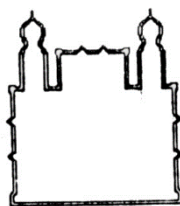


**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESFECHO PERINATAL NO CRESCIMENTO INTRAUTERINO  
RESTRITO SELETIVO EM GESTAÇÕES GEMELARES  
MONOCORIÔNICAS ACOMPANHADAS DE FORMA EXPECTANTE**

**Carolina Aquino G. Ramos**

**Rio de Janeiro  
Dezembro de 2020**



**Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,  
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESFECHO PERINATAL NO CRESCIMENTO INTRAUTERINO  
RESTRITO SELETIVO EM GESTAÇÕES GEMELARES  
MONOCORIÔNICAS ACOMPANHADAS DE FORMA EXPECTANTE**

**Carolina Aquino G. Ramos**

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Nassar de Carvalho  
Coorientadora: Ana Elisa Rodrigues Baião

**Rio de Janeiro  
Dezembro de 2020**

## Ficha Catalográfica

### CIP - Catalogação na Publicação

Aquino Guedes Ramos, Carolina.

Desfecho Perinatal no Crescimento Intrauterino Restrito Seletivo em Gestações Gemelares Monocoriônicas Acompanhadas de Forma Expectante / Carolina Aquino Guedes Ramos. - Rio de Janeiro, 2020.

109 f.; il.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2020.

Orientador: Paulo Roberto Nassar de Carvalho.

Co-orientadora: Ana Elisa Rodrigues Baião.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Doenças em Gêmeos. 2. Resultados da Gravidez . 3. Retardo do Crescimento Fetal. 4. Ultrassonografia Doppler. 5. Gêmeos Monozigóticos. I. Título.

“In politics and in life, ignorance is not a virtue”

BARACK OBAMA

## Dedicatória

*Este trabalho atravessou uma gestação, uma neurocirurgia e uma pandemia  
Dedico essa conquista aos meus pais, irmã e avó  
Ao meu marido e sogra, pilares de sua conclusão  
Ao meu amor maior, minha Malu  
Nós conseguimos.*

## **Agradecimentos**

A Deus, pela atenção aos detalhes;

Aos meus pais Graça e Amilcar, à minha irmã Stephanie, à vó Suzete, ao meu marido George e à minha filha Malu, sem vocês eu não seria;

Aos meus sogros Fatinha e George pelo apoio e compreensão;

Ao meu orientador Paulo Nassar pela oportunidade, confiança e resiliência;

À minha coorientadora Ana Elisa Baião, pelo apoio e disponibilidade;

Aos professores membros da banca examinadora, bem como seus suplentes: Renato Sá, Fernanda Campos, Fernando Maia e Juliana Esteves, por contribuírem com seu tempo e conhecimento na avaliação deste trabalho;

Aos meus primeiros mestres na profissão, em especial aos professores Jacir Balen, Gutemberg Leão, Yara Furtado e Michele Pedrosa, pelo brilho nos olhos, pela sede de saber e de ensinar, por despertarem o melhor em mim;

Aos professores Jair Braga e Cristos Pritsivelis, por terem me apresentado ao mundo da Medicina Fetal com amor, entusiasmo e dedicação;

À secretária Gerusa e aos funcionários dos arquivos do IFF/Fiocruz e Clínica Perinatal, pela paciência e auxílio;

Aos professores do mestrado, pela arte de ensinar;

Às amigas Caroline Daixum, Maura Azzi, Raquel Ximenes, Renata Joviano e Renata Lourenço, por me darem as mãos nessa jornada;

Aos médicos que conduziram esses casos, cujo trabalho de excelência, às vezes invisível, pode ser demonstrado na análise de seus resultados;

E em especial, às mães e recém-nascidos, a maior motivação para o estudo, trabalho e dedicação.

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a morbimortalidade perinatal de gestações gemelares monocoriônicas afetadas por Crescimento Intrauterino Restrito Seletivo (CIUR-s), de acordo com o padrão de fluxo ao Doppler na artéria umbilical do gêmeo menor. **Métodos:** Esse estudo de coorte retrospectiva tem como objetivo avaliar o desfecho perinatal de gestações gemelares monocoriônicas afetadas por CIUR-s e conduzidas de forma expectante, analisando os resultados de acordo com o padrão Doppler da artéria umbilical do gêmeo menor (Tipo I: persistentemente positivo / Tipo II: persistentemente ausente ou reverso / Tipo III: intermitentemente ausente ou reverso), desde o período pré-natal até a alta hospitalar. Setenta e cinco gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas com CIUR-s foram incluídas nesse estudo, no qual definimos restrição seletiva de crescimento como peso fetal estimado (PFE) abaixo do terceiro percentil para a idade gestacional ou ou pela presença de pelo menos dois dos quatro parâmetros contributivos: PFE abaixo do décimo percentil, circunferência abdominal abaixo do percentil 10, índice de pulsatilidade da artéria umbilical do gêmeo menor acima do percentil 95 ou discordância entre os pesos fetais estimados de 25% ou mais. Os desfechos perinatais incluíram morte perinatal, lesão neurológica, retinopatia da prematuridade (ROP), displasia broncopulmonar (DBP), enterocolite necrosante (ECN) e sepse. **Resultados:** A taxa de mortalidade foi de 1,33% nessa coorte. A taxa de morbidade geral foi de 28,66%, com menor incidência em gestações gemelares do Tipo I. **Conclusão:** Esse estudo mostra que o CIUR-s Tipo I apresenta menor morbidade do que os Tipos II e III em conduta expectante.

**Palavras-chave:** Doenças em Gêmeos; Gêmeos Monozigóticos; Retardo do Crescimento Fetal; Ultrassonografia Doppler; Assistência Perinatal; Resultados da Gravidez

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate perinatal morbidity and mortality of monochorionic twin pregnancies affected by Selective Intrauterine Growth Restriction (sIUGR), according to the Doppler flow pattern in the umbilical artery of the smaller twin. **Methods:** This retrospective cohort study aims to assess the perinatal outcome of monochorionic twin pregnancies affected by this disorder and conducted expectantly, analyzing the results according to the umbilical artery Doppler pattern of the smaller twin (Type I: persistently forward / Type II: persistently absent or reversed / Type III: intermittently absent or reversed, from prenatal period to hospital discharge. Seventy five monochorionic diamniotic twin pregnancies with sIUGR were included in this study, in which we defined selective growth restriction as estimated fetal weight (EFW) of one twin less than the third centile or in the presence of at least two out of four contributory parameters: EFW less than the 10th percentile when associated with AC of one twin less than the 10th centile, EFW discordance of 25% or more, and umbilical artery (UA) pulsatility index (PI) of the smaller twin above the 95<sup>th</sup> centile. Perinatal outcomes included perinatal death, neurological injury, retinopathy of prematurity (ROP), bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC) and sepsis. **Results:** The mortality rate was 1.33% in this cohort. Overall morbidity rate was 28.66%, with lower incidence in Type I twin pregnancies. **Conclusion:** This study shows that sIUGR Type I has lower morbidity than Types II and III in expectant management.

**Keywords:** Diseases in Twins; Monozygotic Twins; Fetal Growth Retardation; Doppler Ultrasound; Perinatal Care; Pregnancy Outcome



**SUMÁRIO**

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>          | <b>17</b> |
| <b>2 JUSTIFICATIVA</b>       | <b>21</b> |
| <b>3 OBJETIVOS</b>           | <b>22</b> |
| 3.1 Objetivo Geral           | 22        |
| 3.2 Objetivos Específicos    | 22        |
| <b>4 REFERENCIAL TEÓRICO</b> | <b>23</b> |
| 4.1 Fisiopatologia           | 23        |
| 4.2 Classificação            | 25        |
| 4.3 Prognóstico              | 29        |
| 4.4 Manejo                   | 33        |
| <b>5 HIPÓTESE</b>            | <b>38</b> |
| <b>6 MÉTODOS</b>             | <b>39</b> |
| 6.1 Local do Estudo          | 39        |
| 6.2 Delineamento do Estudo   | 39        |
| 6.3 Critérios de Inclusão    | 41        |
| 6.4 Critérios de Exclusão    | 41        |
| 6.5 Coleta de Dados          | 42        |
| 6.6 Variáveis Analisadas     | 42        |
| 6.7 Análise Estatística      | 43        |
| 6.8 Aspectos Éticos          | 45        |
| <b>7 RESULTADOS</b>          | <b>46</b> |
| 7.1 Características Gerais   | 46        |

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
|                                    | x         |
| 7.2 Desfechos                      | 49        |
| 7.3 Preditores de Morbimortalidade | 57        |
| <b>8 DISCUSSÃO</b>                 | <b>59</b> |
| 8.1 Principais Achados             | 59        |
| 8.2 Limitações                     | 60        |
| 8.3 Implicações na Prática Clínica | 62        |
| <b>9 ARTIGO SUBMETIDO</b>          | <b>64</b> |
| <b>10 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>     | <b>84</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                 | <b>87</b> |

