as atividades dos **residentes e estagiários da Medicina Fetal**, e, com eles, mais aprendi do que ensinei. Serei eternamente grata a todos.

Agradeço a todos os **médicos assistentes do Setor de Gestaçã Múltipla**, ambulatório que tanto me ensinou. Por ser um centro terciário, tive, além de suporte para desenvolver minha pesquisa, a oportunidade de acompanhar e aprender com casos raros e graves. Cada conduta era sempre discutida com todos do grupo, à luz das evidências científicas; o que o torna em mais que um serviço terciário de referência, mas sim, em um verdadeiro centro de excelência. À **Profa. Dra. Maria de Loudes Brizot**, ao **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, à **Dra. Mariana Miyadahira** e à **Dra. Ursula Trovato Gomez**, e em especial à **Dra. Sckarlet Biancolin Garavazzo** que, com sua capacidade técnica brilhante e com sua disponibilidade e seu compromisso com a pesquisa, fez parte direta das coletas de dados deste trabalho. Todos os meus agradecimentos.

Ainda no **Setor de Gestaçã Múltipla**, pude compartilhar meus dias com tantos pós-graduandos, residentes e estagiários, que, além de dividirem um volume enorme de atendimentos, me deram força e suporte durante a minha pesquisa, sempre ajudando e incentivando, o que aliviou minha caminhada. Foram muitas pessoas especiais, mas aqui destaco: **Carolina Branco Fiuza, Laura Muzzi, Sabrina Fernandes Perrusi, Camila Pucci, Cristiane Andrade e Sergio Gomes**.

Tive, em paralelo ao meio médico e acadêmico, a sorte e privilégio de ter bons amigos, que estiveram sempre ao meu lado, e que fazem parte desta conquista, pois foram, em muitos momentos, minha família, minha força e meu suporte para nunca desistir.

À **Sabrina Fernandes Perrusi**, amiga e conterrânea nordestina, que tivemos o feliz encontro enquanto residentes de Ginecologia e Obstetrícia no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira – IMIP em Recife-PE, mas que, graças o destino, veio morar em São Paulo, onde estreitamos os nossos laços e construímos uma amizade verdadeira além da Medicina. Você e sua família foram base e refúgio quando mais precisei. Minha eterna gratidão.

À **Poliana Avelar**, amiga que se tornou irmã. Com quem dividi momentos de grande alegria, sonhos, viagens e muitos treinos de Taekwondo. Sempre estive ao meu lado não só nos momentos bons, mas também nos momentos de tristeza e dificuldades. Você sempre acreditou que daria tudo certo. Só tenho a agradecer a Deus por ter permitido cruzar o seu caminho.

À **Ana Beatriz Lima**, com a qual tenho uma amizade antiga, que se fortaleceu e criou raízes aqui em São Paulo. Duas médicas paraibanas crescendo profissionalmente e pessoalmente longe de suas origens, éramos uma apoiando a outra. Quando eu estava perto de você era como se estivesse na minha terrinha, com a minha família, na minha casa, porque é assim: nos tornamos família.

Com muito carinho agradeço à **Sra. Lucinda Cristina Pereira**, secretária da Pós-Graduação, por toda disponibilidade, cuidado e atenção que teve comigo. Sempre disposta a ajudar e descomplicar todos os processos por vezes confusos e burocráticos, incentivando e vibrando com todas as conquistas.

À **Stela Verzinhasse Peres**, pela grande contribuição na análise estatística desta pesquisa. A sua técnica, disponibilidade, carinho e paciência foram fundamentais.

A todos os funcionários do **Ambulatório de Obstetrícia**, de forma especial, à **Iranildes, Evangelina e Maristela**, por deixarem mais leves os meus dias, com todos os incentivos e torcida. Agradeço ainda a todos os **funcionários do setor administrativo e de enfermagem da Clínica Obstétrica**, por toda convivência e amizade. Nunca irei esquecer tamanho carinho.

Ao **Prof. Dr. Adolfo Wenjaw Liao**, pela importante contribuição no início das análises dos dados, com sugestões e esclarecimentos importantes.

À Comissão Examinadora do Exame de Qualificação – **Prof. Dr. Fábio Roberto Cabar, Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, Profa. Dra. Alessandra Cristina Marcolin**, pelas valiosas críticas, orientações, contribuições e sugestões, que tornaram esta dissertação mais completa.

Agradeço a **Deus** e a **Nossa Senhora** que sempre me guiaram em todos os passos que dei até aqui, atendendo minhas súplicas e realizando em minha vida muito mais do que algum dia almejei pedir.

Por fim, agradeço a todas as **gestantes** que aceitaram participar desta pesquisa, somente pelo desejo de contribuir com a ciência; confiando as suas vidas e a de seus filhos aos nossos cuidados. Com vocês, aprendi muito mais do que está nestas linhas.

*“Segue o teu destino,  
Rega as tuas plantas,  
Ama as tuas rosas.”*

**Fernando Pessoa**

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

## SUMÁRIO

### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

### LISTA DE SÍMBOLOS

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### RESUMO

### *ABSTRACT*

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo principal .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos secundários .....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1</b>	<b>Classificação do tipo de gestação gemelar .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Zigoticidade .....</b>	<b>9</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Corionicidade.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2</b>	<b>O desenvolvimento do cordão umbilical .....</b>	<b>10</b>
<b>3.3</b>	<b>Avaliação ultrassonográfica do cordão umbilical .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3.1</b>	<b>Avaliação do cordão nas gestações únicas .....</b>	<b>13</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Avaliação do cordão umbilical nas gestações gemelares .....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Delineamento da pesquisa .....</b>	<b>18</b>
<b>4.2</b>	<b>Ética em pesquisa .....</b>	<b>18</b>
<b>4.3</b>	<b>Casuística .....</b>	<b>18</b>
<b>4.3.1</b>	<b>Casuística .....</b>	<b>19</b>
<i>4.3.1.1</i>	<i>Critérios de inclusão .....</i>	<i>19</i>
<i>4.3.1.2</i>	<i>Critérios de exclusão.....</i>	<i>19</i>
<b>4.4</b>	<b>Método.....</b>	<b>20</b>
<b>4.4.1</b>	<b>Coleta de dados.....</b>	<b>20</b>
<b>4.4.2</b>	<b>Tamanho amostral .....</b>	<b>20</b>
<b>4.4.3</b>	<b>Avaliação da corionicidade.....</b>	<b>21</b>
<b>4.4.4</b>	<b>Idade gestacional .....</b>	<b>21</b>

4.4.5	O seguimento ultrassonográfico.....	21
4.4.6	Avaliação do cordão umbilical e seus componentes.....	22
4.4.7	Reprodutibilidade intra e interobservador.....	23
4.4.8	Variáveis estudadas.....	24
4.4.8.1	<i>Variáveis maternas.....</i>	24
4.4.8.2	<i>Variáveis fetais.....</i>	24
4.4.8.3	<i>Variáveis perinatais .....</i>	25
4.5	Análise estatística .....	25
5	RESULTADOS.....	28
5.1	População do estudo.....	28
5.2	Valores de referência para o cordão umbilical dos gemelares MCDA ....	29
5.3	Curvas de referência.....	30
5.4	Regressão polinomial .....	32
5.5	Análise dos casos com restrição do crescimento fetal.....	32
5.6	Avaliação comparativa do cordão umbilical .....	35
5.7	Variabilidade inter e intraobservador .....	37
6	DISCUSSÃO .....	41
7	CONCLUSÕES .....	45
8	ANEXOS .....	47
8.1	ANEXO A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria do HCFMUSP .....	47
8.2	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	50
8.3	ANEXO C - Ficha de acolhimento inicial de dados pré-natais.....	53
8.4	ANEXO D - Tabelas de intervalos de referência.....	54
9	REFERÊNCIAS .....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Artério-Arterial
AAU	Área da Artéria Umbilical
AGW	Área da Geleia de Wharton
ASTCU	Área de Secção Transversa do Cordão Umbilical
AV	Arteriovenoso
AVU	Área da Veia Umbilical
DC	Dicoriônico
DZ	Dizigótico
g	Gramas
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corpórea
MBV	Maior Bolsão Vertical
MC	Monocoriônico
MCDA	Monocoriônico Diamniótico
MCMA	Monocoriônico Monoamniótico
mm	Milímetros
mm <sup>2</sup>	Milímetros Quadrados
MZ	Monozigótico
PFE	Peso Fetal Estimado
RCFs	Restrição do Crescimento Fetal Seletiva
RN	Recém-Nascido
STFF	Síndrome de Transfusão Feto-Fetal
TAPS	Sequência Anemia-Policitemia
TRAP	Síndrome da Perfusão Arterial Reversa
VV	Veno-Venoso

## LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	por cento
$<$	menor que
$=$	igual
$>$	maior que
$\pm$	mais ou menos
$\leq$	menor ou igual
$\geq$	maior ou igual

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Corte transverso do cordão umbilical (humano) com duas artérias umbilicais e uma veia umbilical. Os vasos são sustentados por um estroma que contém células fibroblásticas espalhadas em uma abundante matriz extracelular conhecida como geleia de Wharton..... 11
- Figura 2** - Corte transverso da pelve fetal no nível da bexiga com avaliação Doppler demonstrando as duas artérias umbilicais em seu trajeto lateral à bexiga fetal ..... 12
- Figura 3** - Corte transverso do cordão umbilical em avaliação ultrassonográfica.... 12
- Figura 4** - Comparação entre os percentis 10, 50 e 90 da curva da ASTCU de gestações gemelares DC (Fernandes *et al.*) versus gestações únicas (Raio *et al.*) ..... 15
- Figura 5** - Comparação entre os percentis 10, 50 e 90 da curva da ASTCU de gestações gemelares DC (Fernandes *et al.*) versus gestações únicas (Barbieri *et al.*)..... 16
- Figura 6** - Imagem ultrassonográfica da ASTCU próximo ao abdômen de feto com 28 semanas e 4 dias, em que: A1 = ASTCU; A2 = AVU; A3 = AAU1; e A4 = AAU2 ..... 23
- Figura 7** - Imagem ultrassonográfica da ASTCU próximo ao abdômen de feto com 24 semanas e 4 dias. A (CMN) = examinador 1; B (SEBG) = examinador 2..... 24
- Figura 8** - Curva de normalidade para a ASTCU em 32 duas gestações MCDA comparando com curva existente para gestações DC (Fernandes *et al.*). As linhas contínuas (gamelares DC) e tracejadas (gamelares MCDA) correspondem aos percentis 10, 50 e 90. .... 30
- Figura 9** - Curva de normalidade para a AVU em 32 duas gestações MCDA comparando com curva existente para gestações DC (Fernandes *et al.*). As linhas contínuas (gamelares DC) e tracejadas (gamelares MCDA) correspondem aos percentis 10, 50 e 90. .... 30
- Figura 10** - Curva de normalidade para a AAU em 32 duas gestações MCDA comparando com curva existente para gestações DC (Fernandes *et al.*). As linhas contínuas (gamelares DC) e tracejadas (gamelares MCDA) correspondem aos percentis 10, 50 e 90. .... 31

<b>Figura 11</b> -	Curva de normalidade para a AGW em 32 duas gestações MCDA comparando com curva existente para gestações DC (Fernandes <i>et al.</i> ). As linhas contínuas (gemelares DC) e tracejadas (gemelares MCDA) correspondem aos percentis 10, 50 e 90. ....	31
<b>Figura 12</b> -	Curva da variação longitudinal da ASTCU em relação ao peso de 32 fetos de gestação gemelar MCDA. As linhas tracejadas correspondem aos percentis 10, 50 e 90. ....	31
<b>Figura 13</b> -	Valores referentes à ASTCU de 13 casos com RCFs plotados sobre a curva de referência estabelecida para as gestações MCDA.....	33
<b>Figura 14</b> -	Valores referentes à AVU de 13 casos com RCFs plotados sobre a curva de referência estabelecida para as gestações MCDA.....	33
<b>Figura 15</b> -	Valores referentes à AAU de 13 casos com RCFs plotados sobre a curva de referência estabelecida para as gestações MCDA.....	34
<b>Figura 16</b> -	Valores referentes à AGW de 13 casos com RCFs plotados sobre a curva de referência estabelecida para as gestações MCDA.....	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 -</b>	Dados demográficos da gestação, parto e dados neonatais de 47 mulheres com gestações gemelares MCDA acompanhadas – HCFMUSP – 2018 a 2020.....	28
<b>Tabela 2 -</b>	Valores de referência longitudinal para a ASTCU baseado em 462 avaliações ultrassonográficas realizadas em 64 fetos de 32 gestações gemelares MCDA não complicadas.....	29
<b>Tabela 3 -</b>	Modelo multinível para a ASTCU e seus componentes em 32 gestações gemelares MCDA de acordo com a idade gestacional .....	32
<b>Tabela 4 -</b>	Comparação entre os IC 95% dos coeficientes angulares ( $\beta$ ) dos fetos MCDA versus fetos MCDA < P10, DC e Únicos para as medidas do cordão umbilical, ao longo das idades gestacionais.....	36
<b>Tabela 5 -</b>	Variabilidade intraobservador das medidas ultrassonográficas do cordão umbilical (n = 20 fetos).....	38
<b>Tabela 6 -</b>	Variabilidade interobservador das medidas ultrassonográficas do cordão umbilical (n = 20 fetos).....	39

## RESUMO

Nunes CM. *Avaliação do cordão umbilical em gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas por meio de ultrassonografia* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo:2022.

**Objetivo:** Desenvolver uma curva de normalidade da espessura do cordão umbilical e seus componentes em gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas (MCDA). **Métodos:** Estudo longitudinal prospectivo envolvendo 47 gestações gemelares MCDA (94 fetos) entre 18 e 33 semanas de gestação. Foram feitas avaliações ultrassonográficas dos cortes transversais do cordão umbilical e medidas da área de secção transversa do cordão umbilical (ASTCU), da área da veia umbilical (AVU), da área da artéria umbilical (AAU) e da área da geleia de Wharton (AGW). Foi estabelecida correlação das medidas do cordão com a idade gestacional. Os valores de referência para a idade gestacional foram determinados e comparados com gêmeos dicoriônicos (DC) e gestações únicas. Os casos que desenvolveram restrição de crescimento fetal seletiva (RCFs) foram comparados com os casos normais. **Resultados:** Foi encontrada correlação positiva entre todos os componentes do cordão umbilical com a idade gestacional e o peso fetal. A ASTCU de fetos MCDA foi significativamente maior do que a de fetos DC ( $P < 0,001$ ) à custa de uma maior AGW. Os fetos MCDA com peso estimado abaixo do percentil 10 apresentaram ASTCU menor do que fetos com peso dentro da normalidade ( $P < 0,001$ ). **Conclusão:** Os gemelares MCDA apresentaram cordão umbilical mais espesso que os DC.

**Descritores:** Gravidez de gêmeos; Mococoriônica diamniótica; Cordão umbilical; Artéria umbilical; Veias umbilicais; Geléia de Wharton; Ultrassonografia pré-natal.