**LISTA DE SIGLAS**

|        |  |
|--------|--|
| A-A    | Arterioarterial                            |
| A-V    | Artério-venosa                             |
| AUMB   | Artéria Umbilical                          |
| CIUR   | Crescimento Intrauterino Restrito          |
| CIUR-s | Crescimento Intrauterino Restrito Seletivo |
| CMV    | Citomegalovírus                            |
| DBP    | Displasia Broncopulmonar                   |
| DAR    | Diástole Ausente ou Reversa                |
| DARi   | Diástole Ausente ou Reversa Intermitente   |
| DP     | Desvio-padrão                              |
| ECN    | Enterocolite Necrosante                    |
| HIV    | Hemorragia Intraventricular                |
| IG     | Idade Gestacional                          |
| IH     | Internação Hospitalar                      |
| IP     | Índice de Pulsatilidade                    |
| LPV    | Leucomalácia Periventricular               |
| m      | Média                                      |
| M      | Mediana                                    |
| MC     | Monocoriônico                              |
| MFF    | Malformação Fetal                          |
| N      | Normal                                     |
| P      | Percentil                                  |

|      |   |
|------|---|
| PFE  | Peso fetal Estimado                         |
| RCP  | Relação Cerebroplacentária                  |
| RNM  | Ressonância Nuclear Magnética               |
| ROP  | Retinopatia da Prematuridade                |
| SI   | Sobrevida Intacta                           |
| SIRS | Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica |
| STFF | Síndrome de Transfusão Feto-Fetal           |
| SUS  | Sistema Único de Saúde                      |
| TAPS | Sequência Anemia-Policitemia                |
| TC   | Tomografia Computadorizada                  |
| USG  | Ultrassonografia/Ultrassonográfica          |
| USTF | Ultrassom Transfontanela                    |
| UTI  | Unidade de Terapia Intensiva                |
| V-A  | Venoarterial                                |
| V-V  | Venovenosa                                  |

**LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1** Territórios Placentários Discordantes e Anastomoses Vasculares **24**
- Figura 2** Dopplervelocimetria da Artéria Umbilical segundo Classificação de Gratacós: Doppler N = Normal (Tipo I); DAR = Diástole Persistentemente Ausente ou Reversa (Tipo II); DARi = Diástole Intermitentemente Ausente ou Reversa (Tipo III) **26**
- Figura 3** Algoritmo de Gravidade para Aconselhamento de Pacientes em Gêmeos Monocoriônicos Complicados com CIUR-s. STFF, Síndrome de Transfusão Feto-Fetal; IG, Idade Gestacional; Disc, Discordância de Pesos fetais Intergemelares; Oligo, Oligodramnia; DR, Diástole Reversa no Doppler de AUMB; DV >P95, Índice de Pulsatilidade do Ducto Venoso Acima do Percentil 95 para a IG **37**

**LISTA DE APÊNDICES**

|                   |  |            |
|-------------------|--|------------|
| <b>Apêndice 1</b> | Ficha de Levantamento de Dados de Gestação Gemelar<br>com CIUR-s | <b>92</b>  |
| <b>Apêndice 2</b> | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido IFF/Fiocruz           | <b>96</b>  |
| <b>Apêndice 3</b> | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Perinatal             | <b>101</b> |

**LISTA DE ANEXOS**

|                |  |            |
|----------------|--|------------|
| <b>Anexo 1</b> | Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (IFF/Fiocruz)             | <b>106</b> |
| <b>Anexo 2</b> | Submissão do Artigo ao Periódico "Journal of Perinatal Medicine" | <b>107</b> |
| <b>Anexo 3</b> | Certificado de Edição de Inglês                                  | <b>108</b> |

**LISTA DE TABELAS E FLUXOGRAMAS****RESULTADOS**

|                   |  |           |
|-------------------|--|-----------|
| <b>Fluxograma</b> | Fluxo da Pesquisa  | <b>46</b> |
| <b>Tabela 1</b>   | Características Clínicas das Gestações Gemelares Monocoriônicas com CIUR-s por Tipo de Doppler | <b>48</b> |
| <b>Tabela 2</b>   | Morbidade Neurológica e Mortalidade Perinatal no CIUR-s  | <b>52</b> |
| <b>Tabela 3</b>   | Morbidade Neurológica e Mortalidade Perinatal no CIUR-s por Gemelar                            | <b>52</b> |
| <b>Tabela 4</b>   | Desfecho Perinatal no CIUR-s por Tipo de Doppler   | <b>53</b> |
| <b>Tabela 5</b>   | Desfecho Perinatal no CIUR-s por Tipo de Doppler e por Gemelar                                 | <b>54</b> |
| <b>Tabela 6</b>   | Comparação da Morbidade Neonatal Entre os Grupos   | <b>55</b> |
| <b>Tabela 7</b>   | Análise Univariada dos Preditores de Morbimortalidade em Fetos com CIUR-s                      | <b>57</b> |
| <b>Tabela 8</b>   | Análise de Regressão Logística Múltipla dos Preditores de Morbimortalidade em Fetos com CIUR-s | <b>58</b> |



## 1 INTRODUÇÃO

Conceptos gemelares corresponderam a 32,6 de cada 1000 nascidos vivos nos Estados Unidos no ano de 2018, tendo sido observado aumento de 76% em sua prevalência de 1980 a 2014, com posterior declínio de 4% entre 2014 e 2018 [1]. No Brasil, dados do Ministério da Saúde evidenciam aumento gradual na incidência de nascidos vivos gemelares entre os anos de 1994 e 2018. A maior parte dos dados advém de nascidos vivos em ambiente hospitalar, podendo não levar em consideração os natimortos, óbitos unifetais ou neonatais precoces [2].

Segundo dados da Pesquisa de Registro Civil do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o número de nascimentos de gestações múltiplas teve aumento de 27,5% entre 2003 a 2018. No entanto, o número de trigemelares e demais múltiplos teve queda de 7% no mesmo período [3]. Em 2010, uma resolução do Conselho Federal de Medicina limitou o número de embriões a serem transferidos por fertilização *in vitro* de acordo com a idade materna, o que pode ter interferido nessa queda [4].

A gestação múltipla tem como fatores de risco cor negra, multiparidade, história pessoal e familiar de gemelidade, idade materna avançada, indução de ovulação e técnicas de reprodução assistida. O aumento de gestações mais tardias e de terapias para tratamento de infertilidade está provavelmente associado ao aumento da incidência de gemelidade. Nas gestações gemelares, o risco materno e fetal é aumentado, com maior prevalência de complicações tais como pré-eclâmpsia, prematuridade e internação prolongada [5].

A gravidez gemelar pode ser classificada quanto à corionicidade (monocoriônica – quando há uma placenta única – *versus* dicoriônica) e amniocidade (monoamniótica *versus* diamniótica). Gestações monocoriônicas correspondem a aproximadamente 20% dos gemelares e aumentam a mortalidade perinatal em 2 a 4 vezes e a morbidade neurológica em

4 a 5 vezes, quando comparadas às gestações dicoriônicas, e em 25 a 30 vezes quando comparadas às gestações únicas. Esse risco está associado a complicações que ocorrem em cerca de 1/3 dos casos, sendo as principais: crescimento intrauterino restrito seletivo, síndrome de transfusão feto-fetal, seqüência anemia-policitemia e seqüência de perfusão arterial reversa [6, 7].

O crescimento intrauterino restrito (CIUR) é determinado como falha em atingir o potencial de crescimento esperado. Não há consenso mundial quanto à sua definição. Segundo o American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), o CIUR está caracterizado quando o peso fetal estimado à ultrassonografia pré natal está abaixo do percentil 10 para a idade gestacional [8].

A detecção de restrição de crescimento dos fetos é importante devido à associação com desfechos perinatais adversos, como aumento de lesões neurológicas, sofrimento fetal intraparto e óbito fetal intrauterino. Evidências científicas demonstram também implicações relevantes na qualidade da saúde durante a vida adulta [9].

Trabalho publicado por Lindqvist PG *et al* (2005) ressaltou a coexistência de CIUR na maior parte dos fetos pequenos para a idade gestacional e demonstrou risco quatro vezes maior (*odds ratio* 4,1; IC 95%, 2,5-6,8) de eventos perinatais adversos quando sua detecção foi feita somente após o nascimento [10].

Gascoin e Flamant (2013) compararam resultados a longo prazo em contexto de CIUR e/ou fetos pequenos para a idade gestacional e concluíram que a avaliação do desenvolvimento neurológico aos dois anos foi pior nesses bebês, independentemente da prematuridade. Houve associação com alto risco de pequenas deficiências cognitivas, hiperatividade e distúrbios do déficit de atenção ou dificuldades escolares [11].

Em 2018, foi realizado estudo Delphi para estabelecer um consenso internacional na definição do crescimento intrauterino restrito seletivo (CIUR-s) [12]. Enquanto alguns especialistas habitualmente consideravam o peso fetal estimado (PFE) abaixo do percentil (P) 10 para a idade gestacional (IG) em um único gemelar como critério isolado para o diagnóstico de CIUR-s, outros incluíam a discordância entre os PFE ou mesmo a medida da circunferência abdominal (CA). Ao longo dos anos, a falta de uniformização nos critérios diagnósticos tem dificultado a comparação de seus achados em estudos anteriores e a determinação de parâmetros adequados para o seguimento e manejo dessas gestações.

Segundo consenso Delphi, CIUR-s é definido como PFE abaixo do percentil 3 para a idade gestacional em um único feto gemelar mono ou dicoriônico, ou pela associação de pelo menos dois dos três fatores: PFE < P10 para a IG, discordância  $\geq 25\%$  entre os PFE e índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical (AUMB) > P95 para a IG, aferidos na avaliação ultrassonográfica pré-natal. Nas gestações monocoriônicas, acrescenta-se como parâmetro contributivo para o diagnóstico, a medida da circunferência abdominal < P10 para IG [12].

O CIUR-s ocorre em 10% das gestações monocoriônicas ,principalmente devido à divisão placentária desigual entre os fetos e ao padrão de anastomoses placentárias entre as circulações fetais. Tem associação com baixo peso ao nascer e óbito intrauterino. É classificado em três tipos clínicos, identificados de acordo com o fluxo diastólico final presente na artéria umbilical à dopplervelocimetria. A intensidade e a frequência de troca do fluxo sanguíneo dependem do número e do tipo de anastomoses placentárias, determinando vasta apresentação clínica [6, 13].

Crescimentos restritos com Doppler Tipo I têm melhor prognóstico, enquanto nos Tipos II ou III o prognóstico é pior, tendo o último um curso clínico atípico e imprevisível. Nesse, o fluxo retrógrado arterioarterial (A-A) na artéria umbilical está fortemente associado

a anastomoses A-A de grande calibre. Sua prevalência tem aumentado ao longo dos anos e estudos quanto ao prognóstico fetal ainda são escassos [14].

O presente trabalho se propõe a estudar uma coorte de gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas com CIUR-s, acompanhadas de forma expectante durante o período pré-natal em dois centros de referência em Medicina Fetal, com o objetivo de avaliar as taxas de mortalidade e os resultados perinatais.

## **2 JUSTIFICATIVA**

O crescimento intrauterino restrito seletivo moncoriônico é uma condição clínica rara, com poucos estudos na literatura até o momento, particularmente em países em desenvolvimento, não havendo consenso quanto ao melhor seguimento e manejo dessa patologia. Este estudo busca conhecer os desfechos perinatais nos conceptos com CIUR-s moncoriônico, em dois centros de referência para o seguimento desse tipo de complicação em gestações gemelares. O aumento do conhecimento dessa entidade a partir de casuísticas inéditas nacionais, pode vir a contribuir sobremaneira para um melhor manejo dessas gestações.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o desfecho perinatal de gestações gemelares monocoriônicas acometidas por Crescimento Intrauterino Restrito Seletivo, de acordo com o padrão de fluxo ao Doppler identificado na artéria umbilical do feto com CIUR.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Estimar a mortalidade perinatal dos conceptos do período intrauterino à alta hospitalar, dividindo-a entre os tipos dopplervelocimétricos I, II e III
- Analisar a morbidade de gestações gemelares monocoriônicas de acordo com cada tipo de CIUR-s
- Identificar os fatores de risco para a morbimortalidade dos gemelares acometidos por CIUR-s

## **4 REFERENCIAL TEÓRICO**

Até o consenso de especialistas publicado em 2019, não havia acordo quanto à definição de CIUR-s, o que levou a uma grande heterogeneidade nos estudos, tanto na avaliação da prevalência da doença, quanto na elaboração de seguimento e manejo adequados. O aumento da prevalência de gemelidade gerou a necessidade do aprofundamento no estudo das patologias associadas à sua ocorrência [12].

### **4.1 Fisiopatologia**

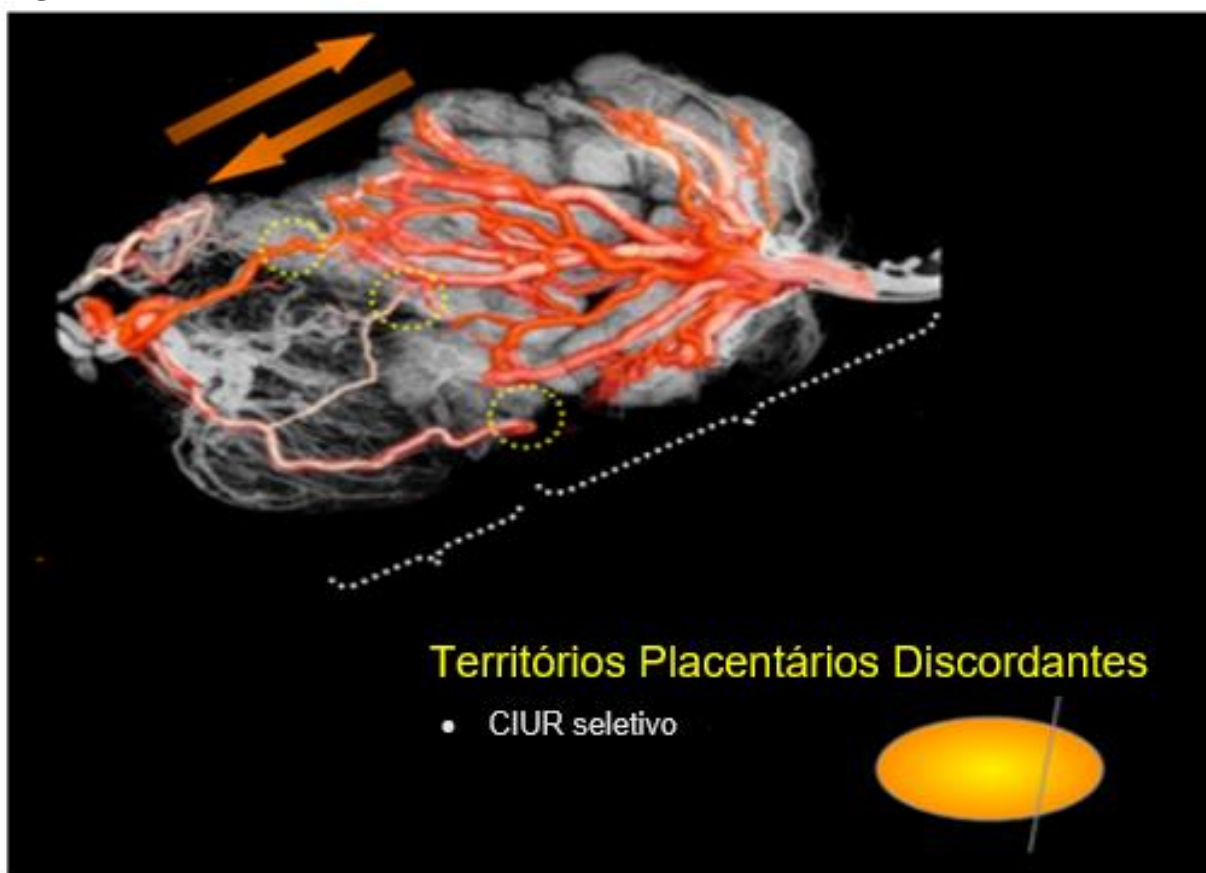
A fisiopatologia do CIUR-s nas gestações gemelares monocoriônicas difere daquela observada nas dicoriônicas. Nessas gestações, a restrição de crescimento está mais comumente associada à insuficiência placentária primária, uma vez que as circulações fetais são totalmente independentes [14, 15].

Nas gestações monocoriônicas, por sua vez, há frequentemente discordância entre os territórios placentários de cada feto e cerca de 95% da circulação fetal pode se dar por anastomoses vasculares, determinando o curso clínico da doença (Figura 1) [14, 15, 16]. No entanto, o padrão de anastomoses pode diferir substancialmente entre gestações com graus similares de discordância entre os pesos fetais, determinando importantes diferenças na evolução e prognóstico das mesmas [17].

De uma forma geral, o grande intercâmbio de fluxo sanguíneo através das anastomoses vasculares funciona de maneira compensatória à divisão placentária desigual, havendo melhor prognóstico nessas gestações. Entretanto, quando esse intercâmbio é reduzido, geralmente associa-se um curso clínico mais grave, o que pode ser também observado na presença de grandes anastomoses A-A [14, 17].

A troca de fluxo sanguíneo entre os fetos pode ter um efeito benéfico sobre o gemelar menor, com aumento da disponibilidade de oxigênio e nutrientes em seu território placentário. Enquanto isso, o feto maior fica vulnerável a mudanças hemodinâmicas repentinas no menor [15].

**Figura 1 – Territórios Placentários Discordantes e Anastomoses Vasculares**



Fonte: Adaptado de Gratacós.<sup>16</sup>

Os diferentes tipos de CIUR-s podem ser observados precocemente nas gestações monócóricas, tendo alto potencial de dano neurológico e óbito fetal quando diagnosticados ainda no segundo trimestre gestacional. Em geral, permanecem inalterados do diagnóstico ao nascimento, estando fortemente associados a padrões distintos de anastomoses vasculares [15, 18].



As anastomoses podem ser arterio-venosas (A-V) ou veno-arteriais (V-A), as mais comuns no CIUR-s, venovenosas (V-V) ou arterioarteriais (A-A). As anastomoses A-V e V-A permitem o fluxo compensatório do feto maior para o menor, estão quase universalmente presente em gestações monocoriônicas e têm maior diâmetro no CIUR-s. As V-V permitem fluxo bidirecional e equilíbrio dos volumes sanguíneos fetais dentro de um sistema de baixa pressão, tendo prevalência semelhante em fetos normais e com CIUR-s (18-22%) [14].