## ABSTRACT

Nunes CM. *Sonographic evaluation of umbilical cord thickness in monochorionic diamniotic twin pregnancies* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

**Objective:** To develop a nomogram of the thickness of the umbilical cord (UC) and its components in monochorionic diamniotic (MCDA) twin pregnancies. **Methods:** This prospective longitudinal study involved 47 MCDA twin pregnancies (94 fetuses) between 18 and 33 weeks of gestation. Ultrasound assessments of UC cross-sections and measurements of the umbilical cord area (UCA), the umbilical vein area (UVA), the umbilical artery area (UAA), and the Wharton jelly area (WJA) were made. The UC measurements were correlated with gestational ages. Reference values for the gestational ages of MCDA pregnancies were determined and compared with those of dichorionic twins and singletons. The cases which developed selective intrauterine growth restriction were contrasted with normal cases. **Results:** A positive correlation was found between all UC components and gestational age and fetal weight. The UCA of MCDA fetuses was significantly larger than that of DC fetuses ( $p < 0.001$ ) due to a larger WJA ( $p < 0.001$ ) and similar to that of singleton pregnancies. The MCDA fetuses with an estimated fetal weight below the 10th percentile had a smaller UCA than fetuses with a normal estimated weight ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** The MCDA twins exhibited a thicker UC than that of dichorionic twins.

**Descriptors:** Pregnancy twin; Monochorionic diamniotic; Umbilical cord; Umbilical artery; Umbilical veins; Wharton jelly; Ultrasonography prenatal.

# **1 INTRODUÇÃO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a incidência de gestações gemelares teve um aumento expressivo globalmente. Dentre os fatores mais relacionados estão o maior acesso às técnicas de reprodução assistida e a gravidez tardia espontânea<sup>1,2</sup>. Tomando como fonte o DATASUS, no ano de 1994, no Brasil, o número total de nascimentos gemelares foi de 40.250, enquanto, no ano de 2019, foram 60.610 nascimentos<sup>3</sup>. Isso é o retrato da mudança dos hábitos e padrões da sociedade, em que a maternidade planejada tem sido adiada.

As gestações múltiplas são aquelas que resultam do desenvolvimento de dois ou mais zigotos na cavidade uterina, decorrentes da fecundação de dois óvulos separados, dando origem aos gêmeos dizigóticos (DZ), ou decorrente da divisão de um único zigoto, neste último caso, os gêmeos monozigóticos (MZ).

Para o seguimento clínico, a classificação mais importante é definida durante as avaliações ultrassonográficas pré-natais, e está relacionada ao compartilhamento ou não de uma mesma placenta entre os fetos, ou seja, os gêmeos dicoriônicos (DC), aqueles que possuem placentas separadas; e os gêmeos monocoriônicos (MC), aqueles que compartilham a mesma placenta<sup>4</sup>. Todas as placentas de gestações monocoriônicas apresentam conexões entre as duas circulações umbilical-placentária, e três tipos diferentes de anastomoses descritas: arteriovenosa (AV), artério-arterial (AA) e venovenosa (VV)<sup>5</sup>. O desequilíbrio entre a quantidade, o tipo e o tamanho destas anastomoses, além de uma má divisão do território placentário entre os fetos, determinam a gravidade e o tipo de complicação que irá surgir.

No geral, a gemelidade está relacionada com maiores riscos gestacionais, tanto maternos quanto fetais, e as complicações mais frequentes são: trabalho de parto prematuro, anemia, pré-eclâmpsia, amniorrexe prematura, restrição do crescimento fetal e hemorragia pós-parto<sup>6-8</sup>.

Por este motivo, as gestações gemelares, quando comparadas com as gestações únicas, apresentam risco cinco vezes maior de mortalidade fetal e perinatal<sup>9</sup>. Além disso, esses riscos aumentam ainda mais quando estamos frente a gestações gemelares MC, pois estas ainda apresentam complicações específicas da corionicidade, a saber: síndrome de

transfusão feto-fetal (STFF), sequência anemia-policitemia (TAPS) e restrição do crescimento fetal seletiva (RCFs)<sup>10</sup>.

Os gêmeos monocoriônicos apresentam apenas uma placenta, que é menos eficiente para manter dois fetos até o termo, dessa forma, a mortalidade das gestações MC é maior quando comparadas às DC<sup>9</sup>. O risco de uma gestação MC evoluir com alguma complicação específica da corionicidade é em torno de 15% a 20%. Destas complicações, a mais grave e com maiores taxas de mortalidade é a STFF<sup>11</sup>.

Por estes motivos, é estabelecido um acompanhamento obstétrico específico, em que a vigilância ultrassonográfica tem papel principal e definidor, pois permite o diagnóstico precoce das principais complicações, tornando possível intervenções terapêuticas, como a fotocoagulação a laser das anastomoses placentárias, além do seguimento seriado dessas gestações com a indicação do parto em momento oportuno, melhorando os resultados perinatais<sup>12</sup>. O acompanhamento ultrassonográfico das gestações DC tem início com avaliação até a 14ª semana e a partir de 20 semanas, a cada quatro semanas até o parto. Já nas gestações MC, faz-se a avaliação inicial até a 14ª semana, e, a partir da 16ª semana, as avaliações ultrassonográficas devem ser a cada duas semanas, ou menos, com o objetivo do diagnóstico de STFF, TAPS e RCFs<sup>13</sup>.

Em cada ultrassonografia, os principais parâmetros avaliados nas gestações MC são: a biometria dos fetos, para a estimativa dos pesos; avaliação do volume de líquido amniótico de cada feto; e a dopplervelocimetria das artérias umbilical e cerebral média<sup>13</sup>.

O cordão umbilical é fundamental para a comunicação materno-fetal, ele faz a conexão entre a placenta e o feto. Na maioria das vezes, a avaliação ultrassonográfica deste funículo se restringe à determinação do número de vasos e da dopplervelocimetria da artéria umbilical. Porém, a avaliação detalhada do cordão umbilical pode trazer importantes informações sobre o desenvolvimento fetal<sup>14</sup>.

Antes do advento do diagnóstico por imagem, as características morfológicas do cordão umbilical eram estudadas após o parto por patologistas, que relacionavam a sua espessura e características aos resultados perinatais<sup>15-17</sup>. Portanto, alguns estudos demonstraram associação entre a espessura do cordão umbilical e a presença de oligoâmnio, resultando em piores desfechos perinatais em gestações prolongadas<sup>17,18</sup>. Estudos posteriores descreveram a participação do cordão umbilical na formação do líquido amniótico, sua espiralização e associação da redução da geleia de Wharton, com restrição do crescimento fetal<sup>19-21</sup>.

Com o avanço tecnológico dos aparelhos ultrassonográficos, o cordão passou a ser mais bem avaliado, com isso, vários estudos em gestações únicas foram realizados e curvas de referência da área de secção transversa do cordão umbilical (ASTCU) e de seus componentes (veia, artérias umbilicais e geleia de Wharton) construídas<sup>22-26</sup>. Estudos em gestações únicas também associaram as características do cordão umbilical com o crescimento fetal e com os resultados clínicos maternos e perinatais<sup>27-34</sup>. Cordões mais finos estiveram associados a aumento do risco para restrição do crescimento, sofrimento fetal intraparto e pré-eclâmpsia. Nestes casos, os cordões são mais finos em decorrência da redução na quantidade de geleia de Wharton e de menor área da veia umbilical<sup>27,31</sup>. Em contrapartida, alguns estudos descreveram aumento da espessura do cordão umbilical em fetos de mães com diabetes gestacional e em fetos macrossômicos, relacionando a espessura do cordão ao aumento da quantidade de geleia de Wharton. Portanto, a avaliação do cordão deve ser cada vez mais detalhada, pois alterações do cordão podem anteceder o surgimento de complicações, como a diminuição do líquido amniótico e restrição do crescimento fetal<sup>23,36</sup>.

Todavia, em gestações gemelares, os estudos que avaliam o cordão umbilical são escassos. Cromi *et al.* descrevem alta prevalência de cordões finos nos fetos doadores e cordões espessos nos fetos receptores de gestações monocoriônicas diamnióticas (MCDA) com STFF<sup>37</sup>. No setor de medicina fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, Fernandes *et al.* estabeleceram curva de normalidade da ASTCU e seus componentes para gestações gemelares DC, e observaram menores espessuras do cordão umbilical e de seus componentes comparados aos valores de referência para gestações únicas<sup>38</sup>.

Estudos que analisaram as comunicações vasculares placentárias por meio de injeção intravascular de corante demonstram diferenças entre quantidade, tipo, tamanho e localização das anastomoses, se gestação gemelar MCDA sem complicação ou com complicações, e cada árvore vascular placentária apresenta uma característica específica. Um ponto importante destas análises foi demonstrar que as anastomoses AV se localizam, na sua maioria ao longo do equador placentário nos casos de STFF, já nos casos de TAPS, estas se localizam mais próximas às margens placentárias. Esta é uma informação importante para a fotocoagulação a laser destas anastomoses<sup>39-42</sup>.

Não encontramos estudos em gestações MC determinando valores de referência das medidas do cordão umbilical e de seus componentes. Uma vez que estas gestações apresentam maior incidência de complicações perinatais relacionadas à estrutura e a

anastomoses placentárias, as características ultrassonográficas do cordão umbilical podem fornecer informações importantes no entendimento da monocorionicidade. Também não encontramos estudos associando a espessura do cordão umbilical com as anastomoses placentárias, território placentário e tipo de inserção dos cordões, informação que contribuiria para o conhecimento da dinâmica placenta-cordão-fetos nas gestações monocoriônicas. Portanto, neste estudo, pretendemos preencher estas lacunas.

## **2 OBJETIVOS**

---

## **2 OBJETIVOS**

Este estudo envolve gestações gemelares MCDA e tem como objetivos:

### **2.1 Objetivo principal**

Determinar curva de normalidade da área de secção transversa do cordão umbilical e seus componentes em gestações gemelares MCDA entre a 18<sup>a</sup> e a 33<sup>a</sup> semanas.

### **2.2 Objetivos secundários**

1. Correlacionar os valores de referência observados com os publicados para gestações únicas e gemelares DC;
2. Correlacionar a área de secção transversa do cordão umbilical com o peso fetal e idade gestacional;
3. Avaliar a reprodutibilidade das medidas do cordão umbilical e de seus componentes;
4. Comparar a área de secção transversa do cordão umbilical dos casos normais com os casos que desenvolverem RCFs.

## **3 REVISÃO DA LITERATURA**

---

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

A gestação gemelar resulta do desenvolvimento intrauterino de dois zigotos, provenientes de dois processos distintos: fecundação de dois óvulos por dois gametas masculinos, dando origem a dois zigotos, e aquele proveniente da divisão de um único zigoto em dois. A partir disso, temos os conceitos de zigoticidade e corionicidade, que irão nortear o estudo e o acompanhamento clínico de toda gestação gemelar.

#### **3.1 Classificação do tipo de gestação gemelar**

##### **3.1.1 Zigoticidade**

Os gêmeos dizigóticos (DZ), ou também chamados de fraternos, são aqueles que têm origem a partir de dois zigotos, ou seja, apresentam informações genéticas distintas, enquanto os gêmeos monozigóticos (MZ), ou idênticos, são originários de um único zigoto, com a mesma informação genética, e que, em determinado momento do desenvolvimento, se dividiu.

A incidência de gêmeos MZ é quase semelhante em todo o mundo, enquanto isso, a incidência de gêmeos DZ é maior e está relacionada, principalmente, com a idade materna avançada e com o uso de técnicas de reprodução assistida, como o estímulo hormonal ovariano.

Outro fator que pode estar relacionado, em menor escala, com as gestações DZ é o fator hereditário, com possível envolvimento na predisposição para ovulações múltiplas. A zigoticidade determina as possibilidades de sexos de uma gestação gemelar, que, quando DZ, podem se apresentar com sexos distintos ou sexos iguais; enquanto isso, toda gestação gemelar MZ terá dois gemelares com sexos idênticos<sup>16</sup>.

### 3.1.2 Corionicidade

Assim, as gestações monocoriônicas (MC) são aquelas em que os dois fetos dividem uma mesma placenta, e, nestes casos, sempre serão MZ. Esse diagnóstico é realizado durante as ultrassonografias gestacionais e é fundamental, pois norteia todo o seguimento pré-natal e os possíveis desfechos gestacionais<sup>8,44,45</sup>. As gestações MCDA têm ainda mais riscos de apresentar complicações específicas, relacionadas ao compartilhamento da mesma massa placentária por dois fetos, como a STFF, a TAPS, a síndrome da perfusão arterial reversa (TRAP) e RCFs. A monocorionicidade é o principal fator de risco na gestação gemelar<sup>46,47</sup>.

## 3.2 O desenvolvimento do cordão umbilical

O cordão umbilical é um componente vital do complexo mãe-feto<sup>48</sup>. É uma estrutura, que embora seja originada do zigoto, não faz parte da formação do embrião, mas exerce papel fundamental na sua nutrição, oxigenação e eliminação de excretas, pois é responsável pela conexão do feto com a placenta.

O cordão umbilical normal é composto por três vasos: uma veia e duas artérias. Estes vasos são circundados por tecido mucoide, denominado a geleia de Wharton, que protege o cordão dos impactos e compressões<sup>49</sup>. As artérias umbilicais estão dispostas em espiral ou helicoidal dentro do cordão e transportam sangue pobre em oxigênio do feto para as vilosidades coriônicas da placenta, onde ocorrem as trocas, retornando ao feto através da veia umbilical com sangue rico em oxigênio e nutrientes.

O desenvolvimento do cordão umbilical tem início na quarta semana com os dobramentos do embrião nos eixos ventral e crânio caudal, sendo formado pelo pedículo embrionário, vesícula vitelínica, alantoide e âmnio. A vesícula vitelínica vai dar origem ao ducto onfalomesentérico, que, juntamente com o pedículo embrionário e os vasos sanguíneos do alantoide, serão revestidos pela membrana amniótica, aproximadamente, na 7<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> semanas, formando o cordão umbilical<sup>50</sup>.

A avaliação histológica do cordão umbilical nos auxilia a entender o seu funcionamento e o papel que desempenha cada parte deste funículo. Observando um corte histológico do cordão, a veia apresenta uma túnica muscular fina o que permite uma

amplitude maior e uma baixa resistência aos fluxos; já as artérias possuem túnica muscular mais espessa, conferindo maior resistência ao fluxo (Figura 1). Os vasos umbilicais não possuem vasa vasorum, dependem do seu próprio suprimento de oxigênio, tornando-os mais suscetíveis às alterações hemodinâmicas<sup>51</sup>.



Fonte: <https://webpath.med.utah.edu/HISTHTML/NORMAL/NORM150.html>

**Figura 1** - Corte transverso do cordão umbilical (humano) com duas artérias umbilicais e uma veia umbilical. Os vasos são sustentados por um estroma que contém células fibroblásticas espalhadas em uma abundante matriz extracelular conhecida como geleia de Wharton.

Durante a gestação, o cordão umbilical cresce por tensão como resultado da movimentação fetal, tendo comprimento médio de até 60cm e diâmetro de 1 a 2cm, sendo considerado curto quando é menor que 34cm a termo<sup>52</sup>. Em relação a sua espessura, o cordão se torna mais fino quanto mais próximo à inserção placentária<sup>31</sup>. Além do comprimento e espessura, o cordão também desenvolve voltas sobre o seu eixo, em espiral, em torno de 40 voltas, que também ajuda na proteção contra a compressão dos vasos<sup>53</sup>.

### 3.3 Avaliação ultrassonográfica do cordão umbilical

A avaliação ultrassonográfica do cordão é realizada por meio da observação estrutural e funcional deste funículo, por seu comprimento, pela espessura, pelo tipo de inserção na placenta, pela quantidade de vasos e pela avaliação dos fluxos sanguíneos

através do Doppler. Nas avaliações ultrassonográficas, o cordão já está bem estabelecido entre a 8ª e a 9ª semanas de gestação, tendo, aproximadamente, o mesmo comprimento do embrião<sup>49</sup>.