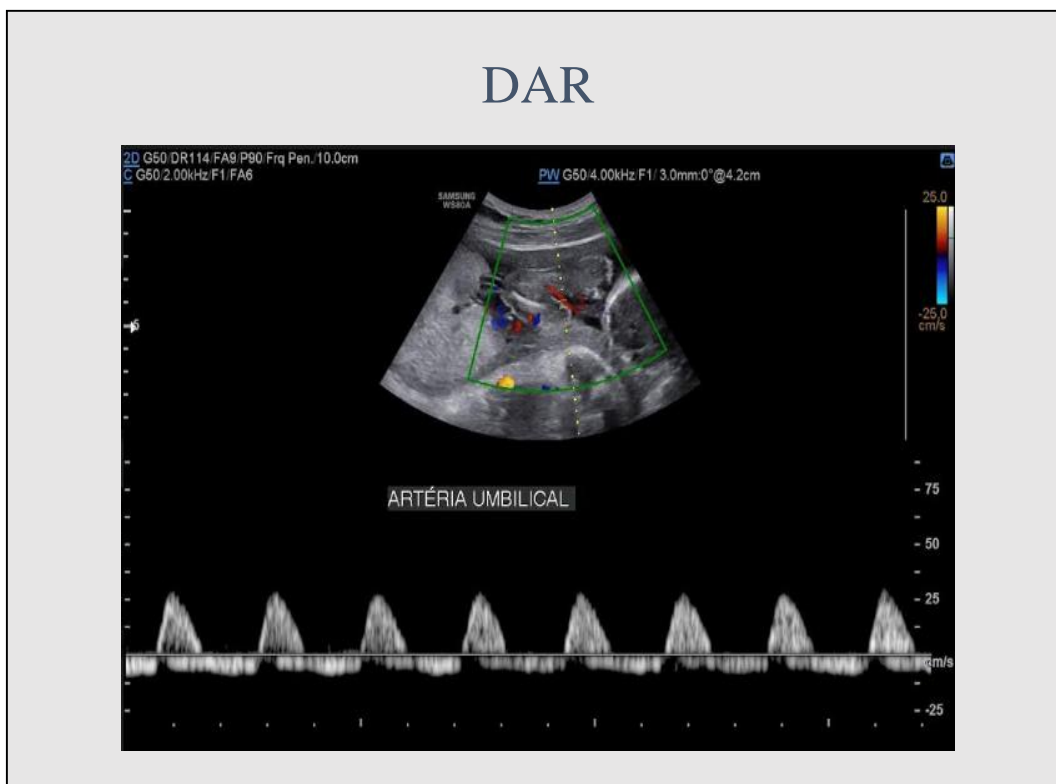
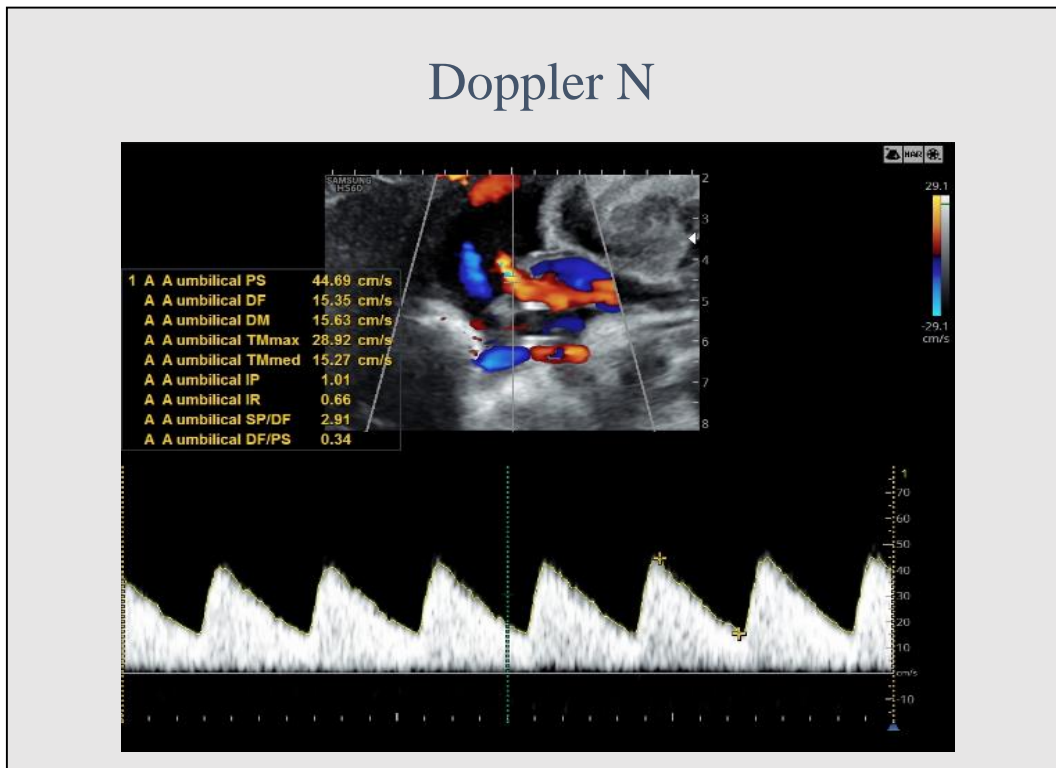
Anastomoses A-A permitem fluxo compensatório, porém grandes anastomoses A-A (maiores que dois milímetros) podem permitir transfusão feto-fetal aguda, que pode levar a óbito intrauterino ou seqüela neurológica para ambos os fetos. Em geral, têm efeito protetor contra Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF) e Sequência Anemia-Policitemia (TAPS) e estão presentes em cerca de 70% dos casos de CIUR-s Tipo I [14].

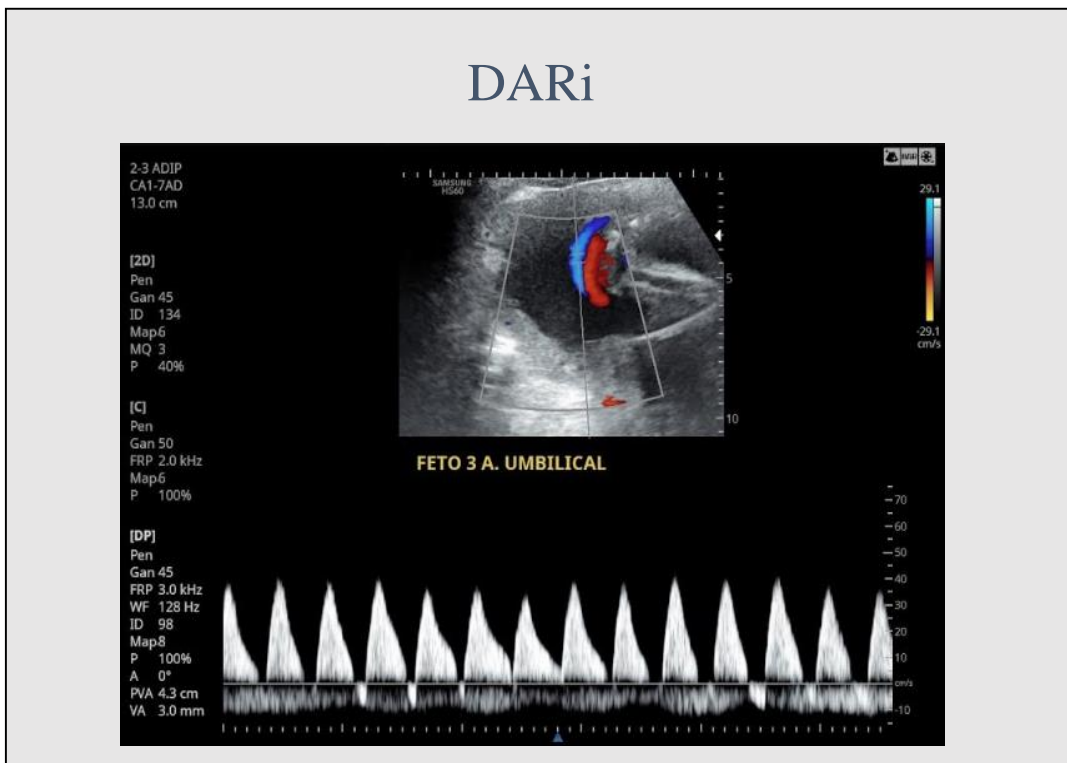
A evolução dopplervelocimétrica nas gestações gemelares monocoriônicas não pode ser interpretada da mesma forma que nas gestações únicas, uma vez que o padrão de anastomoses vasculares e a placentação podem gerar mudança no padrão de onda da artéria umbilical. O fluxo retrógrado na artéria umbilical está fortemente associado a anastomoses A-A de grande calibre [15].

## **4.2 Classificação**

O CIUR-s é classificado em três tipos, de acordo com o fluxo diastólico presente na artéria umbilical ao Doppler fetal. No Tipo I, a diástole é persistentemente positiva; no Tipo II, persistentemente ausente ou reversa; no Tipo III, o fluxo diastólico final alterna entre ausente ou reverso (Figura 2) [16]. A intensidade e a frequência de troca do fluxo sanguíneo dependem do número e do tipo de anastomoses placentárias, determinando vasta apresentação clínica [19].

**Figura 2 – Dopplervelocimetria da Artéria Umbilical segundo Classificação de Gratacós: Doppler N = Normal (Tipo I); DAR = Diástole Persistentemente Ausente ou Reversa (Tipo II); DARi = Diástole Intermitentemente Ausente ou Reversa (Tipo III)**





**Fonte:** Arquivo da autora.

Crescimentos restritos com Doppler Tipo I têm melhor prognóstico; o Tipo II está associado à deterioração precoce do feto acometido e aumento do risco de prematuridade, enquanto no Tipo III, o curso clínico é atípico e imprevisível, estando associado a óbito fetal inesperado e seqüela neurológica em um ou ambos os fetos. Todos os tipos podem ser observados precocemente e, em sua maioria, permanecem imutáveis até o parto [20, 21].