Um cordão normal com duas artérias umbilicais e uma veia é classicamente confirmado na avaliação ultrassonográfica do segundo trimestre, com avaliação da inserção do cordão umbilical no abdome do feto, no plano transverso no nível da bexiga, visualizando-se as duas artérias umbilicais laterais à bexiga fetal (Figura 2), além da identificação dos três vasos na observação do corte transverso do cordão (Figura 3).



Fonte: Acervo da Clínica Obstétrica do HCFMUSP

**Figura 2** - Corte transverso da pelve fetal no nível da bexiga com avaliação Doppler demonstrando as duas artérias umbilicais em seu trajeto lateral à bexiga fetal



Fonte: Acervo da Clínica Obstétrica do HCFMUSP

**Figura 3** - Corte transverso do cordão umbilical em avaliação ultrassonográfica

### 3.3.1 Avaliação do cordão nas gestações únicas

Os estudos ultrassonográficos do cordão umbilical tiveram início no ano de 1994, e Weissman *et al.* foram os pioneiros a quantificarem, em estudo ultrassonográfico, a geleia de Wharton e estabelecer valores de referência para o diâmetro do cordão e seus componentes durante a gestação, sugerindo estas medidas como novas ferramentas relacionadas ao crescimento fetal. Além disso, observaram que a espessura do cordão umbilical aumenta ao longo da gestação, atingindo pico na 32ª semana, e declinando a partir da 35ª semana<sup>22</sup>.

Weissman *et al.* avaliaram ainda a espessura do cordão umbilical em mulheres com diabetes, mostrando cordões mais espessos nestes casos, quando comparados a gestações sem complicações. Este estudo identificou cordões mais espessos em decorrência do aumento da geleia de Wharton<sup>32</sup>. Outro ponto de importância levantado pelo mesmo autor em um artigo de revisão foram os achados ultrassonográficos do cordão umbilical, como artéria umbilical única, cistos de cordão e alterações de dopplervelocimetria, e o risco que eles impõem para anomalias cromossômicas do feto, mostrando que a detecção dessas alterações na ultrassonografia deve sempre levar a uma busca completa de anomalias cromossômicas e estruturais fetais<sup>54</sup>.

Posteriormente, Raio *et al.* elaboraram a primeira curva de normalidade para ASTCU e dos seus componentes (AVU, AAU e AGW) em gestações únicas de baixo risco. Neste estudo, avaliaram 557 gestantes, descrevendo uma correlação positiva ( $p < 0,01$ ) da ASTCU com a idade gestacional e com a biometria fetal, observando um aumento progressivo da espessura do cordão até 32 semanas, com queda a partir daí<sup>23</sup>.

O mesmo grupo realizou estudos que correlacionavam a espessura do cordão, através da área de secção transversa, ao crescimento fetal e ao desfecho perinatal, comparando este parâmetro aos clássicos parâmetros antropométricos fetais descritos e utilizados por Hadlock *et al.*, e correlacionando-a com desempenho perinatal daqueles fetos que apresentaram cordão umbilical fino<sup>27,29,55,56</sup>. Em mais dois estudos, Raio *et al.* ainda correlacionaram a espessura do cordão umbilical nas gestações complicadas por pré-eclâmpsia e por restrição do crescimento, demonstrando, nestes casos, cordões mais finos<sup>30,31</sup>.

Ao longo dos anos, surgiram estudos que determinaram curvas de normalidade para a ASTCU e de seus componentes, e que correlacionaram os valores obtidos principalmente com o crescimento fetal<sup>24,26,34</sup>. O com maior casuística (n = 2.310) foi o de Barbieri *et al.*, um estudo prospectivo transversal que avaliou o cordão umbilical de gestações únicas sem morbidades entre 12 e 40 semanas de idade gestacional, e observaram um aumento linear na ASTCU e no diâmetro dos vasos até, aproximadamente, 32 semanas de gestação, atingindo um platô na 34ª semana e se mantendo estável até o termo. Neste estudo, a ASTCU de acordo com a idade gestacional foi obtida por regressão polinomial por meio da seguinte equação:  $\log(\text{ASTCU}) = -1,417 + 0,3026(\text{IG}) - 0,008(\text{IG})^2 + 0,000007(\text{IG})^3$ , com ajuste (R<sup>2</sup>) DE 0,89<sup>25,57</sup>. Os mesmos autores também avaliaram a variabilidade e reprodutibilidade das medidas ultrassonográficas do cordão entre diferentes examinadores, chegando à conclusão de que essa forma de avaliação do cordão é confiável e reprodutível.

Cada dia se conhece mais sobre a importância do cordão umbilical no desenvolvimento saudável da gestação. A espessura do cordão umbilical fornece informações importantes para o seguimento e acompanhamento da gestação, podendo alterações do cordão antecederem o surgimento de complicações, como a diminuição do líquido amniótico e restrição do crescimento fetal<sup>23,36</sup>.

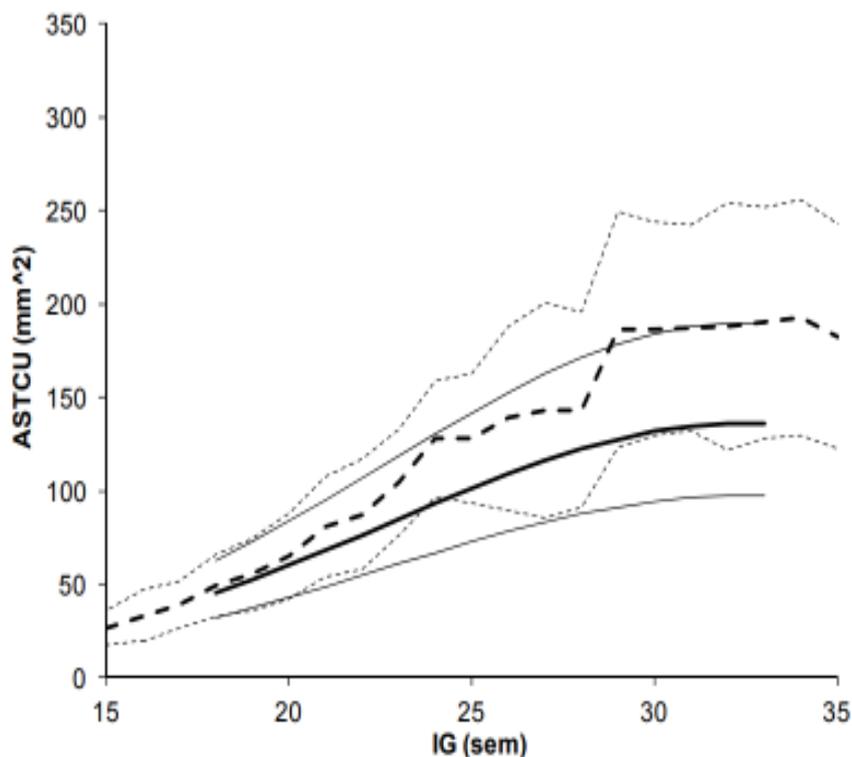
### 3.3.2 Avaliação do cordão umbilical nas gestações gemelares

Como ressaltado anteriormente, o cordão umbilical é estrutura fundamental para a evolução das gestações, e não poderia ser diferente nas gestações gemelares. Porém, estudos que detalhem a morfologia do cordão por meio da ultrassonografia pré-natal ainda são escassos. É sabido que, no caso das gestações gemelares, é maior a incidência de anormalidades da placenta e do cordão umbilical, apresentando, nestes casos, maiores riscos para placenta prévia, vasa prévia, inserção velamentosa do cordão e artéria umbilical única, e esses riscos são particularmente maiores nas gestações monocoriônicas<sup>5</sup>.

Apenas dois estudos avaliaram a espessura do cordão umbilical por ultrassonografia nas gestações gemelares. Em 21 casos de gestações gemelares MCDA com STFF, Cromi *et al.* observaram alta prevalência de cordões finos nos fetos doadores e cordões espessos

nos receptores<sup>37</sup>. As medidas da ASTCU destes casos foram plotadas sobre a curva de normalidade da ASTCU de gestações únicas desenvolvida por Raio *et al.*<sup>23</sup>, sendo observado que os fetos receptores apresentavam valores da ASTCU bem superiores, o que foi atribuído ao aumento da quantidade de geleia de Wharton.

Diante da ausência de valores de referência para gestações gemelares, Fernandes *et al.* desenvolveram estudo em nosso serviço, envolvendo 44 gestações gemelares DC, entre 18 e 32 semanas, e estabeleceram os valores de referência por idade gestacional para a ASTCU e dos seus componentes. O estudo concluiu que a ASTCU, AVU, AAU e AGW apresentam correlação positiva com a idade gestacional e também com o peso fetal estimado, e, assim como descrito por Weissman *et al.*<sup>22</sup>, a espessura do cordão umbilical nas gestações gemelares DC também aumenta entre 18 e 32 semanas. Além disso, compararam os valores com as curvas para únicos de Raio *et al.* e Barbieri *et al.* (Figuras 4 e 5), obtendo valores de referência substancialmente menores para a ASTCU nos fetos de gestações gemelares DC<sup>38</sup>.

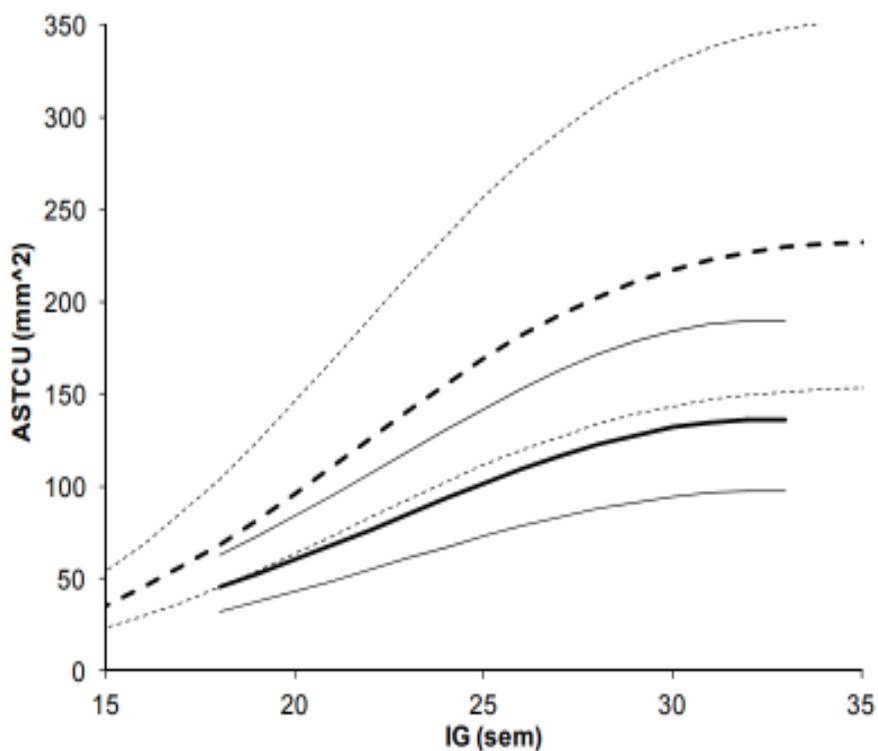


Fonte: com permissão de Fernandes *et al.*<sup>38</sup>

**Figura 4** - Comparação entre os percentis 10, 50 e 90 da curva da ASTCU de gestações gemelares DC (Fernandes *et al.*) versus gestações únicas (Raio *et al.*)

Linhas tracejadas = gestação única

Linhas contínuas = gestação gemelar DC



Fonte: com permissão de Fernandes *et al.*<sup>38</sup>

**Figura 5** - Comparação entre os percentis 10, 50 e 90 da curva da ASTCU de gestações gemelares DC (Fernandes *et al.*) versus gestações únicas (Barbieri *et al.*)

Linhas tracejadas = gestação única

Linhas contínuas = gestação gemelar DC

Como forma de entender ainda mais sobre a dinâmica placentária nas gestações gemelares MCDA, e acreditando, diante do que foi exposto até aqui, que o cordão umbilical reflete o que acontece com a placenta e com o feto, são necessários mais estudos do cordão umbilical nas gestações gemelares monocoriônicas.

## **4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

---

## **4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento da pesquisa**

Estudo prospectivo e longitudinal realizado no setor de gestação múltipla da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de fevereiro de 2018 a janeiro de 2020.

### **4.2 Ética em pesquisa**

O projeto foi aprovado, em 07/07/2017, pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia e pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) sob o número CAAE: 69176617.0.0000.0068 e Parecer número: 2.162.130 (Anexo A).

### **4.3 Casuística**

No período de fevereiro de 2018 a janeiro de 2020, no Setor de Gestação Múltipla do HCFMUSP, foram avaliadas 47 mulheres com gestações gemelares MCDA, com total de 94 fetos. As gestantes eram encaminhadas do pré-natal de origem para realização das ultrassonografias gestacionais, e aquelas que preenchiam os critérios de inclusão eram convidadas a participar do estudo. Aquelas que seguiam pré-natal em outros serviços eram também convidadas a participar da pesquisa, e, a partir de então, matriculadas no pré-natal da clínica obstétrica do HCFMUSP para seguimento da gestação até o parto. Foi aplicado para todas as gestantes o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de Pesquisa (Anexo B).

### 4.3.1 Casuística

#### 4.3.1.1 Critérios de inclusão

- Gestação gemelar MCDA;
- Fetos vivos;
- Primeira avaliação entre 18 e 22 semanas (objetivos principais e secundários);
- Bolsa íntegra;
- Ausência de malformação fetal;
- Cordão umbilical com morfologia preservada;
- Ausência de complicações clínicas e gestacionais (diabetes, hipertensão, lúpus, hipotireoidismo).

#### 4.3.1.2 Critérios de exclusão

- Desejo de abandonar o estudo;
- Óbito fetal;
- Diagnóstico de malformação ou infecção congênita no evoluir da gestação ou pós-natal;
- Diagnóstico pré-natal ou pós-natal de anomalia cromossômica ou gênica de pelo menos um dos gêmeos;
- Insuficiência placentária;
- Gestações que evoluíram com as complicações da monocorionicidade (STFF, TAPS, RCFs) foram retiradas da construção da curva de normalidade.

## 4.4 Método

### 4.4.1 Coleta de dados

Avaliações ultrassonográficas seriadas foram realizadas utilizando-se aparelhos de ultrassonografia da marca GE (modelos 730 e E8). As avaliações foram feitas por via abdominal com transdutores convexos de 3,5MHz. Todas as participantes do estudo fizeram o acompanhamento pré-natal neste serviço. Os dados ultrassonográficos e clínicos após coletados eram armazenados em fichas de dados pré-natais individuais para cada paciente e armazenados em planilha Excel.

### 4.4.2 Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral necessário para estudos longitudinais é baseado no número de casos necessários para estudos transversais, dividido por fator de correção. Segundo Royston e Altman, em estudos envolvendo medidas fetais, esse fator de ajuste é de 2,3<sup>58</sup>. Para determinar os intervalos de referência e os percentis, são necessárias 15 a 20 medidas por semana de gestação estudada<sup>42</sup>. Dessa forma, o número de medidas, em estudos transversais, é de 20 vezes o número de semanas estudadas.