#### **4.2.1 Tipo I**

Observa-se maior número de anastomoses e menor discordância entre os territórios placentários. Assim, há maior troca de fluxo bidirecional, o que atenua o efeito hipóxico da insuficiência placentária no feto menor através do influxo sanguíneo do feto maior. Consequentemente, a diferença entre os pesos fetais tende ser menor, a mortalidade

intrauterina fica em torno de 2 a 4% e a morbidade neurológica é esperada em menos de 5% dos casos [14, 21].

#### **4.2.2 Tipo II**

Caracteriza-se por maior divergência entre os territórios placentários, sendo menor no feto restrito, e por anastomoses vasculares em menor número e diâmetro, o que dificulta a compensação observada no Tipo I e faz com que a evolução do feto menor seja similar à observada nos dicoriônicos. A maior parte dos casos progride com deterioração dopplervelocimétrica precoce, mortalidade intrauterina de até 50% para ambos os fetos e morbidade neurológica em torno de 15% [14, 17].

#### **4.2.3 Tipo III**

Corresponde ao extremo espectro de discordância placentária com feto vivo, a partir do qual, caso houvesse discordância maior, esperaria-se uma gestação com feto acárdico. É frequentemente relacionado a grandes anastomoses A-A e grande discordância entre os territórios placentários, com curta distância entre as inserções placentárias do cordão umbilical [15, 22].

A diferença entre a estimativa de pesos fetais é pronunciada e, paradoxalmente ao efeito hemodinâmico compensatório das anastomoses, existe um alto risco de transfusão feto-fetal aguda em caso de bradicardia ou hipotensão transitória do feto menor. Há risco de morte súbita intrauterina do feto menor em 15 a 20% dos casos e de seqüela neurológica e cardiomiopatia em 15 a 30%, e em 20% dos fetos maiores, respectivamente [21, 23].

### 4.3 Prognóstico

#### 4.3.1 Óbito e Lesão Neurológica

O surgimento precoce de formas graves de CIUR-s aumenta o risco de dano neurológico e óbito para ambos os fetos, que podem ocorrer de forma direta, devido às anastomoses placentárias e possíveis episódios agudos de transfusão feto-fetal intrauterina, ou de forma indireta, quando ocasionados pela prematuridade consequente à interrupção precoce da gravidez, dada a preocupação com a morbimortalidade intrauterina [24].

Dados publicados de gestações interrompidas prematuramente entre os anos de 1995 e 2006 levaram os autores a concluir que, apesar das melhorias ao longo do tempo, a incidência de óbito e de dano no neurodesenvolvimento permanece alta. Embora a análise seja frequentemente fragmentada em semanas gestacionais, os resultados para partos extremos podem ser mais próximos aos das semanas adjacentes, incorrendo no risco de viés relacionado aos resultados perinatais [25].

A despeito do menor índice de dano neurológico ao nascer no feto restrito, quando comparado ao maior, a chance de óbito intrauterino do feto menor chega a 25 a 30%. Paradoxalmente, há maior risco de lesão neurológica no feto maior mesmo quando ambos nascem vivos, sendo agravado no caso de óbito unifetal pela possibilidade de exsanguinação aguda do feto morto para o vivo. Nos casos de óbito do feto menor, a chance de óbito concomitante do feto maior varia entre 15 a 20% e de seqüela neurológica entre 20 a 30% [15].

Revisão Sistemática publicada em 2014, demonstrou aumento significativamente estatístico do risco de dano cerebral grave associado a: Doppler anormal de artéria umbilical (13,5% vs 2,5%; OR 7,69; 95% CI 2,56–25,00) e IG média ao nascer  $\leq$  32 sem. (OR 1,56; 95% CI 1,06–2,27), com queda do *log odds* para dano cerebral em 0,44 ( $p=0,02$ ) para cada

semana adicional intraútero. A incidência média de seqüela neurológica grave foi de 8%, sendo as maiores incidências reportadas em coortes com baixa IG ao nascer e estudos que incluíram óbito fetal [24].

Um grupo de pesquisadores propôs que o dano cerebral do feto maior não se desenvolve primariamente intraútero mas após o nascimento, como resultado iatrogênico da interrupção precoce da gestação e imaturidade neurológica. É necessária uma análise detalhada do momento de detecção do dano neurológico grave para que se possa determinar se sua ocorrência foi pré-natal, associada à perfusão sanguínea cerebral fetal prejudicada, ou pós-natal, associada à prematuridade extrema [13, 21].

O rastreio das lesões cerebrais é realizado sistematicamente pela ultrassonografia transfontanela de neonatos nascidos prematuros e/ou com suspeita de lesão cerebral [26]. As lesões cerebrais podem ser divididas em leves: hemorragias intraventriculares grau I ou II, classificadas de acordo com Papile *et al.* (1978), leucomalácia periventricular grau I, classificada de acordo com Vries *et al.* (1992), pseudocistos subependimários e vasculopatia lenticulostriada; e graves: HIV grau III ou IV, LPV grau II ou III e cistos porencefálicos [27, 28].

#### **4.3.2 Outras Morbidades**

Gestações monócóricas estão relacionadas a uma maior morbidade perinatal, incluindo maior risco de prematuridade, baixo peso ao nascer e internação prolongada. Estudo de coorte conduzido por Hack *et al.* (2007) demonstrou também maior incidência de neuropatia e enterocolite necrosante nessas gestações [29, 30].

Estudo publicado por Lopriore *et al.* (2012) comparou os desfechos perinatais entre gemelares monócóricos com crescimento discordante, sendo eles óbito, persistência do

canal arterial, síndrome do desconforto respiratório, enterocolite necrosante e sepse. Os autores demonstraram aumento da morbidade neonatal grave, especialmente no gemelar maior [31].

Uma coorte prospectiva, publicada em 2011 por Weisz *et al.*, demonstrou incidência aumentada de neuropatia, síndrome do desconforto respiratório, enterocolite necrosante, sepse e óbito neonatal em gestações monócóricas com CIUR-s e Doppler anormal [32].

#### **4.3.2.1 Retinopatia da Prematuridade**

A vascularização da retina se inicia entre 15 e 18 semanas gestacionais e está completa na retina nasal com aproximadamente 36 semanas. O desenvolvimento vascular periférico (retina temporal) fisiologicamente só se completa em torno de 40 semanas, embora possa ocorrer ainda mais tardiamente, entre 48 e 52 semanas pós menstruais [33].

A retinopatia da prematuridade (ROP) é um transtorno vascular proliferativo que ocorre na retina de neonatos pré-termo com vascularização incompleta, sendo importante causa de deficiência visual na infância. É classificada em cinco estágios, segundo a Classificação Internacional de Retinopatia da Prematuridade (2005), tendo pior prognóstico quando em estágio três ou superior [34].

#### **4.3.2.2 Displasia Broncopulmonar**

A displasia broncopulmonar (DBP) é uma doença pulmonar que acomete, em geral, recém-nascidos prematuros submetidos à oxigenoterapia e ventilação mecânica nos primeiros dias de vida. Sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascer, sendo pouco frequente em neonatos com idade gestacional superior a 34 semanas [35].

Foi definida para recém-nascidos de até 31 semanas e 6 dias, como necessidade de oxigenioterapia superior a 21% por pelo menos 28 dias após 36 semanas de idade corrigida ou alta hospitalar, o que ocorrer primeiro. Para recém-nascidos a partir de 32 semanas gestacionais, foi definida como necessidade de oxigenioterapia após alta hospitalar ou superior a 28 e inferior a 56 dias, o que ocorrer primeiro [36].

#### **4.3.2.3 Enterocolite Necrosante**

A enterocolite necrosante (ECN) é uma patologia caracterizada por necrose isquêmica da mucosa intestinal associada à inflamação grave, dissecação gasosa na parede intestinal e sistema venoso portal [37]. Seu diagnóstico é baseado na presença de sintomas como distensão abdominal, vômito bilioso e hematoquezia, associado ao achado radiológico de pneumoperitônio [38].

#### **4.3.2.4 Sepses**

Para a definição de sepsis, é necessário inicialmente definir a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) na infância, caracterizada pela presença de temperatura corporal central anormal ( $>38.5^{\circ}\text{C}$  ou  $<36^{\circ}\text{C}$ ) e/ou leucocitose/leucopenia e/ou  $>10\%$  de neutrófilos imaturos associados a um ou mais dos seguintes critérios: taquicardia  $>2$  desvios-padrão (DP) para a idade, bradicardia abaixo do percentil 10 para a idade, frequência respiratória  $>2$  DP para a idade ou ventilação mecânica por doença pulmonar aguda [39].

A presença de SIRS associada à infecção comprovada ou suspeita, na infância, constitui sepsis. Seu reconhecimento e tratamento precoces são fundamentais e esse não deve ser retardado em caso de suspeita clínica, uma vez que nem todos os critérios podem estar



presentes no diagnóstico e mesmo a hemocultura pode ser negativa na vigência de doença [40].

#### **4.4 Manejo**

O manejo mais comumente aceito deve-se basear na avaliação dopplervelocimétrica, em especial da artéria umbilical, que deve ser realizada preferencialmente na ausência de movimentos respiratórios fetais, podendo-se também solicitar à paciente que segure a respiração durante a avaliação. O Doppler deve ser configurado com baixa velocidade, ângulo de até dez graus e filtro  $\leq 50\text{--}60$  Hertz [41].

As alterações de Doppler se manifestam de forma mais proeminente na inserção placentária do cordão umbilical. As anastomoses A-A envolvem apenas uma artéria umbilical mas, na maior parte das vezes, podem ser observadas em ambas as artérias em virtude da presença da anastomose de Hyrtl, um vaso que conecta ambas artérias umbilicais, próximo à inserção do cordão [15].

São consideradas opções de manejo, além da conduta expectante, a terapia fetal intrauterina através do clampeamento seletivo do cordão umbilical e a fetoscopia com lasercoagulação das anastomoses vasculares fetais, com o objetivo de prevenir a exsanguinação de um feto para outro. Todos os métodos invasivos, apesar de apresentarem suas vantagens, aumentam os riscos de prematuridade e corioamnionite [25, 42].

A aplicação da terapia fetal é controversa e tem sido usada em casos graves com diagnóstico precoce. De uma forma geral, após 26 semanas gestacionais, o risco da terapia intrauterina supera o da prematuridade. Deve-se levar em conta também a maior dificuldade técnica na realização da lasercoagulação quando comparada aos casos de STFF, nos quais um dos fetos possui polidramnia [43].

Embora associado a complicações como amniorrexe e parto prematuro, o manejo ativo das gestações com CIUR-s, em geral, baseia-se no risco de óbito fetal do gemelar com restrição de crescimento e de dano neurológico em seu cogemelar. O manejo expectante pode reduzir os danos associados à prematuridade podendo, no entanto, estar associado ao risco de óbito intrauterino inesperado [44].

Em um estudo conduzido por Nicolaides *et al.* (2015), a fotocoagulação a laser de anastomoses vasculares em 142 gestações com CIUR-s Tipo II mostrou elevadas taxas de mortalidade para ambos os fetos, com sobrevida média de 39,5% para os fetos menores, 69,3% para os fetos maiores e idade média ao nascer de 32 semanas [45].

Em outro estudo conduzido por Gratacós *et al.* (2016), incluindo 90 casos graves de CIUR Tipos II ou III tratados com oclusão do cordão, houve sobrevida de 93,3% dos fetos maiores, com idade gestacional média ao nascer de 36 semanas e 4 dias. A gravidade dos casos foi similar entre ambos os estudos, considerando-se a IG ao diagnóstico e a discordância entre os PFE [46].

Revisão sistemática publicada por Townsend *et al.* (2019) incluiu 16 estudos observacionais e comparou os resultados de acordo com cada tipo de CIUR. Evidenciou que o óbito intrauterino global (um ou ambos os fetos) nas gestações tratadas com lasercoagulação ocorreu em 16,7%, 44,3% e 23,9% nos Tipos I, II e III de CIUR-s, respectivamente. Nos casos tratados com oclusão do cordão, as taxas de óbito do feto sobrevivente foram de 0%, 5% e 5,32% para os três tipos de CIUR, respectivamente [47].

Esse estudo comparou, de acordo com o tipo de Doppler, a sobrevida intacta de seqüela neurológica e o óbito pré e pós natal de conceptos submetidos à conduta expectante ou terapia invasiva. Concluiu que o manejo expectante constitui a conduta mais adequada no CIUR Tipo I e que, nas gestações complicadas pelos Tipos II e III tratadas com

lasercoagulação, a despeito da maior taxa de mortalidade, houve menor taxa de morbidade em comparação com o manejo expectante. Dados relativos à oclusão do cordão foram escassos [47].

Entre os maiores problemas da terapia fetal, em geral, está a seleção dos candidatos ideais. Contudo, sabe-se que uma parcela dos fetos com CIUR-s Tipos II e III, apesar de ter pior prognóstico em conduta expectante, pode ter boa resposta à terapia invasiva intrauterina. Portanto, a classificação em subtipos de CIUR-s é uma importante ferramenta para a determinação do prognóstico e manejo [13].

É importante frisar que, a despeito da caracterização dopplervelocimétrica, sempre haverá um espectro clínico mais amplo, havendo níveis variáveis de gravidade dentro de cada tipo de CIUR. A presença de poucos estudos sem intervenção, dificulta a adequada comparação entre manejo expectante *versus* ativo [15].

Alguns algoritmos diferenciando casos moderados e graves podem ser utilizados para auxílio na decisão terapêutica. Segundo Townsend R. *et al* (2016), a terapia intrauterina deve ser considerada até 26 a 28 semanas, devendo-se optar pela interrupção da gestação após esse período, em caso de sinais de deterioração fetal (Figura 3). Nos casos de boa evolução fetal, o parto no Tipo I deve ser realizado até 36 semanas e nos Tipos II e III, entre 32 e 34 semanas [14].

De acordo com a literatura disponível até o momento, os pais devem ser aconselhados quanto ao benefício da terapia intrauterina para o feto maior, em detrimento daquele com crescimento restrito. A decisão final deve levar em consideração a gravidade de cada caso, as limitações técnicas e o desejo dos pais, o que dificulta o estabelecimento de protocolos estritos para cada tipo de CIUR [15].

#### 4.4.1 Tipo I

Deve ser considerada dopplervelocimetria semanal e conduta expectante com parto por via obstétrica entre 34 e 36 semanas, a depender do bem-estar fetal [14].

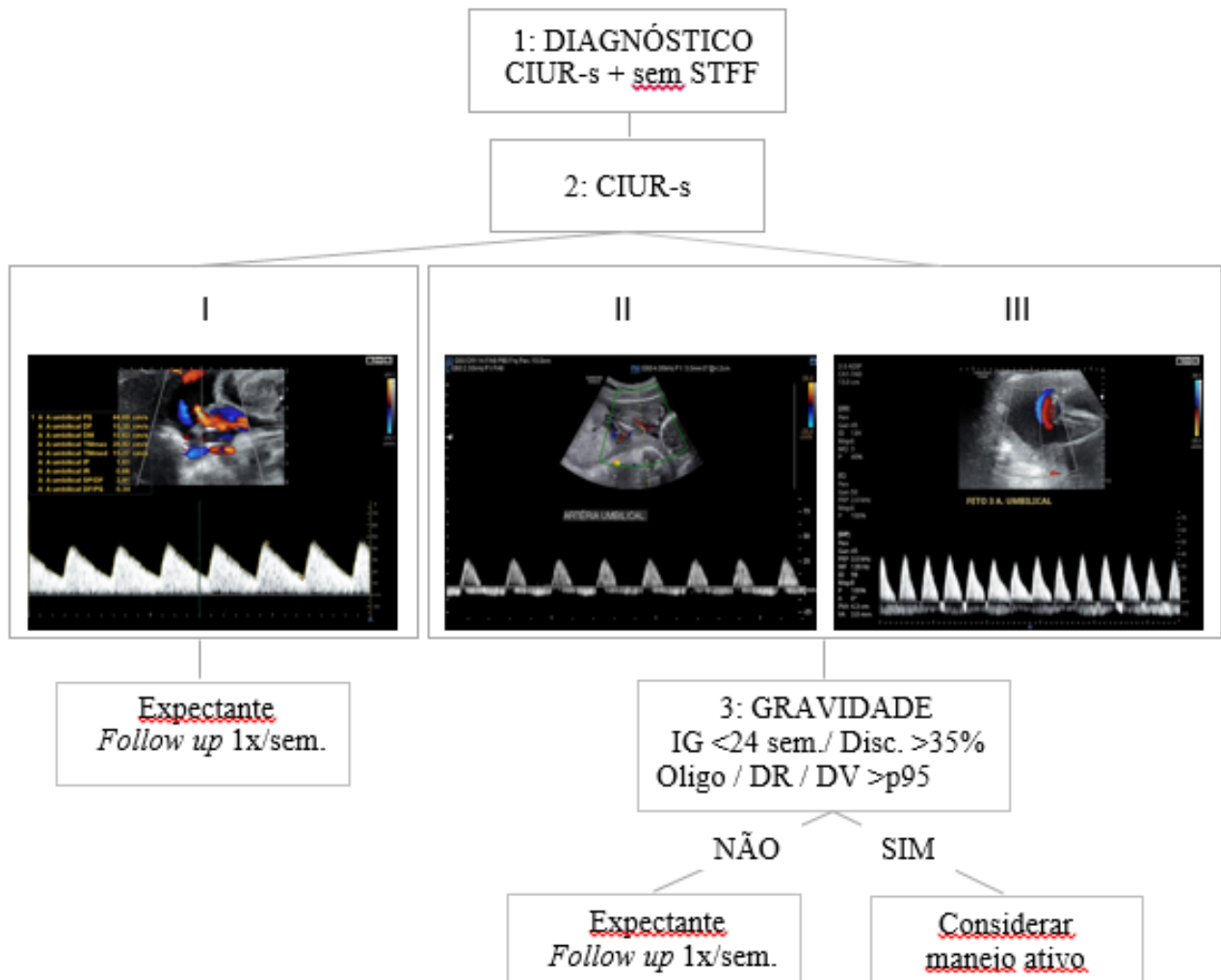
#### 4.4.2 Tipos II e III

No Tipo II, o Doppler da artéria umbilical não constitui um bom parâmetro na avaliação da deterioração fetal, estando indicado o Doppler de ducto venoso semanalmente, com *follow up* mais rigoroso nos casos em que o índice de pulsatilidade do ducto seja superior ao percentil 95 para a IG. Após a viabilidade, podem ser também considerados o perfil biofísico e a monitorização cardíaca fetal na avaliação do seu bem-estar [14].

No Tipo III, apesar de haver melhor prognóstico quando comparado ao Tipo II, o manejo é mais desafiador, uma vez que seu curso clínico é imprevisível. Caso considerada conduta expectante, deve-se prosseguir com dopplervelocimetria semanal da artéria umbilical e ducto venoso, cuja alteração raramente é esperada [14].