No presente estudo, as avaliações ultrassonográficas foram realizadas em um período que compreende 16 semanas (18<sup>a</sup> a 33<sup>a</sup> semanas). Assim, em um estudo transversal, o número de medidas necessárias é de 320 (20 x 16). Portanto, como nosso estudo é longitudinal, o número de medidas necessárias é de 140 (320/2,3), isto contemplaria 8,7 avaliações para cada idade gestacional.

Como o estudo envolve gestações gemelares, o número de gestantes necessário seria de cinco pacientes (5 x 2 = 10 avaliações semanais). Considerando os critérios de exclusão e os partos que ocorram antes de 33 semanas, estimamos a necessidade de inclusão de 10 pacientes para a entrada no estudo com 18 semanas. Entretanto, como os retornos das pacientes são a cada 15 dias, foram incluídas 10 pacientes na 18<sup>a</sup>, e 10 pacientes na 19<sup>a</sup> semana de gestação.

#### 4.4.3 Avaliação da corionicidade

A corionicidade foi definida por ultrassonografia do primeiro trimestre com a identificação de placenta única e ausência do “sinal do lâmbda”<sup>59</sup>, e, posteriormente, confirmada pela avaliação anatomopatológica das placentas no pós-parto.

#### 4.4.4 Idade gestacional

A idade gestacional (IG) foi estimada pela data da última menstruação (DUM) e confirmada pela ultrassonografia do primeiro trimestre, com a medida do comprimento cabeça-nádega, obtido em plano sagital estrito do polo cefálico e tronco fetais em posição neutra<sup>60</sup>. Quando a DUM era desconhecida ou havia discrepância com a datação pela ultrassonografia, a biometria (DBP, CC, CA, CF) do maior feto foi usada para datar a gestação<sup>61</sup>.

#### 4.4.5 O seguimento ultrassonográfico

Baseamo-nos no seguimento ultrassonográfico habitual das gestações gemelares MCDA. Dessa forma, após a entrada no estudo, entre a 18<sup>a</sup> e a 22<sup>a</sup> semana de gestação, avaliações ultrassonográficas foram realizadas com intervalo máximo quinzenal<sup>13</sup>, e, sempre que possível, mantendo esse seguimento até a idade gestacional máxima de 33/34 semanas de gestação.

Os fetos eram classificados como “feto 1” ou “feto 2”, sendo o feto 1 aquele com a apresentação mais próxima do colo uterino, e como “direita” ou “esquerda” de acordo com a posição que assumiam no útero em relação ao dorso materno. Em cada retorno, eram avaliados: o peso fetal estimado, a topografia placentária e a inserção dos cordões na placenta<sup>62</sup>. A estimativa do peso fetal foi realizada usando múltiplos parâmetros da biometria fetal pela fórmula de Hadlock *et al.*<sup>56</sup>, e os percentis determinados pela curva de referência para gemelares estabelecida em nosso serviço por Liao *et al.*<sup>63</sup>, sRCIU foi considerado quando o peso fetal estimado de um dos gemelares estivesse abaixo do

percentil 10 na curva de Liao *et al.* e/ou discordância maior que 25% entre os pesos fetais estimados<sup>13</sup>.

Nos casos com RCFs, foi utilizada a classificação de Gratacós *et al.*, baseada nas características do Doppler de artéria umbilical do feto menor, conforme previamente descrito<sup>64,65</sup>. Além dos parâmetros fetais e da avaliação específica do cordão umbilical, em cada exame, eram documentados quantidade de líquido amniótico, através das medidas dos maiores bolsões de cada cavidade amniótica; topografia placentária; tipo de inserção do cordão umbilical na placenta; e dopplervelocimetria da artéria umbilical e da artéria cerebral média<sup>66</sup>.

#### 4.4.6 Avaliação do cordão umbilical e seus componentes

Para as medidas do cordão e seus componentes, foi capturada imagem da secção transversa do cordão, adjacente à sua inserção abdominal conforme a técnica utilizada por Fernandes *et al.* (Figura 5):

- Captura de imagem magnificada do cordão umbilical. Com o transdutor perpendicular ao eixo longitudinal, girando o transdutor 90 graus, e obtendo a secção transversa do cordão no plano paralelo ao abdômen fetal, no máximo, a 2cm deste;
- Delimitação à mão livre das circunferências do cordão, da veia e das duas artérias, com cálculo automático das respectivas áreas pelo aparelho de ultrassom;
- Cálculo da área da geleia de Wharton (AGW), obtida subtraindo o valor da área do cordão umbilical (ASTCU) pelos valores das áreas da veia (AVU) e das artérias umbilicais (AAU), representado matematicamente por:  $AGW = ASTCU - (AVU + AAU1 + AAU2)$ <sup>24</sup>.

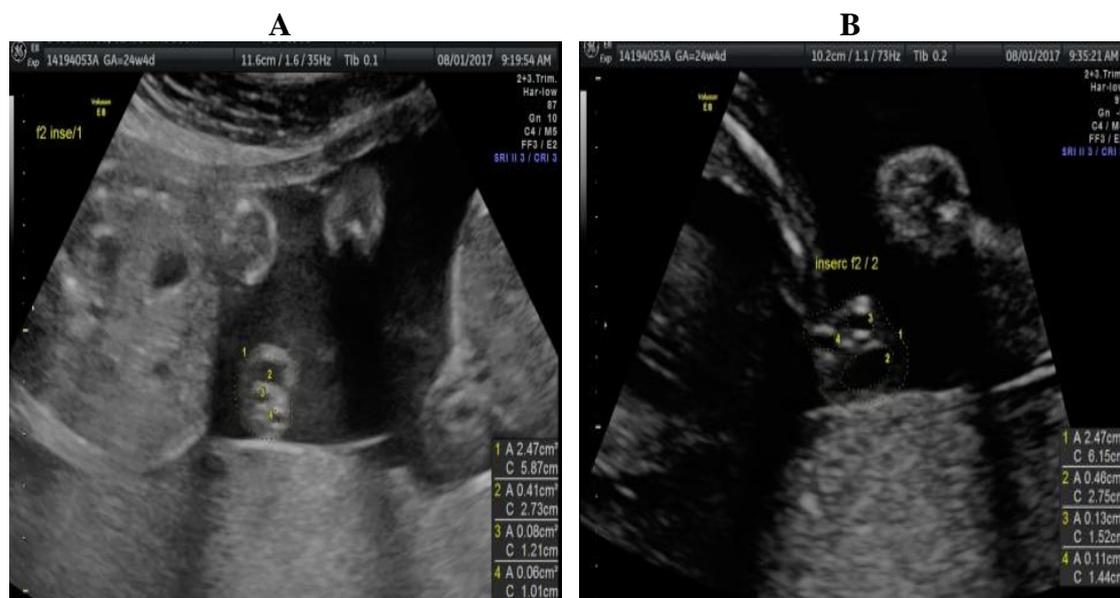


Fonte: Acervo da Clínica Obstétrica do HCFMUSP

**Figura 6** - Imagem ultrassonográfica da ASTCU próximo ao abdômen de feto com 28 semanas e 4 dias, em que: A1 = ASTCU; A2 = AVU; A3 = AAU1; e A4 = AAU2

#### 4.4.7 Reprodutibilidade intra e interobservador

Todas as medidas do cordão eram realizadas por um único examinador (CMN), porém, em 10 casos (gestações gemelares), um segundo examinador (SEBG) realizou as mesmas medidas do cordão, correspondendo a 20 avaliações por examinador. Inicialmente, a obtenção da imagem e das medidas da ASTCU e de seus componentes era realizada pelo primeiro examinador (CMN). Em seguida, o segundo examinador (SEBG) previamente informado sobre a natureza do estudo, mas sem conhecimento das avaliações do examinador anterior, capturava as mesmas medidas de maneira cega. Finalizando, o primeiro examinador fazia nova tomada de medidas, para a avaliação intraobservador (Figura 6)<sup>67</sup>.



Fonte: Acervo da Clínica Obstétrica do HCFMUSP

**Figura 7** - Imagem ultrassonográfica da ASTCU próximo ao abdômen de feto com 24 semanas e 4 dias. A (CMN) = examinador 1; B (SEBG) = examinador 2

#### 4.4.8 Variáveis estudadas

##### 4.4.8.1 Variáveis maternas

- Idade (anos);
- Número de gestações anteriores (nulíparas);
- Cor (branca; não branca);
- Doenças clínicas prévias à gestação (sim; não);
- Tabagismo (sim; não);
- Peso (quilograma);
- Altura (metro);
- IMC (kg/m<sup>2</sup>);
- Complicações da gestação monócoriônica (STFF, RCFs, TAPS).

##### 4.4.8.2 Variáveis fetais

- Idade gestacional em cada exame;

- Posição e localização dos fetos em relação ao abdome materno (cefálico, pélvico, à esquerda, à direita);
- Biometria completa de ambos os fetos, e seus respectivos pesos estimados;
- Peso fetal < do percentil 10;
- Peso fetal > do percentil 90;
- Maior bolsão vertical de cada feto (cm);
- Dopplervelocimetria das artérias umbilicais;
- Topografia placentária (anterior, posterior, lateral direita, lateral esquerda);
- Tipo de inserção do cordão na placenta (central, marginal ou velamentosa);
- Área de secção transversa do cordão umbilical (mm<sup>2</sup>);
- Área da veia umbilical (mm<sup>2</sup>);
- Área de cada artéria umbilical (mm<sup>2</sup>);
- Área da geleia de Wharton (mm<sup>2</sup>).

#### 4.4.8.3 Variáveis perinatais

- Idade gestacional do parto (semanas);
- Via do parto (cesárea; ou vaginal);
- Apgar no 5min < que 7 (sim; não);
- Peso ao nascer (gramas);
- Sexo (masculino; feminino).

## 4.5 Análise estatística

A análise descritiva da amostra foi realizada utilizando frequências absolutas (n) e relativas (%), juntamente com medidas de tendência central e dispersão. Para a análise dos valores de referência da ASTCU, AVU, AAU e AGW, primeiramente, foi aplicado o teste de Komolgorov-Smirnov para avaliar a normalidade. Como os valores não aderiram à distribuição normal, realizamos a transformação logarítmica de base 10 (log10).

A correlação entre as áreas transversais e as semanas gestacionais foi verificada por meio do teste de correlação de Pearson, e a análise de regressão polinomial multinível para os efeitos aleatórios mistos foi utilizada para examinar a relação entre cada área

transversal e a idade gestacional, considerando como primeiro nível o feto e como segundo, a mãe, para o cálculo a saber:  $(Y(\log_{10}) = \beta(\text{cons}) + \beta \times \text{IG} - \beta \times \text{IG}^2)$ , || mãe:, covariância (não estruturada) || feto: IG, covariância (não estruturada) `dfmethod (anova)`.

Para a construção das curvas de referência, foi aplicada a fórmula  $\mu + Z \times \sigma$  ( $\mu$  = média estimada,  $Z$  = distribuição normal padrão, e  $\sigma$  = desvio-padrão observado), sendo os valores de referência correspondentes aos percentis 5, 10, 50 e 90 estabelecidos para cada idade gestacional.

Na comparação das medidas do cordão entre as gestações gemelares MCDA, DC, MCDA com RCFs e as gestações únicas, foi utilizada a análise de regressão linear para estimar os coeficientes angulares ( $\beta$ ) e os intervalos de confiança de 95% (IC 95%). A diferença entre as medidas dos cordões ao longo das idades gestacionais foi observada pela ausência de sobreposição do IC 95%.

A análise de validação inter e intraobservador das medidas do corte transversal do cordão umbilical e seus vasos foi realizada por meio dos testes não paramétrico de Wilcoxon, coeficiente de correlação de Spearman ( $r_{\text{Spearman}}$ ), coeficiente de correlação intraclasse ( $r_{\text{ICC}}$ ) e a consistência interna pelo alfa de Cronbach ( $\alpha_{\text{Cronbach}}$ )<sup>71</sup>.

A análise estatística foi realizada por meio do programa Stata (versão 13)<sup>72</sup>. O nível de significância foi estabelecido em 5% ( $P \leq 0,050$ ).

## **5 RESULTADOS**

---

## 5 RESULTADOS

### 5.1 População do estudo

O estudo incluiu 47 gestantes gemelares MCDA (94 fetos), e foram realizadas 640 avaliações ultrassonográficas. Em 11 avaliações, devido à posição desfavorável do feto, não foi possível realizar as medidas do cordão. As características demográficas de população, gestação, parto e informações neonatais estão apresentadas na Tabela 1.

Nenhuma das gestantes incluídas no estudo fumou ou fez uso de bebida alcoólica durante a gestação e, dos 47 casos incluídos no estudo, nenhuma apresentou complicação clínica durante o período gestacional. Não entraram na casuística da pesquisa um total de oito gestantes, que foram excluídas na primeira avaliação, pois seis gestantes apresentaram diabetes gestacional e duas, hipertensão.

**Tabela 1** - Dados demográficos da gestação, parto e dados neonatais de 47 mulheres com gestações gemelares MCDA acompanhadas – HCFMUSP – 2018 a 2020

VARIÁVEIS	N (%)
Idade materna, anos	29 (19 - 42)
Não branca	26 (55)
Nulíparas	28 (53)
Peso materno (Kg)	68 ± 10.7 (50 – 103)
IG do parto, semanas	36 (25 - 37)
Peso ao nascer, gramas	2010 ± 629 (210 - 2930)
Sexo feminino	58 (62)
Sexo masculino	36 (38)
Apgar <7 no quinto minuto	2 (2)

Das 47 gestantes, 32 (64 fetos) seguiram o pré-natal sem intercorrência e seus dados foram utilizados para elaboração da curva de referência para a ASTCU e de seus componentes. Nestes casos, foram realizadas 462 medidas do cordão entre a 18<sup>a</sup> e a 33<sup>a</sup> semanas de gestação, com média de 28 (± 4,3) avaliações do cordão por idade gestacional.

## 5.2 Valores de referência para o cordão umbilical dos gemelares MCDA

Os valores de referência da ASTCU para cada idade gestacional e os percentis 5, 10, 50, 90 e 95 estão apresentados na Tabela 2. Os valores de referência dos demais componentes do cordão umbilical encontram-se no Anexo D. Destaca-se que houve aumento da ASTCU entre a 18<sup>a</sup> e a 31<sup>a</sup> semana, com maior incremento entre a 18<sup>a</sup> e a 26<sup>a</sup> semana, chegando ao dobro da sua espessura inicial. A partir da 27<sup>a</sup> semana, há um aumento em mm<sup>2</sup> menor por semana até a 31<sup>a</sup> semana, e, nas 32<sup>a</sup> e 33<sup>a</sup> semanas, observa-se pequena queda.