O parto deve ser considerado entre 32 e 34 semanas na dependência da evolução do peso fetal e dopplervelocimetria do feto menor. Antes de 26-28 semanas, caso seja considerada terapia invasiva, deve-se ponderar o prognóstico fetal pós lasercoagulação, bem como fatores dificultadores para tal, como: placenta anterior, largas anastomoses A-A e proximidade com as inserções do cordão [15].

**Figura 3 – Algoritmo de Gravidade para Aconselhamento de Pacientes em Gêmeos Monocoriônicos Complicados com CIUR-s. STFF, Síndrome de Transfusão Feto-Fetal; IG, Idade Gestacional; Disc, Discordância de Pesos fetais Intergemelares; Oligo, Oligodramnia; DR, Diástole Reversa no Doppler de AUMB; DV >P95, Índice de Pulsatilidade do Ducto Venoso Acima do Percentil 95 para a IG**



Fonte: Adaptado de Bennasar M, *et al.*<sup>15</sup>

## **5 HIPÓTESE**

O CIUR-s classificado como Tipo I de Gratacós, em gestações gemelares monocoriônicas, apresenta melhor prognóstico do que os Tipos II e III quando todos os grupos são conduzidos de forma expectante.

## 6 MÉTODOS

### 6.1 Local do Estudo

O estudo foi executado no Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, da Fundação Oswaldo Cruz (IFF/Fiocruz) e na Clínica Perinatal.

### 6.2 Delineamento do Estudo

Foi realizado estudo longitudinal, do tipo coorte retrospectiva, de gestações gemelares monócóricas com diagnóstico ultrassonográfico de CIUR-s entre 2010 e 2018. Os casos foram triados pelo *software* de laudos *Astraia*© e, posteriormente, obtidos dados através da revisão de prontuários maternos e fetais.

As pacientes do estudo foram encaminhadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o IFF/Fiocruz, sendo admitidas e conduzidas no serviço de Medicina Fetal até o parto, realizado pela equipe da maternidade. Na Clínica Perinatal, as pacientes realizaram seguimento ultrassonográfico com a equipe de Medicina Fetal conforme demanda de seus médicos da rede suplementar de saúde. Em ambas unidades, o Serviço de Medicina Fetal não teve ingerência direta sobre a decisão do momento do parto.

Foram avaliadas exclusivamente as ultrassonografias e dopplervelocimetrias obstétricas realizadas pelas equipes de Medicina Fetal do IFF/Fiocruz e da Clínica Perinatal, por meio de laudos padronizados no programa *Astraia*©, utilizando a tabela Hadlock de 1991 para cálculo da estimativa de peso fetal e avaliação dos percentis fetais [48].

Os exames ultrassonográficos pré-natais foram padronizados com base nas seguintes medidas: diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal, fêmur e dopplervelocimetria das artérias umbilical e cerebral média, respeitando a técnica vigente

[41]. Todos os examinadores possuíam pelo menos dois anos de prática ultrassonográfica obstétrica e certificado de habilitação em ultrassonografia pela Febrasgo/AMB.

Após avaliados os critérios para exclusão, foram incluídas 76 gestações (152 gemelares) monocoriônicas diamnióticas com diagnóstico ultrassonográfico de CIUR-s. Durante o *follow-up*, foram excluídos mais dois casos, nos quais os recém-natos foram transferidos de uma unidade pública para o sistema de saúde suplementar, impossibilitando a avaliação dos desfechos neonatais.

A amostra foi dividida, de acordo com o padrão de fluxo diastólico presente na AUMB do feto menor ao Doppler pré-natal, em Tipos I (fluxo diastólico final persistentemente presente), II (persistentemente ausente ou reverso) e III (intermitentemente ausente ou reverso). A avaliação dos desfechos ocorreu do período pré-natal à alta hospitalar ou óbito dos recém-nascidos.

Foram avaliados dados demográficos maternos, fetais e neonatais. O desfecho primário foi definido como a mortalidade perinatal dos conceptos. O desfecho secundário, como a incidência de morbidade neonatal grave, determinada pela presença de um ou mais dos seguintes parâmetros: lesão neurológica grave, retinopatia da prematuridade estágio 3 ou superior, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante e sepse.

As associações independentes entre parâmetros clínicos (oligodramnia, discordância entre os PFE superior a 35%, peso estimado do gemelar menor abaixo do percentil 3 para a idade gestacional e idade gestacional no diagnóstico abaixo de 22 semanas) e a ocorrência de morbidade grave (lesão neurológica grave e/ou ROP estágio  $\geq 3$  e/ou DBP e/ou ECN e/ou sepse) e óbito foram também analisadas.



### 6.3 Critérios de Inclusão

I. Gestações monocoriônicas, definidas por ultrassonografia de 1º trimestre ou análise anatomopatológica após o nascimento, que apresentem peso estimado de apenas um dos fetos abaixo do P3 para a IG em ultrassonografia pré-natal

II. Gestações monocoriônicas que apresentem associação de pelo menos 2 dos 4 fatores aferidos na avaliação ultrassonográfica pré-natal: PFE < P10 para a IG, discordância maior ou igual a 25% entre os PFE, índice de pulsatilidade (IP) da artéria umbilical > P95 para a IG e circunferência abdominal < P10 para IG.

### 6.4 Critérios de Exclusão

I. Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, definida por discordância entre os volumes amnióticos (maior bolsão vertical acima de 8 cm em um dos fetos e abaixo de 2 cm no outro), tratada ou não, exceto casos de regressão espontânea Quintero I

II. Sequência Anemia-Policitemia, definida como pico de velocidade sistólica da artéria cerebral média maior que 1.5 múltiplos da mediana (MoM) em um dos fetos e menor que 0.8 MoM no outro

III. Anomalias estruturais com diagnóstico confirmado durante o período pré ou pós natal

IV. Aneuploidias com diagnóstico confirmado confirmado durante o período pré ou pós natal

V. Síndromes genéticas com diagnóstico confirmado durante o período pré ou pós natal

## 6.5 Coleta de Dados

Foi realizada através da revisão de dados de prontuários maternos e de seus conceitos, com base na ficha de dados maternos e perinatais, criada no programa *Word* da Microsoft© especificamente para esse fim (Apêndice 1).

## 6.6 Variáveis Analisadas

### 6.6.1 Maternas

**Idade:** Coletada de forma discreta em anos.

**Paridade:** Coletada de forma discreta, sendo posteriormente categorizada de forma dicotômica a paridade igual ou superior a dois partos.

**Comorbidades:** Agrupadas em doença hipertensiva (prévia ou gestacional), diabetes (prévio ou gestacional), infecção ou outros, sendo eles trombofilia, incompetência istmocervical, obesidade e idade materna avançada ( $\geq 40$  anos).

### 6.6.2 Fetais

**Idade gestacional no diagnóstico:** coletada de forma contínua em semanas.

**Discordância entre os pesos fetais estimados:** coletada em percentual, calculado pela fórmula universalmente utilizada, definida por  $(\text{peso gêmeo maior} - \text{peso gêmeo menor}) / \text{peso gêmeo maior} \times 100$ .

**Oligodramnia:** Definida, segundo critério da Fetal Medicine Foundation, como medida ultrassonográfica do maior bolsão vertical menor que 2 cm ou índice de líquido amniótico menor que 5 cm, categorizada de forma dicotômica [49].

**Percentil de peso fetal estimado:** coletado de forma contínua e posteriormente categorizado de forma dicotômica para percentil abaixo de 3.

### 6.6.3 Neonatais

**Idade gestacional ao nascer:** coletada de forma contínua em semanas, estratificada de acordo com os critérios adotados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em: menor que 28 semanas (pretermo extremo) / 28 a 31 semanas e 6 dias (muito prematuro) / 32 a 36 semanas e 6 dias (pretermo moderado a tardio) / maior que 37 semanas (termo) [50].

**Peso ao nascer:** coletado de forma contínua em gramas.

**Admissão na unidade de terapia intensiva neonatal (UTI):** categorizada de forma dicotômica.

**Tempo de internação hospitalar:** coletado de forma contínua em dias.

**Óbito:** categorizado de forma dicotômica.

**Lesão neurológica:** categorizada de forma dicotômica.

**Retinopatia da prematuridade:** categorizada de forma dicotômica para estágio 3 ou superior.

**Displasia broncopulmonar:** categorizada de forma dicotômica.

**Enterocolite necrosante:** categorizada de forma dicotômica.

**Sepse:** categorizada de forma dicotômica.

### 6.7 Análise Estatística

Para elaboração do banco de dados e análise descritiva foi utilizado o software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA), versão 17.0 *for Windows*. Os resultados foram apresentados por meio de tabelas. As variáveis categóricas expressas em frequências e percentuais – n (%). As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão; e aquelas com distribuição

não-normal, em mediana e amplitude. A normalidade das variáveis numéricas foi verificada através da estatística descritiva, análise gráfica e do teste Kolmogorov-Smirnov.

Na comparação entre os três grupos (Doppler tipos I, II e III) das variáveis numéricas, foi utilizado o teste ANOVA quando as variáveis apresentaram distribuição normal e o teste Kruskal-Wallis para aquelas que apresentaram uma distribuição diferente da normal. Na comparação entre os grupos e as variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado.