**Tabela 2** - Valores de referência longitudinal para a ASTCU baseado em 462 avaliações ultrassonográficas realizadas em 64 fetos de 32 gestações gemelares MCDA não complicadas

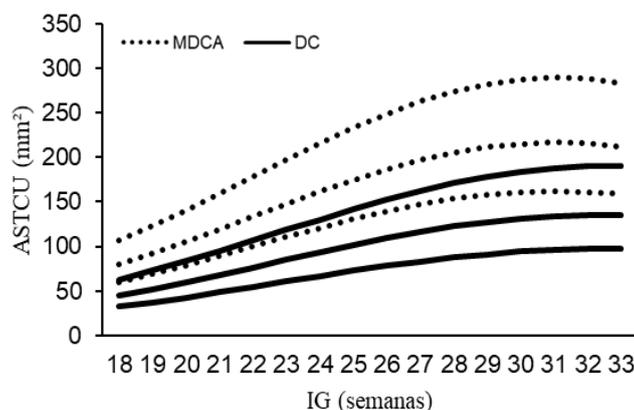
ASTCU (mm <sup>2</sup> )						
IG	N	P5	P10	P50	P90	P95
18	30	54.88	59.58	79.60	106.36	115.46
19	22	63.58	69.02	92.23	123.23	133.78
20	32	72.81	79.04	105.61	141.11	153.19
21	26	82.41	89.46	119.53	159.71	173.38
22	34	92.18	100.08	133.71	178.66	193.96
23	24	101.92	110.65	147.84	197.53	214.44
24	32	111.38	120.91	161.56	215.86	234.34
25	24	120.30	130.60	174.49	233.15	253.11
26	34	128.42	139.41	186.27	248.89	270.20
27	24	135.50	147.10	196.54	262.60	285.08
28	34	141.30	153.40	204.96	273.85	297.30
29	24	145.64	158.11	211.25	282.26	306.42
30	28	148.36	161.07	215.20	287.54	312.16
31	26	149.38	162.17	216.68	289.52	314.30
32	30	148.66	161.39	215.64	288.12	312.78
33	22	146.22	158.74	212.10	283.39	307.65

**Legendas:** ASTCU, área de secção transversa do cordão umbilical; IG, idade gestacional (semanas); N (número de avaliações); P, percentil.

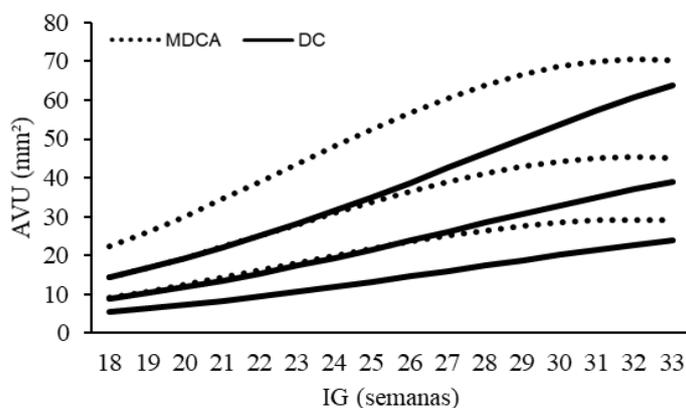
### 5.3 Curvas de referência

Os parâmetros do cordão umbilical apresentaram correlação positiva e significativa com a idade gestacional (ASTCU,  $r = 0.74$ ,  $P < 0.001$ ; AVU,  $r = 0.64$ ,  $P < 0.001$ ; AAU,  $r = 0.59$ ,  $P < 0.001$ ; AGW,  $r = 0.67$ ,  $P < 0.001$ ) e com o peso fetal (ASTCU,  $r = 0.67$ ,  $P < 0.001$ ; AVU,  $r = 0.66$ ,  $P < 0.001$ ; AAU,  $r = 0.52$ ,  $P < 0.001$ ; AGW,  $r = 0.60$ ,  $P < 0.001$ ).

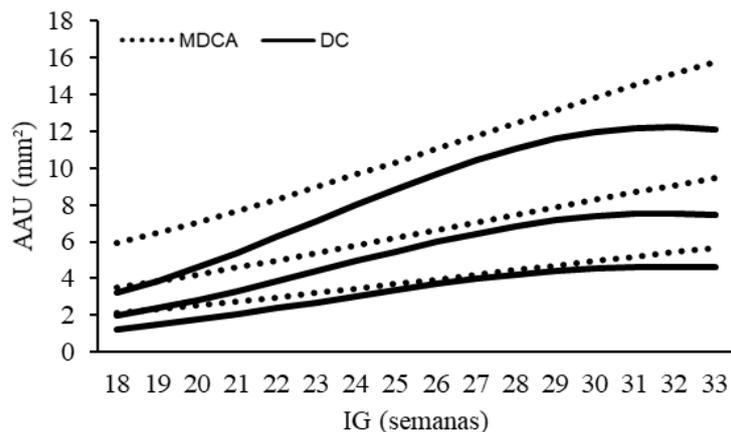
As variações longitudinais para as medidas da ASTCU, AVU, AAU e a área da geleia de AGW estão apresentadas nas Figuras 8, 9, 10 e 11, nelas, estão também os valores referentes às gestações gemelares DC. Na Figura 12, está a curva para a variação longitudinal para a ASTCU em relação os pesos fetais.



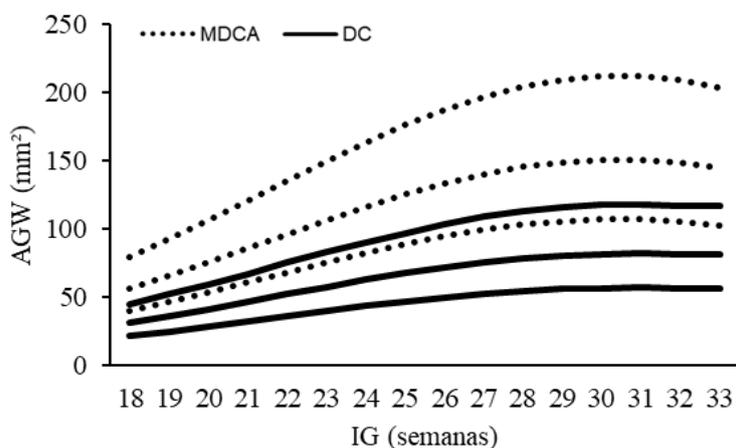
**Figura 8** - Curva de normalidade para a ASTCU em 32 duas gestações MCDA comparando com curva existente para gestações DC (Fernandes *et al.*). As linhas contínuas (gemelares DC) e tracejadas (gemelares MCDA) correspondem aos percentis 10, 50 e 90.



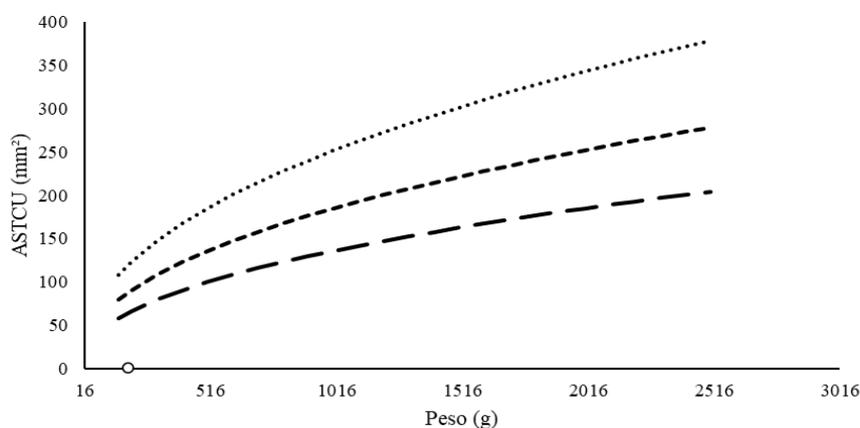
**Figura 9** - Curva de normalidade para a AVU em 32 duas gestações MCDA comparando com curva existente para gestações DC (Fernandes *et al.*). As linhas contínuas (gemelares DC) e tracejadas (gemelares MCDA) correspondem aos percentis 10, 50 e 90.



**Figura 10** - Curva de normalidade para a AUA em 32 duas gestações MCDA comparando com curva existente para gestações DC (Fernandes *et al.*). As linhas contínuas (gemelares DC) e tracejadas (gemelares MCDA) correspondem aos percentis 10, 50 e 90.



**Figura 11** - Curva de normalidade para a AGW em 32 duas gestações MCDA comparando com curva existente para gestações DC (Fernandes *et al.*). As linhas contínuas (gemelares DC) e tracejadas (gemelares MCDA) correspondem aos percentis 10, 50 e 90.



**Figura 12** - Curva da variação longitudinal da ASTCU em relação ao peso de 32 fetos de gestação gemelar MCDA. As linhas tracejadas correspondem aos percentis 10, 50 e 90.

## 5.4 Regressão polinomial

As equações de regressão polinomial obtidas para a construção das curvas de referência do cordão estão apresentadas na Tabela 3. Verifica-se que as equações foram significativas e capazes de prever a curva de normalidade da espessura do cordão umbilical e seus componentes.

**Tabela 3** - Modelo multinível para a ASTCU e seus componentes em 32 gestações gemelares MCDA de acordo com a idade gestacional

Parâmetro*	Componente fixo	Efeitos Randomizados <sup>†</sup>			DP	R
		Nível Distal	Nível Proximal	Residual		
		(mãe)	(feto)			
log ASTCU	$-2.11858 + 0.1579144 \times GA - 0.00254 \times GA^2$	0.0007675	0.0216476	0.0078704	0.098	0.74
log AVU	$-2.911353 + 0.159571 \times GA - 0.0024784 \times GA^2$	0.0014263	0.0446055	0.0185746	0.149	0.64
log AAU	$-2.412851 + 0.0671561 \times GA - 0.0007607 \times GA^2$	0.0011388	0.0377836	0.0278059	0.191	0.59
log AGW	$-2.365191 + 0.167244 \times GA - 0.0027491 \times GA^2$	0.0010388	0.0252836	0.0113274	0.116	0.67

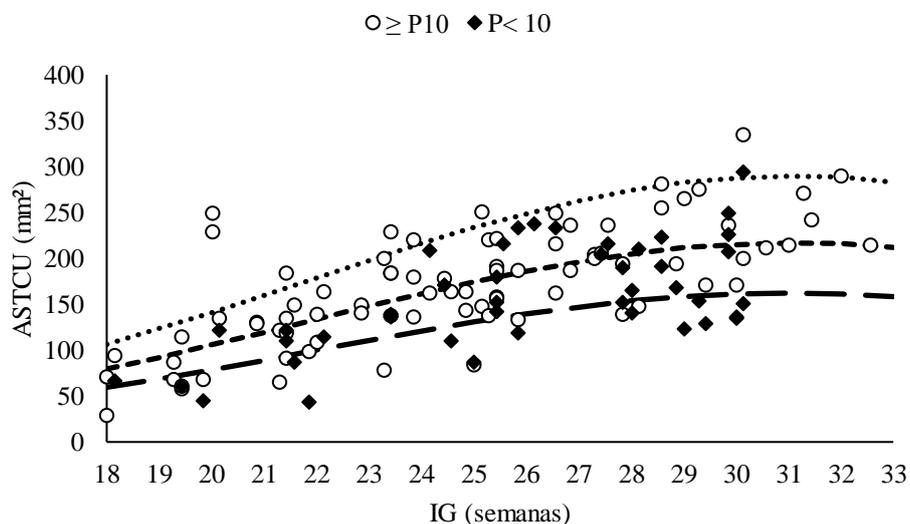
**Abreviações:** ASTCU, área de secção transversa do cordão umbilical; AVU, área da veia umbilical; AAU, área da artéria umbilical; AGW, área da geleia de Wharton; IG: idade gestacional (semanas); DP: desvio padrão.

NOTA: \*  $p < 0.001$  para todas as equações. † variância.

## 5.5 Análise dos casos com restrição do crescimento fetal

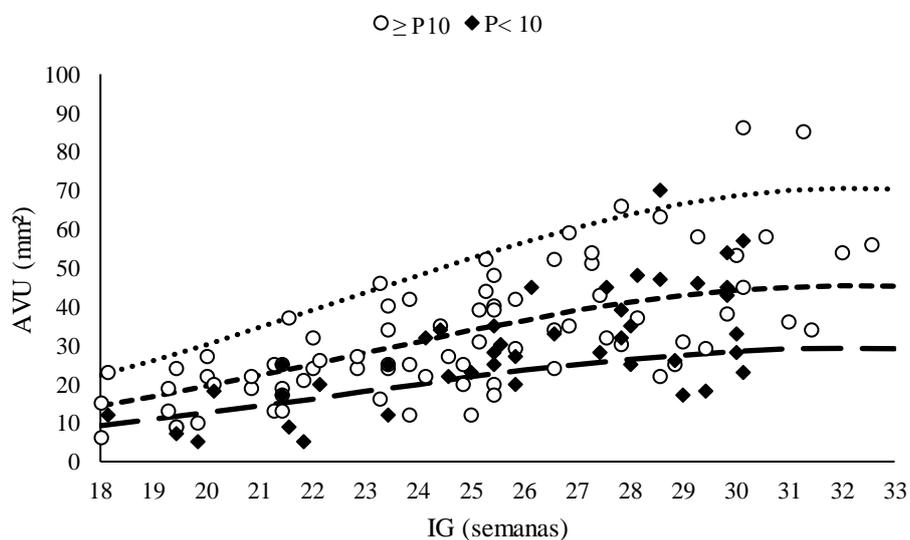
No decorrer do estudo, 15 gestantes apresentaram complicações relacionadas à corionicidade (RCFs = 13; STFF = 2), dos casos com RCFs, oito foram do tipo Gratacós I, dois Gratacós II e três Gratacós III. Os valores das áreas do cordão e de seus componentes obtidos dos 13 casos que desenvolveram RCFs (154 avaliações) foram plotados sobre os intervalos de referência estabelecidos para os fetos MCDA sem complicações, e estão demonstrados nas figuras a seguir (Figuras 13 a 16). Valores significativamente menores da ASTCU ( $p = 0,012$ ) foram observados nos fetos com peso

fetal estimado abaixo do percentil 10, principalmente em decorrência de menores AVU e AAU ( $p = 0,018$ ;  $p = 0,027$ ).



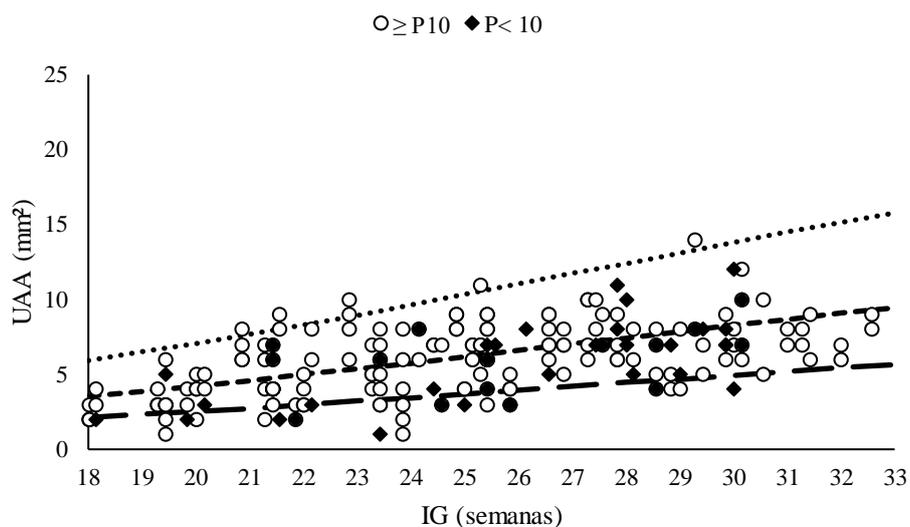
**Figura 13** - Valores referentes à ASTCU de 13 casos com RCFs plotados sobre a curva de referência estabelecida para as gestações MCDA

**Nota:**  $\geq P10$ , fetos com peso estimado no/ou acima do percentil 10;  $P < 10$ , fetos com peso estimado abaixo do percentil 10. As linhas tracejadas correspondem aos percentis 10, 50 e 90.



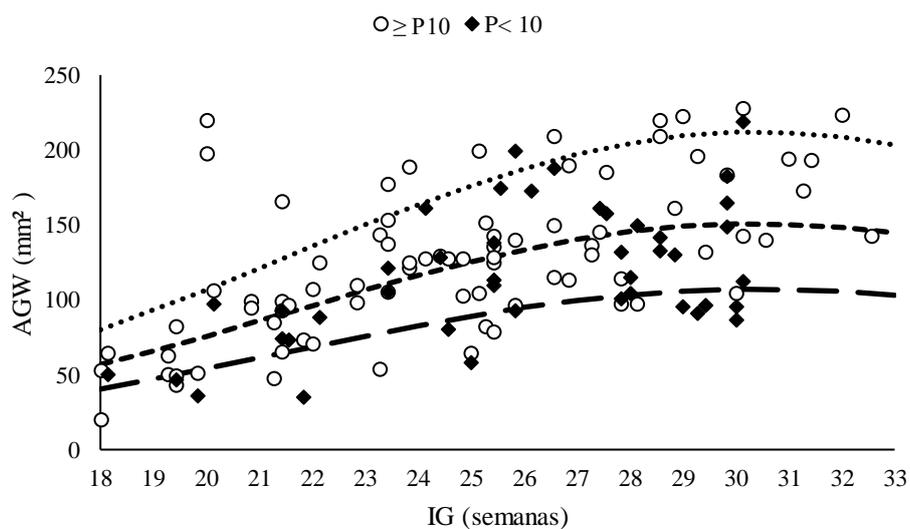
**Figura 14** - Valores referentes à AVU de 13 casos com RCFs plotados sobre a curva de referência estabelecida para as gestações MCDA

**Nota:**  $\geq P10$ , fetos com peso estimado no/ou acima do percentil 10;  $P < 10$ , fetos com peso estimado abaixo do percentil 10. As linhas tracejadas correspondem aos percentis 10, 50 e 90.



**Figura 15** - Valores referentes à AAU de 13 casos com RCFs plotados sobre a curva de referência estabelecida para as gestações MCDA

**Nota:**  $\geq P10$ , fetos com peso estimado no/ou acima do percentil 10;  $P < 10$ , fetos com peso estimado abaixo do percentil 10. As linhas tracejadas correspondem aos percentis 10, 50 e 90.



**Figura 16** - Valores referentes à AGW de 13 casos com RCFs plotados sobre a curva de referência estabelecida para as gestações MCDA

**Nota:**  $\geq P10$ , fetos com peso estimado no/ou acima do percentil 10;  $P < 10$ , fetos com peso estimado abaixo do percentil 10. As linhas tracejadas correspondem aos percentis 10, 50 e 90.

## 5.6 Avaliação comparativa do cordão umbilical

Na Tabela 4, apresentamos a comparação entre as medições da ASTCU e seus componentes das gestações MCDA, MCDA com peso fetal < do percentil 10, DC e fetos únicos. Nela, o valor de beta representa o incremento médio ao longo das semanas gestacionais, ou seja, o quanto o cordão cresce. Os fetos MCDA tinham um cordão umbilical mais espesso do que os fetos DC, e a diferença foi significativa na ASTCU e na AGW. Nenhuma diferença significativa foi observada para as medições dos componentes do cordão dos gêmeos MCDA restritos, pois havia uma sobreposição com o IC de 95% do MCDA não restrito. Já em relação aos fetos únicos, realizamos a comparação com as medidas de referência obtidas por Barbieri *et al.* referentes apenas da ASTCU e AGW, pois esses utilizaram diâmetros e não áreas para avaliar os vasos do cordão. O que observamos é que o cordão umbilical dos fetos MCDA apresenta uma ASTCU similar aos das gestações únicas.

**Tabela 4** - Comparação entre os IC 95% dos coeficientes angulares ( $\beta$ ) dos fetos MCDA versus fetos MCDA < P10, DC e Únicos para as medidas do cordão umbilical, ao longo das idades gestacionais

Parameter	MCDA			MDCA < P10			DC			ÚNICOS			Diferente dos MCDA*
	$\beta$	95% IC	R <sup>2</sup> (adj)	$\beta$	95% IC	R <sup>2</sup> (adj)	$\beta$	95% IC	R <sup>2</sup> (adj)	$\beta$	95% IC	R <sup>2</sup> (adj)	
ASTCU	9.74	8.20-11.27	0.93	11.14	9.15-13.14	0.91	6.56	5.88-7.25	0.97	11.23	10.04-12.43	0.96	DC
AGW	6.52	5.26-7.77	0.89	7.25	5.65-8.84	0.86	3.60	3.01-4.19	0.92	5.68	4.82-6.54	0.93	DC
AVU	2.25	2.00-2.50	0.96	2.72	2.48-2.95	0.98	2.09	2.02-2.16	0.99	NA	NA	NA	SD
AAU	0.40	0.39-0.41	0.99	0.39	0.36-0.42	0.98	0.41	0.36-0.46	0.95	NA	NA	NA	SD

**Abreviações:** IC: intervalo de confiança; P: percentil; ASTCU: área de secção transversa do cordão umbilical; AGW: área da geleia de Wharton; AVU: área da veia umbilical; AAU: área da artéria umbilical, NA: não avaliado, SD: sem diferença.

**Nota:** \*Diferença significativa foi considerada quando houve ausência de sobreposição dos intervalos de confiança (IC 95%); R<sup>2</sup>(adj) = coeficiente de determinação ajustado.

### 5.7 Variabilidade inter e intraobservador

Na avaliação da variabilidade inter e intraobservador, os resultados mostraram-se satisfatórios. Na análise pelo teste de Wilcoxon, não houve diferença significativa das medidas inter e intraobservador ( $P < 0.001$  e  $P < 0.001$ , respectivamente), ou seja, houve concordância entre as medidas da ASTCU. Na análise da  $r_{icc}$  e  $r_{Spearman}$ , foi observada correlação positiva significativa de moderada a excelente para as medidas intraobservador ([ASTCU  $r_{icc} = 0,92$  para feto 1 e  $r_{icc} = 0,74$  para feto 2 ( $P < 0,001$ )] [ASTCU  $r_{Spearman} = 0,88$  para feto 1  $r_{Spearman} = 0,75$  para feto 2 ( $P < 0,001$ )], e interobservador ([ASTCU  $r_{icc} = 0,86$  para feto 1  $r_{icc} = 0,50$  para feto 2 ( $P < 0,001$ )] [ASTCU  $r_{Spearman} = 0,86$  para feto 1  $r_{Spearman} = 0,64$  para feto 2 ( $P < 0,001$ )]. Assim, verifica-se que houve boa confiabilidade entre os avaliadores nas medidas dos parâmetros examinados (Tabelas 5 e 6).

**Tabela 5** - Variabilidade intraobservador das medidas ultrassonográficas do cordão umbilical (n = 20 fetos)

Intra-observador	Avaliação	media (DP)	mediana (min-max)	p*	r <sup>Spearman</sup>	p**	Cronbach's $\alpha$	r <sub>ICC</sub>	95% IC Inf-Sup
ASTCU - feto 1	1	1.8 (0.6)	1.8 (0.9 - 3.3)	0.368	0,88	<0.001	0.96	0.92	0.81 - 0.97
	2	1.7 (0.5)	1.8 (1.0 - 2.7)						
ASTCU - feto 2	1	2.0 (0.7)	1.9 (1.2 - 3.6)	0.615	0.75	<0.001	0.85	0.74	0.44 - 0.89
	2	1.9 (0.5)	1.9 (1.2 - 3.2)						
AVU - feto 1	1	0.3 (0.1)	0.3 (0.1 - 0.6)	0.693	0.87	<0.001	0.89	0.80	0.55 - 0.91
	2	0.3 (0.1)	0.3 (0.1 - 0.5)						
AVU - feto 2	1	0.4 (0.3)	0.3 (0.1 - 1.8)	0.628	0.93	<0.001	0.99	0.98	0.96 - 0.99
	2	0.4 (0.3)	0.4 (0.2 - 1.6)						
AAU1 - feto 1	1	0.06 (0.03)	0.06 (0.02 - 0.1)	0.776	0.51	0.024	-1.22	-0.58	-0.48 -0.39
	2	0.07 (0.08)	0.06 (0.03 - 0.4)						
AAU1 - feto 2	1	0.1 (0.2)	0.07 (0.03 - 0.8)	0.958	0.58	0.009	-0.016	-0.008	-0.45 -0.43
	2	0.08 (0.08)	0.06 (0.03 - 0.4)						
AAU2 - feto 1	1	0.1 (0.2)	0.07 (0.03 - 0.8)	0.382	0.59	0.008	-0.015	-0.008	-0.45 -0.43
	2	0.08 (0.08)	0.06 (0.03 - 0.4)						
AAU2 - feto 2	1	0.1 (0.3)	0.05 (0.01 - 1.2)	0.623	0.31	0.196	0.98	0.97	0.93 - 0.99
	2	0.2 (0.3)	0.07 (0.03 - 1.2)						

**Nota:** \* teste não paramétrico de Mann-Whitney's; r<sup>Spearman</sup>; coeficiente de correlação de Spearman's (p<0.0001); r<sub>ICC</sub>: coeficiente de correlação intraclass (consistência interna). **Abreviações:** ASTCU, área de secção transversa do cordão umbilical; AVU, área da veia umbilical; UAA1, área da artéria umbilical 1; AAU2, área da artéria umbilical 2.

**Tabela 6** - Variabilidade interobservador das medidas ultrassonográficas do cordão umbilical (n = 20 fetos)

Interobserver	Examinador	média (DP)	mediana (min-max)	p*	rSpearman	p**	Cronbach's $\alpha$	rICC	95% IC Inf-Sup
ASTCU - feto 1	a	1.7 (0.6)	1.7 (0.9 – 3.3)	0.286	0.86	<0.001	0.92	0.86	0.68 – 0.94
	b	1.8 (0.6)	1.7 (1.0 – 3.6)						
ASTCU - feto 2	a	2.0 (0.7)	2.0 (1.2 – 3.6)	0.793	0.64	0.002	0.67	0.50	0.09 – 0.77
	b	1.9 (0.5)	1.9 (1.2 – 2.9)						
AVU - feto 1	a	0.3 (0.1)	0.3 (0.1 – 0.6)	0.118	0.86	<0.001	0.82	0.69	0.37 – 0.86
	b	0.3 (0.2)	0.3 (0.2 – 0.9)						
AVU - feto 2	a	0.4 (0.3)	0.3 (0.2 – 1.8)	0.085	0.75	<0.001	0.97	0.95	0.89 – 0.98
	b	0.4 (0.3)	0.3 (0.1 – 1.5)						
AAU1 - feto 1	a	0.06 (0.03)	0.06 (0.02 – 0.1)	0.873	0.88	<0.001	0.90	0.82	0.60 – 0.92
	b	0.06 (0.02)	0.06 (0.02 – 0.1)						
AAU1 – feto 2	a	0.1 (0.2)	0.06 (0.03 – 1.0)	0.242	0.27	0.065	0.17	0.09	-0.35 – 0.50
	b	0.06 (0.03)	0.06 (0.01 – 0.1)						
AAU2 - feto 1	a	0.1 (0.2)	0.07 (0.03 – 0.8)	0.128	0.78	<0.001	0.11	0.06	-0.38 – 0.48
	b	0.06 (0.02)	0.06 (0.02 – 0.1)						
AAU2 – feto 2	a	0.1 (0.3)	0.05 (0.01 – 1.2)	0.906	0.48	0.030	0.61	0.44	0.01 – 0.73
	b	0.1 (0.2)	0.06 (0.03 – 0.8)						

**Nota:** a = CMN; b = SEBG; \* teste não paramétrico de Mann-Whitney's; rSpearman; coeficiente de correlação de Spearman's (p<0.0001); rICC: coeficiente de correlação intraclasse (consistência interna).

Abreviações: ASTCU, área de secção transversa do cordão umbilical; AVU, área da veia umbilical; UAA1, área da artéria umbilical 1; AAU2, área da artéria umbilical.

## **6 DISCUSSÃO**

---

## 6 DISCUSSÃO

Os achados do presente estudo mostram que o cordão umbilical de gemelares MCDA são mais espessos do que os de gêmeos DC e semelhantes em espessura aos de fetos únicos. Este aumento está relacionado principalmente com maior AGW. Por outro lado, os fetos MCDA com RCFs apresentaram cordões umbilicais mais finos comparados com os MCDA sem complicações.

A literatura relata que fetos com restrição de crescimento têm cordões umbilicais mais finos, principalmente devido a menores áreas dos vasos, resultantes principalmente de um dos dois mecanismos: hipoplasia e vasoconstricção<sup>20</sup>. No caso de gêmeos com restrição de crescimento, acreditamos que esses dois mecanismos podem se sobrepor a uma divisão desigual da placenta, à presença de anastomoses vasculares, a algum grau de insuficiência placentária, além da quantidade de líquido amniótico nos bolsões.

Defendemos que a maior espessura do cordão dos MCDA está relacionada à arquitetura placentária, com fluxo vascular contínuo entre os dois fetos, podendo estar expostos a desequilíbrios e alterações constantes do volume de fluxos nesses vasos. Além disso, isso influencia na dinâmica de produção e absorção do líquido amniótico. É conhecido que a remoção do líquido amniótico deve-se, em parte, à absorção intramembranosa: dado o gradiente osmótico, o líquido amniótico, que é hiposmolar, pode atravessar a membrana amniótica do cordão umbilical e, assim, aumentar a quantidade de geleia de Wharton<sup>73</sup>, podendo, então, interferir na espessura do cordão.

Outro ponto que pode estar relacionado ao aumento da espessura do cordão umbilical dos fetos de gestações gemelares MCDA é a forma como a placenta se desenvolve e se adapta ao longo das semanas gestacionais para suprir a demanda de dois fetos de uma só vez.

Baumann *et al.* realizaram estudo que investigou o impacto da corionicidade no peso fetal ao nascer e no peso placentário, demonstrando que os gemelares monocoriônicos apresentam padrão de crescimento placentário distinto dos dicoriônicos, e mecanismos de adaptação placentária precoce são necessários para garantir o crescimento adequado dos fetos, levando a um crescimento placentário acelerado, com seu pico até a 26ª semana, mantendo um platô após 32 semanas, enquanto as placentas

dicoriônicas crescem progressivamente ao longo das semanas até o termo. Dessa forma, a placenta de gêmeos monocoriônicos aumenta sua massa de forma mais rápida devido à necessidade de nutrir simultaneamente dois fetos, uma hipertrofia placentária adaptativa. Os mesmos autores verificaram que a relação entre o peso da placenta e o peso fetal a termo é maior nas gestações monocoriônicas do que nas DC. No presente estudo, o incremento na espessura do cordão umbilical dos MCDA ocorreu até a 28ª semana de gestação, posteriormente, a espessura do cordão mantém um platô, coincidindo, assim, com o crescimento placentário descrito por Baumann *et al.*<sup>74</sup>.

Nas gestações MCDA, o que determina a quantidade de fluxo sanguíneo entre os fetos é o tipo, o tamanho e a quantidade de anastomoses entre os dois territórios placentários<sup>75</sup>. Quase todas as placentas monocoriônicas exibem algum grau de compartilhamento de fluxo através de anastomoses vasculares com as variações de fluxo entre os fetos. Acreditamos que tal variação de fluxo contribua para cordões umbilicais mais espessos mesmo em gestações MCDA sem intercorrências, provavelmente devido à maior dinâmica de fluidos, o que determinaria, principalmente, a quantidade de geleia de Wharton.

Isso está de acordo com o estudo realizado por Gebrane-Younès *et al.*, que descreveu a estrutura do cordão umbilical e seus vasos sanguíneos. Eles indicaram que a veia umbilical possui características que levam ao aumento da permeabilidade endotelial e à passagem de líquido através da parede do vaso sanguíneo para a geleia de Wharton<sup>19</sup>. Frente a maiores dinâmicas de fluxos, é possível que, nos cordões dos fetos MCDA, exista maior extravasamento de fluido entre os vasos e a geleia de Wharton, aumentando a espessura do cordão.

Ao contrário do cordão umbilical das gestações únicas e gemelares DC, a espessura do cordão umbilical dos fetos MCDA parece não estar relacionada apenas ao tamanho do feto e da placenta. Os fetos MCDA são, geralmente, menores e, no entanto, possuem cordões mais grossos, reforçando que outros fatores exercem influência na espessura do cordão, como as anastomoses vasculares e o equilíbrio do líquido amniótico entre os fetos.

Isso ficou evidente no estudo de Cromi *et al.*, que avaliaram a espessura do cordão de gestações que desenvolveram STFF, ou seja, que apresentavam desbalanço entre as anastomoses placentárias, e identificaram que os fetos doadores apresentavam cordões mais finos quando comparados aos fetos receptores<sup>37</sup>.

Outros estudos demonstraram variação no volume de fluxo na veia umbilical nos casos de STFF, com fluxo aumentado nos fetos receptores e fluxo diminuído nos doadores. Esses fluxos discordantes melhoraram após a fotocoagulação a laser das anastomoses placentárias<sup>76,77</sup>. Isso nos faz pensar se, mesmo nos casos MCDA sem complicações, esse fluxo também não seria maior, uma vez que encontramos valores de AVU elevados em comparação com os de fetos gêmeos DC.

Este é o primeiro estudo a estabelecer curvas para a espessura do cordão umbilical em gestações gemelares MCDA sem intercorrências por meio de avaliação ultrassonográfica da área transversal do cordão e seus componentes. Como as medidas do cordão dos fetos MCDA diferem das gestações gemelares DC, este estudo contribui para a compreensão das consequências da monocorionicidade sobre o cordão umbilical.

Como limitação do nosso estudo, destacamos o número limitado de casos que desenvolveram complicações relacionadas à corionicidade, especialmente um pequeno número de casos de STFF e de RCFs dos tipos II e III de Gratacós. Avaliar maior quantidade destes casos poderia demonstrar as consequências dos diferentes tipos de anastomoses placentárias na dinâmica do cordão umbilical, uma vez que apresentam comunicações vasculares distintas. Talvez estudos futuros destinados a prever complicações da corionicidade possam determinar valores de espessura do cordão e de seus componentes que possam auxiliar na identificação precoce de casos de maior risco, tornando as curvas mais aplicáveis na prática clínica. Tais inconvenientes, no entanto, não diminuiram a contribuição deste estudo para o conhecimento das características do cordão umbilical em gestações MCDA.

A evidência de que os fetos MCDA apresentam cordão umbilical mais espesso nos fornece informação importante sobre a dinâmica placentária particular destas gestações, podendo, no futuro, se tornar ferramenta no entendimento e diagnóstico das complicações relacionadas à corionicidade, tornando a simples avaliação ultrassonográfica da espessura do cordão umbilical um parâmetro a mais no seguimento das gestações MCDA.

## **7 CONCLUSÕES**

---

## 7 CONCLUSÕES

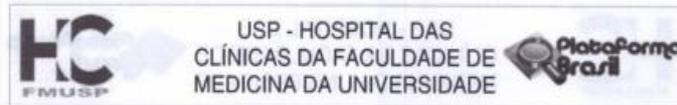
- As medidas do cordão umbilical dos gemelares MCDA apresentam aumento da sua espessura com a idade gestacional e com o peso fetal;
- Os gemelares MCDA apresentam área de secção transversa do cordão umbilical e de seus componentes maiores do que os fetos DC e semelhantes aos fetos únicos;
- Fetos MCDA com restrição do crescimento apresentam espessura do cordão menor do que os fetos MCDA com crescimento adequado;
- As medidas ultrassonográficas do cordão umbilical são reprodutíveis tanto interobservador quanto e intraobservador.



## 8 ANEXOS

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

	USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE											
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>												
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>												
<b>Título da Pesquisa:</b> Avaliação do Cordão Umbilical em Gestações Gemelares Monocoriônicas Diamnióticas por Meio de Ultrassonografia Pré-natal e Achados Anatomopatológicos Placentários												
<b>Pesquisador:</b> Mario Henrique Burlacchini de Carvalho												
<b>Área Temática:</b>												
<b>Versão:</b> 1												
<b>CAAE:</b> 69176617.0.0000.0068												
<b>Instituição Proponente:</b> HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P												
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio												
<b>DADOS DO PARECER</b>												
<b>Número do Parecer:</b> 2.162.130												
<b>Apresentação do Projeto:</b>												
<p>Trata-se de projeto de avaliação do cordão umbilical em gestações gemelares monocoriônicas e diamnióticas através de ultrassonografia obstétrica e análise histológica placentária. Os autores pontuam que nas últimas décadas, a incidência de gestações múltiplas vem em ascensão e tais gestações, quando comparadas com gestações únicas, tem taxa elevada de complicações materno-fetais, apresentando as gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas (MCDA) risco ainda maior. Algumas pesquisas avaliaram a morfologia do cordão umbilical por ultrassonografia, desenvolvendo curvas de normalidade para a espessura deste funículo e seus componentes, relacionando as medidas do cordão aos desfechos gestacionais e perinatais. Porém, na literatura não existem estudos desenvolvidos para gestações gemelares MCDA. Frente às características deste tipo de gestação, os autores propuseram um estudo da morfologia do cordão umbilical e seus componentes, complementando o estudo com avaliação macroscópica da placenta após o parto.</p> <p>Para esse fim, será realizado um estudo prospectivo longitudinal entre maio de 2017 a fevereiro de 2019, envolvendo gestações MCDA, onde serão realizadas medidas ultrassonográficas da secção transversa do cordão umbilical e seus componentes e avaliação placentária no pós-natal.</p>												
<table border="1"> <tr> <td><b>Endereço:</b> Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar</td> <td><b>CEP:</b> 05.403-010</td> </tr> <tr> <td><b>Bairro:</b> Cerqueira Cesar</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>UF:</b> SP</td> <td><b>Município:</b> SAO PAULO</td> </tr> <tr> <td><b>Telefone:</b> (11)2661-7585</td> <td><b>Fax:</b> (11)2661-7585</td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>E-mail:</b> cappesq.adm@hc.fm.usp.br</td> </tr> </table>			<b>Endereço:</b> Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar	<b>CEP:</b> 05.403-010	<b>Bairro:</b> Cerqueira Cesar		<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO	<b>Telefone:</b> (11)2661-7585	<b>Fax:</b> (11)2661-7585		<b>E-mail:</b> cappesq.adm@hc.fm.usp.br
<b>Endereço:</b> Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar	<b>CEP:</b> 05.403-010											
<b>Bairro:</b> Cerqueira Cesar												
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO											
<b>Telefone:</b> (11)2661-7585	<b>Fax:</b> (11)2661-7585											
	<b>E-mail:</b> cappesq.adm@hc.fm.usp.br											



Continuação do Parecer: 2.162.130

**Objetivo da Pesquisa:**

Determinar os valores de referência da área de secção transversa do cordão umbilical e seus componentes em gestações gemelares MCDA entre 18 e 34 semanas. Além disso, os autores pretendem comparar os valores de referência observados no presente estudo com os publicados para gestações únicas e gemelares DCDA; avaliar a associação entre a espessura do cordão umbilical com complicações da gestação monocorioníca (STT, TAPS e sRCIU) e desfechos perinatais; avaliar a reprodutibilidade inter e intra-observador das medidas cordão umbilical e seus componentes; comparar as medidas do cordão umbilical e seus componentes com a quantidade de anastomoses vasculares placentárias no pós-parto; analisar o tipo de inserção do cordão umbilical e a distância entre eles na placenta; e avaliar o peso placentário total e de cada território placentário correspondente a cada gemelar.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os autores afirmam que o benefício direto da pesquisa será oferecer uma ferramenta adicional para seguimento seguro das gestações gemelares específicas do projeto. Não há riscos diretos à saúde das pacientes, uma vez que toda a pesquisa será baseada em avaliações ultrassonográficas não invasivas, estudo pós-natal placentário e análise de prontuários.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto de pesquisa é apresentado de modo detalhado, com adequada revisão bibliográfica e objetivos e métodos claros.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados.

**Recomendações:**

Aprovado.

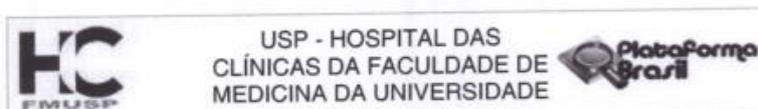
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

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



Continuação do Parecer: 2.162.130

a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_763207.pdf	01/06/2017 12:34:33		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_01_06_17.pdf	01/06/2017 12:29:26	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	31/05/2017 11:06:39	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Outros	CAPPESQ_17_05_17.pdf	29/05/2017 15:45:57	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Outros	APROVA_CIAPP_16_05_17.pdf	29/05/2017 15:45:36	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Outros	APROVA_CEP_DOG_17_05_17.pdf	29/05/2017 15:45:15	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_03_03_2017_DEF.doc	29/05/2017 15:44:38	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Julho de 2017

Assinado por:  
ALFREDO JOSE MANSUR  
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 3º andar  
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010  
UF: SP Município: SAO PAULO  
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## 8.2 ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – Avaliação Ultrassonográfica do Cordão Umbilical em Gestações Gemelares Monocoriônicas Diamnióticas e Comparação com as Anastomoses, Peso Placentário e tipo de Inserção do Cordão no Pós-natal.

Pesquisador principal – Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot

Departamento – Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP

Estamos convidando você a participar de uma pesquisa que tem como objetivo através da ultrassonografia estudar o crescimento dos bebês e avaliação do cordão umbilical em gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas. Será elaborada uma curva de normalidade da espessura do cordão, além de avaliação da placenta após o parto. As gestações gemelares do tipo monocoriônica diamniótica são aquelas em que os dois bebês dividem uma mesma placenta e são separados por uma membrana. A placenta é a estrutura responsável pela passagem de nutrientes e oxigênio da mãe para o feto, e essa passagem ocorre através do cordão umbilical, que é a estrutura que liga o feto a placenta. Por dividirem uma única placenta esses bebês estão sujeitos a uma maior taxa de complicações, como por exemplo, a restrição do crescimento intrauterino, que resultam em bebês com peso abaixo do esperado. Por esse motivo estamos fazendo um estudo onde analisamos a espessura do cordão umbilical e as características da placenta. Conhecendo melhor essas estruturas esperamos poder acompanhar de forma mais completa esse tipo de gestação, o que poderá ajudar no seguimento e na detecção precoce das complicações, podendo ajudar a vigiar o bem-estar e crescimento desses bebês.

1. Nesta pesquisa, gostaríamos de 50entrevista-la sobre escolaridade, raça, doenças, medicações em uso e estilo de vida.
2. A realização da entrevista tem duração média de 05 minutos e será realizada pelo pesquisador antes da avaliação ultrassonográfica.
3. Você irá realizar uma ultrassonografia obstétrica de rotina, onde além da avaliação básica dos fetos será realizada uma avaliação mais detalhada dos cordões umbilicais dos dois bebês, através de medidas de seus diâmetros, área e também do estudo de seus vasos. Esta avaliação acrescentará apenas alguns minutos no tempo total do exame, e não traz riscos para os bebês.
4. A paciente retornará ao serviço a cada quinze (15) dias para realizar ultrassonografia, e essa avaliação do cordão umbilical será repetida em todos os exames que a paciente realizar no serviço até a 34ª semana da gestação.
5. Sua gestação será acompanhada integralmente em nosso pré-natal e a assistência ao parto poderá ser no HCFMUSP.
6. Após o parto, rotineiramente em nosso serviço as placentas são encaminhadas para análise no setor de anatomia patológica. Nessa ocasião iremos realizar três avaliações adicionais: pesar a placenta de forma total e após separação; injetar corantes nos vasos para analisar a quantidade e o tipo de anastomoses placentárias e avaliar o tipo de inserção do cordão umbilical na placenta.

7. Após o nascimento do seu bebê, gostaríamos de coletar dados sobre o parto e sobre o recém-nascido, como idade gestacional no parto, tipo de parto, peso do bebê, sexo do bebê, escore de Apgar e outras ocorrências.
8. Benefícios para o participante: você terá um maior número de exames de ultrassom no pré-natal e, com isso, a possibilidade de detectar de forma mais precoce qualquer alteração que necessite de maior atenção médica.
9. Você pode optar em não participar da pesquisa, e mesmo assim faremos todos os exames que são necessários para o acompanhamento do seu caso.
10. A qualquer momento você tem acesso garantido aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, que pode ser encontrado na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, sala 10037, na Av. Enéas de Carvalho Aguiar, nº 255, Telefone(s) 26616209. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 2661-6442, ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-7585, ramal 26 – E-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).
11. Você pode retirar este consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao tratamento que lhe é oferecido na Instituição.
12. Todas as informações obtidas serão guardadas em segredo, e seu nome não aparecerá em nenhum resultado nesta pesquisa.
13. Qualquer resultado que você desejar saber sobre a pesquisa, será informado;
14. Não há despesas pessoais para você caso decida participar. Também não há pagamento relacionado à sua participação.
15. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.
16. Os pesquisadores comprometem-se a utilizar os dados e o material coletado nesta pesquisa somente para os fins aqui estabelecidos.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Avaliação Ultrassonográfica do Cordão Umbilical em Gestações Gemelares Monocoriônicas Diamnióticas e Comparação com as Anastomoses, Peso Placentário e tipo de Inserção do Cordão no Pós-natal.”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Dra. Clarissa Moraes, Dra. Carolina Fiuza, Dra. Isabela Agra, Dra. Sckarlet Biancolin e Dra. Mariane Myandahira) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_/\_\_/\_\_  
Data \_\_/\_\_/\_\_

## DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

### 1. NOME:

\_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: \_\_\_\_\_ SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_ APTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

### 2. RESPONSÁVEL LEGAL

\_\_\_\_\_

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) \_\_\_\_\_.

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: \_\_\_\_\_

SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_ APTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: DDD (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

**8.3 ANEXO C - Ficha de acolhimento inicial de dados pré-natais****FICHA DE ACOLHIMENTO INICIAL DE DADOS PRÉ-NATAIS**

Nome: \_\_\_\_\_ RGHC: \_\_\_\_\_  
Data de Nasc: \_\_/\_\_/\_\_ N° TESI: \_\_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_  
G\_\_ P\_\_ A\_\_  
DUM: \_\_/\_\_/\_\_

Primeira ultrassonografia \_\_ sem \_\_ dias, em \_\_/\_\_/\_\_

Idade gestacional da entrada no estudo: \_\_\_\_ sem \_\_ dias

Idade gestacional calculada pela  DUM  USG

Raça: Branca / Parda / Amarela / Negra

Antecedentes pessoais: \_\_\_\_\_

Antecedentes cirúrgicos: \_\_\_\_\_

Patologia(as) gestacional: \_\_\_\_\_

Medicações em uso na gestação: \_\_\_\_\_

Hábitos: \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_

#### 8.4 ANEXO D - Tabelas de intervalos de referência

Valores de referência longitudinal para a AVU baseado em 462 avaliações ultrassonográficas realizadas em 64 fetos de 32 gestações gemelares MCDA não complicadas.

AVU (mm <sup>2</sup> )						
IG	n	P5	P10	P50	P90	P95
18	30	8.2	9.3	14.4	22.3	25.3
19	22	9.6	10.8	16.8	26.1	29.6
20	32	11.0	12.5	19.4	30.2	34.2
21	26	12.6	14.3	22.2	34.5	39.1
22	34	14.3	16.2	25.1	39.0	44.2
23	24	15.9	18.0	28.0	43.6	49.3
24	32	17.6	19.9	31.0	48.1	54.5
25	24	19.2	21.8	33.8	52.5	59.5
26	34	20.7	23.5	36.5	56.7	64.2
27	24	22.1	25.1	38.9	60.5	68.5
28	34	23.3	26.4	41.1	63.8	72.3
29	24	24.3	27.6	42.8	66.6	75.4
30	28	25.1	28.4	44.2	68.6	77.8
31	26	24.6	29.0	45.0	70.0	79.3
32	30	25.8	29.2	45.4	70.5	79.9
33	22	25.7	25.7	45.2	70.3	79.6

**Legendas:** AVU, área da veia umbilical; IG, idade gestacional (semanas); N (número de avaliações); P, percentil.

Valores de referência longitudinal para a AAU baseado em 462 avaliações ultrassonográficas realizadas em 64 fetos de 32 gestações gemelares MCDA não complicadas.

AAU (mm <sup>2</sup> )						
IG	n	P5	P10	P50	P90	P95
18	30	1.8	2.1	3,5	5.9	6.8
19	22	2.0	2.3	3.9	6.4	7.5
20	32	2.2	2.5	4.2	7.0	8.1
21	26	2.4	2.7	4.6	7.7	8.9
22	34	2.6	3.0	5.0	8.3	9.6
23	24	2.8	3.2	5.4	9.0	10.4
24	32	3.0	3.5	5.8	9.6	11.2
25	24	3.2	3.7	6.2	10.3	12.0
26	34	3.4	4.0	6.6	11.0	12.8
27	24	3.6	4.2	7.0	11.7	13.6
28	34	3.8	4.5	7.4	12.4	14.4
29	24	4.1	4.7	7.9	13.1	15.2
30	28	4.3	4.9	8.3	13.8	16.0
31	26	4.5	5.2	8.7	14.5	16.7
32	30	4.7	5.4	9.0	15.1	17.5
33	22	4.9	5.6	9.4	15.7	18.2

**Legendas:** AAU, área da artéria umbilical; IG, idade gestacional (semanas); N (número de avaliações); P, percentil.

Valores de referência longitudinal para a AGW baseado em 462 avaliações ultrassonográficas realizadas em 64 fetos de 32 gestações gemelares MCDA não complicadas.

AGW (mm <sup>2</sup> )						
IG	n	P5	P10	P50	P90	P95
18	30	36.7	40.4	56.8	79.9	88.1
19	22	42.6	47.0	66.1	93.0	102.4
20	32	49.0	53.9	75.9	106.7	117.6
21	26	55.5	61.1	86.0	121.0	133.3
22	34	62.1	68.4	96.3	135.5	149.2
23	24	68.7	75.7	106.5	149.8	165.0
24	32	75.0	82.6	116.2	163.5	180.1
25	24	80.8	89.0	125.2	176.2	194.1
26	34	86.0	94.7	133.3	187.5	206.6
27	24	90.4	99.5	140.1	197.0	217.1
28	34	93.8	103.3	145.3	204.5	225.2
29	24	96.1	105.8	148.9	209.5	230.8
30	28	97.2	107.1	150.6	211.9	233.5
31	26	97.1	107.0	150.5	211.7	233.2
32	30	95.8	105.5	148.4	208.8	230.1
33	22	93.3	102.8	144.6	203.4	224.1

**Legendas:** AGW, área da geleia de Wharton; IG, idade gestacional (semanas); N (número de avaliações); P, percentil.

## **9 REFERÊNCIAS**

---

## 9 REFERÊNCIAS

1. Gleicher N, Kushnir VA, Barad D. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med*. 2014;370(11):1069.
2. Adashi EY, Gutman R. Delayed Childbearing as a growing, previously unrecognized contributor to the national plural birth excess. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):999-1006.
3. DATASUS - Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
4. Ohm Kyvik K, Derom C. Data collection on multiple births - establishing twin registers and determining zygosity. *Early Hum Dev*. 2006;82(6):357-63.
5. Hubinont C, Lewi L, Bernard P, Marbaix E, Debiève F, Jauniaux E. Anomalies of the placenta and umbilical cord in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4 Suppl):S91-S102.
6. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lindmark G. Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol*. 2000;95(6 Pt 1):899-904.
7. Gynecologists ACoOa, Medicine SfM-F. ACOG Practice Bulletin No. 144: Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2014;123(5):1118-32.
8. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(4):938-42.
9. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaidis KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(10):1203-7.
10. Gratacós E, Ortiz JU, Martínez JM. A systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):145-55.
11. Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med*. 2001;46(5):480-4.
12. Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(5):659-64.

13. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247-63.
14. Bosselmann S, Mielke G. Sonographic assessment of the umbilical cord. *Geburtshilfe Frauenheilkunde.* 2015;75(08):808-18.
15. Benirschke K. Placenta pathology questions to the perinatologist. *J Perinatol.* 1994;14(5):371-5.
16. Benirschke K. The biology of the twinning process: How placentation influences outcome. *Sem Perinatol.* 1995;19(5):342-50.
17. Leveno KJ, Quirk JG, Cunningham FG, Nelson SD, Santos-Ramos R, Toofanian A, et al. Prolonged pregnancy. I. Observations concerning the causes of fetal distress. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(5 Pt 1):465-73.
18. Silver RK, Dooley SL, Tamura RK, Depp R. Umbilical cord size and amniotic fluid volume in prolonged pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(3):716-20.
19. Gebrane-Younes J, Hoang NM, Orcel L. Ultrastructure of human umbilical vessels: a possible role in amniotic fluid formation? *Placenta.* 1986;7(2):173-85.
20. Lacro RV, Jones KL, Benirschke K. The umbilical cord twist: origin, direction, and relevance. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(4 Pt 1):833-8.
21. Bruch, J F et al. Computerized microscope morphometry of umbilical vessels from pregnancies with intrauterine growth retardation and abnormal umbilical artery Doppler. *Human pathology* vol. 28,10 (1997): 1139-45. doi:10.1016/s0046-8177(97)90251-3
22. Weissman A, Jakobi P, Bronshtein M, Goldstein I. Sonographic measurements of the umbilical cord and vessels during normal pregnancies. *J Ultrasound Med.* 1994;13(1):11-4.
23. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Gomez R, Franchi M, Mazor M, et al. Sonographic measurement of the umbilical cord and fetal anthropometric parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;83(2):131-5.
24. Togni FA, Araujo Júnior E, Vasques FA, Moron AF, Torloni MR, Nardoza LM. The cross-sectional area of umbilical cord components in normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;96(3):156-61.
25. Barbieri C, Cecatti JG, Surita FG, Marussi EF, Costa JV. Sonographic measurement of the umbilical cord area and the diameters of its vessels during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(3):230-6.
26. Afroze KH, Prabha SL, Chandrakala V, Deepak M. Sonographic estimation of umbilical cord cross-section area and its reference value in normal pregnancy. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8):AC04-AC6.

27. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Maymon E, Mueller MD, et al. Prenatal diagnosis of a lean umbilical cord: a simple marker for the fetus at risk of being small for gestational age at birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(3):176-80.
28. Raio L, Ghezzi F, Cromi A, Cereda E, Passi A. Sonographic morphology and hyaluronan content of umbilical cords of healthy and Down syndrome fetuses in early gestation. *Early Hum Dev.* 2004;77(1-2):1-12.
29. Di Naro E, Ghezzi F, Raio L, Franchi M, D'Addario V. Umbilical cord morphology and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(2):150-7.
30. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Duwe DG, Cromi A, Schneider H. Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery Doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med.* 2003;22(12):1341-7.
31. Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, Franchi M, Bolla D, Schneider H. Altered sonographic umbilical cord morphometry in early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):311-6.
32. Weissman A, Jakobi P. Sonographic measurements of the umbilical cord in pregnancies complicated by gestational diabetes. *J Ultrasound Med.* 1997;16(10):691-4.
33. Weissman A, Drugan A. Sonographic findings of the umbilical cord: implications for the risk of fetal chromosomal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(6):536-41.
34. Vasques FAP, Moron AF, Murta CGV, Gonçalves TR, Carvalho FHDC. Correlação da área do cordão umbilical com parâmetros antropométricos em gestações normais. *Radiol Bras.* 2003;36(5):299-303.
35. Binbir B, Yeniel AO, Ergenoglu AM, Kazandi M, Akercan F, Sagol S. The role of umbilical cord thickness and HbA1c levels for the prediction of fetal macrosomia in patients with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstetr.* 2012;285(3):635-9.
36. Sepulveda W. Time for a more detailed prenatal examination of the umbilical cord? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(3):157-60.
37. Cromi A, Ghezzi F, Dürig P, Di Naro E, Raio L. Sonographic umbilical cord morphometry and coiling patterns in twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2005;25(9):851-5.
38. Fernandes DB, Liao AW, Brizot ML, Francisco RP, Zugaib M. Longitudinal reference range for umbilical cord cross-sectional area in twin pregnancies at 18-32 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2015;35(5):500-5.
39. Zhao DP, de Villiers SF, Slaghekke F, Walther FJ, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. *Placenta.* 2013;34(7):589-93.

40. Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Van Lith JM, Walther FJ, et al. Accurate and simple evaluation of vascular anastomoses in monochorionic placenta using colored dye. *J Vis Exp*. 2011;(55):e3208.
41. De Paepe ME, Burke S, Luks FI, Pinar H, Singer DB. Demonstration of placental vascular anatomy in monochorionic twin gestations. *Pediatr Dev Pathol*. 2002;5(1):37-44.
42. De Paepe ME, Shapiro S, Greco D, Luks VL, Abellar RG, Luks CH, et al. Placental markers of twin-to-twin transfusion syndrome in diamniotic-monochorionic twins: A morphometric analysis of deep artery-to-vein anastomoses. *Placenta*. 2010;31(4):269-76.
43. Corner GW. The observed embryology of human single-ovum twins and other multiple births. *Am J Obstet Gynecol*. 1955;70(5):933-51.
44. Santolaya J, Faro R. Twins--twice more trouble? *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(1):296-306.
45. Ananth CV, Joseph Ks K, Smulian JC. Trends in twin neonatal mortality rates in the United States, 1989 through 1999: influence of birth registration and obstetric intervention. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1313-21.
46. Sherer DM. Adverse perinatal outcome of twin pregnancies according to chorionicity: review of the literature. *Am J Perinatol*. 2001;18(1):23-37.
47. Smith J, Treadwell MC, Berman DR. Role of ultrasonography in the management of twin gestation. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):304-14.
48. Thomas MR, Bhatia JK, Kumar S, Boruah D. The histology and histomorphometry of umbilical cord cross section in preeclampsia and normal pregnancies: a comparative study. *J Histotechnol*. 2020;43(3):109-17.
49. Marino T. Ultrasound abnormalities of the amniotic fluid, membranes, umbilical cord, and placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2004;31(1):177-200.
50. Moore KL, Persaud T. *Placenta and fetal membranes*. In: Moore KL, Persaud T, Torchia M. The developing human: clinically oriented embryology, 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2018.
51. Feng D, Nagy JA, Brekken RA, Pettersson A, Manseau EJ, Pyne K, et al. Ultrastructural localization of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) receptor-2 (FLK-1, KDR) in normal mouse kidney and in the hyperpermeable vessels induced by VPF/VEGF-expressing tumors and adenoviral vectors. *J Histochem Cytochem*. 2000;48(4):545-56.
52. Sherer DM, Anyaegbunam A. Prenatal ultrasonographic morphologic assessment of the umbilical cord: a review. Part I. *Obstet Gynecol Surv*. 1997;52(8):506-14.
53. Strong TH, Elliott JP, Radin TG. Non-coiled umbilical blood vessels: a new marker for the fetus at risk. *Obstet Gynecol*. 1993;81(3):409-11.

54. Weissman A, Drugan A. Sonographic findings of the umbilical cord: implications for the risk of fetal chromosomal anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(6):536-41.
55. Ghezzi F, Raio L, Günter Duwe D, Cromi A, Karousou E, Dürig P. Sonographic umbilical vessel morphometry and perinatal outcome of fetuses with a lean umbilical cord. *J Clin Ultrasound.* 2005;33(1):18-23.
56. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements - a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.
57. Barbieri C, Cecatti JG, Surita FG, Costa ML, Marussi EF, Costa JV. Area of Wharton's jelly as an estimate of the thickness of the umbilical cord and its relationship with estimated fetal weight. *Reprod Health.* 2011;8:32.
58. Royston P, Altman DG. Design and analysis of longitudinal studies of fetal size. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6(5):307-12.
59. Maruotti GM, Saccone G, Morlando M, Martinelli P. First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin gestations using the lambda sign: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;202:66-70.
60. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82(9):702-10.
61. D'Antonio F, Bhide A. Early pregnancy assessment in multiple pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(2):201-14.
62. Kalafat E, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Bhide A, Khalil A. Significance of placental cord insertion site in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(3):378-84.
63. Liao AW, Brizot MeL, Kang HJ, Assunção RA, Zugaib M. Longitudinal reference ranges for fetal ultrasound biometry in twin pregnancies. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(5):451-5.
64. Gratacós E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higuera T, Deprest J, et al. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):456-60.
65. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(1):28-34.
66. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247-63.

67. Barbieri C, Cecatti JG, Souza CE, Marussi EF, Costa JV. Inter- and intra-observer variability in Sonographic measurements of the cross-sectional diameters and area of the umbilical cord and its vessels during pregnancy. *Reprod Health*. 2008;5:5.
68. Quintero RA, Martínez JM, López J, Bermúdez C, Becerra C, Morales W, et al. Individual placental territories after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1112-8.
69. Nikkels PG, Hack KE, van Gemert MJ. Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1247-53.
70. Fick AL, Feldstein VA, Norton ME, Wassel Fyr C, Caughey AB, Machin GA. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(1):178-83.
71. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420-8.
72. Palmer TM, Macdonald-Wallis CM, Lawlor DA, Tilling K. Estimating adjusted associations between random effects from multilevel models: the reffadjust package. *Stata J*. 2014;14(1):119-40.
73. Sohaey R. Amniotic fluid and the umbilical cord: the fetal milieu and lifeline. *Semin Ultrasound CT MR*. 1998 Aug;19(4):355-69.
74. Baumann MU, Marti M, Durrer L, Koumoutsakos P, Angelikopoulos P, Bolla D, et al. Placental plasticity in monochorionic twins: Impact on birth weight and placental weight. *Placenta*. 2015 Sep;36(9):1018-23.
75. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb;182(2):417-26.
76. Ishii K, Chmait RH, Martínez JM, Nakata M, Quintero RA. Ultrasound assessment of venous blood flow before and after laser therapy: approach to understanding the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Aug;24(2):164-8.
77. Yamamoto M, Nasr B, Ortqvist L, Bernard JP, Takahashi Y, Ville Y. Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: a reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 Mar;29(3):317-20.