Na comparação entre dois grupos das variáveis numéricas foi utilizado o teste *t* independente quando as variáveis apresentaram distribuição normal e o teste Mann-Whitney para aquelas que apresentaram uma distribuição assimétrica. Na comparação entre os grupos e as variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado e para aquelas variáveis que apresentaram menos de cinco indivíduos foi utilizado o teste exato de Fischer.

O modelo de regressão logística foi utilizado para avaliar as variáveis independentes na ocorrência de morbimortalidade. Foi composto pela presença de uma ou mais variáveis dependentes (ROP grave e/ou broncodisplasia e/ou ECN e/ou sepse e/ou e/ou lesão neurológica grave e/ou óbito).

Após a análise univariada, as variáveis independentes foram inseridas no modelo logístico caso apresentassem um  $p < 0,20$ , permanecendo no modelo caso continuassem significantes ( $p < 0,05$ ). Foi adotado o procedimento manual para inserção e retirada das variáveis. Os resultados foram apresentados através do *odds ratio* e o seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

Para a estimativa da incidência de óbito foi utilizado o intervalo de confiança de 95% e para as inferências estatísticas foram considerados como significantes os resultados com  $p < 0,05$  para todas as análises.

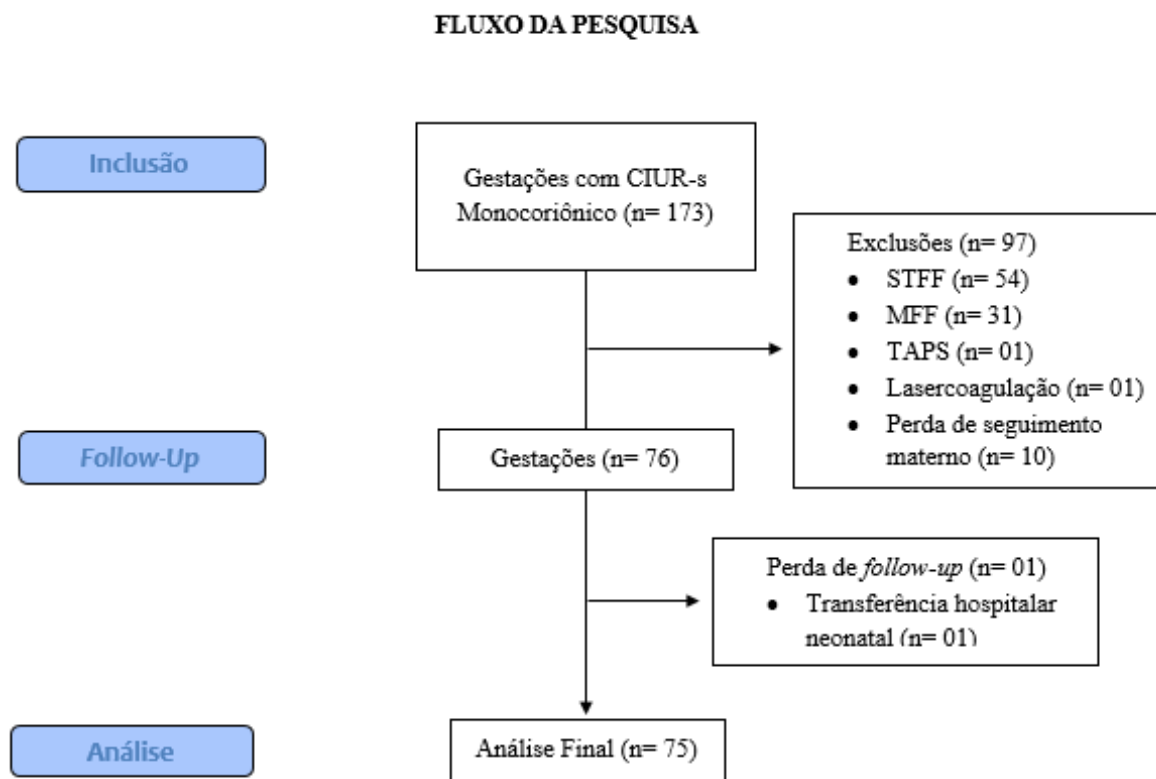
## **6.8 Aspectos Éticos**

Foram realizados Termos de Consentimento Livre e Esclarecido para o IFF/Fiocruz e Clínica Perinatal (Apêndices 2 e 3), com solicitação de dispensa para os pacientes não mais acompanhados. Foi assinado Termo de Compromisso de Manutenção de Sigilo, garantindo a aplicação da Lei nº 12.527 de 18 de Novembro de 2011. Este estudo foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IFF/Fiocruz e aprovado sob o número 10103419.2.0000.5269, em consonância com a resolução 466/12 proferida pelo Conselho Nacional de Saúde (Anexo 1).

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Características Gerais

Esta coorte incluiu 75 gestações, sendo 67 (89,3%) classificadas como Tipo I, 5 (6,7%) como Tipo II e 3 (4%) como Tipo III, de acordo com o padrão de Doppler da AUMB do gêmeo com CIUR-s. Nenhuma das gestações foi complicada por óbito intrauterino.



STFF: Síndrome de Transfusão Feto-Fetal / MFF: Malformação Fetal / TAPS: Sequência Anemia-Policitemia

No Tipo I, observou-se maior idade gestacional ao diagnóstico, menor discordância entre os pesos fetais estimados e maior peso ao nascer em ambos gemelares. Nesse grupo, foram também evidenciados menor incidência de comorbidades maternas (55,3% *versus* 60% e 66,7% nos Tipos II e III, respectivamente) (Tabela 1).

A idade gestacional ao nascer foi estratificada em: < 28 semanas (prematuros extremos), 28 a 31 semanas e 6 dias (muito prematuros), 32 a 36 semanas e 6 dias (prematuros moderados a tardios) e  $\geq$  37 semanas (termo). Os prematuros moderados a tardios corresponderam ao grupo de maior incidência nesta coorte (Tabela 1).

Foi observada maior idade gestacional ao nascer (média 34,2 semanas), com maior percentual de recém nascidos a termo (20,9% *versus* 0% nos Tipos II e III), e menor discordância de peso ao nascer (mediana 13,4%) nas gestações classificadas como Tipo I.

O contrário foi observado no Tipo II, com média de 27,8 semanas de idade gestacional ao nascer, menor mediana de peso ao nascer no gemelar com restrição de crescimento, maior discordância entre os pesos fetais estimados e entre os pesos ao nascer. No Tipo III, foram constatadas a menor mediana de idade gestacional ao diagnóstico e a maior incidência de partos prematuros extremos (< 28 semanas) entre os três tipos (Tabela 1).

Entre as 75 gestações avaliadas, houve somente quatro casos de parto normal, um deles evoluindo com parto cesáreo do segundo gemelar, nascido com Apgar 8/9 e recebendo alta hospitalar no quarto dia pós parto. Houve um caso de cesárea indicada por esteatose hepática de evolução grave, sem repercussão para ambos os fetos, e um devido à eclâmpsia no curso de 35 semanas e 02 dias, com Apgar 6/8 e necessidade de ventilação não invasiva no gemelar menor. Não foram descritas outras intercorrências associadas à via de parto e/ou à morbidade materna.

**Tabela 1 - Características Clínicas das Gestações Gemelares Monocoriônicas com CIUR-s por Tipo de Doppler**

|  | <b>Tipo I<br/>(n=67)</b> | <b>Tipo II<br/>(n=5)</b> | <b>Tipo III<br/>(n=3)</b> | <b>Valor de<br/><i>p</i></b> |
|--|--------------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|
| <b>Idade Materna (anos) média ± DP</b>                         | 31,6 ±6,4                | 28,0 ±7,4                | 40,3 ±5,0                 | 0,033*                       |
| <b>Multiparidade (≥ 2 partos) – n (%)</b>                      | 9 (13,4)                 | 0                        | 1 (33,3)                  | 0,401**                      |
| <b>Comorbidades – n (%)</b>                                    |                          |                          |                           | 0,299**                      |
| Não  | 30 (44,8)                | 2 (40,0)                 | 1 (33,3)                  |                              |
| Infecção   | 8 (11,9)                 | 0                        | 0                         |                              |
| Diabetes   | 2 (3,0)                  | 0                        | 0                         |                              |
| Doença Hipertensiva  | 23 (34,3)                | 1 (20,0)                 | 2 (66,7)                  |                              |
| Outras   | 4 (6,0)                  | 2 (40,0)                 | 0                         |                              |
| <b>IG no diagnóstico (semanas) média ± DP</b>                  | 29,7 (24,3-35,1)         | 24,8 (22,9-26,7)         | 24,3 (21-27,6)            | 0,029*                       |
| <b>Discordância entre os PFE (%) mediana (amplitude)</b>       | 17,8 (0,9-53,1)          | 35,9 (18,9-54,0)         | 30,3 (24,4-31,5)          | 0,009***                     |
| <b>Peso ao nascer gêmeo maior (gramas) mediana (amplitude)</b> | 2267 (975-3210)          | 1170 (1020 -1420)        | 1068 (910-1980)           | 0,000***                     |
| <b>Peso ao nascer gêmeo menor (gramas) mediana (amplitude)</b> | 1872 (710-2675)          | 760 (560-830)            | 818 (590-1570)            | 0,000***                     |
| <b>Discordância de peso ao nascer (%) mediana (amplitude)</b>  | 13,4 (0,0-43,9)          | 43,3 (18,6-51,3)         | 23,4 (20,7 -35,2)         | 0,004***                     |
| <b>Idade Gestacional ao nascer (semanas) média ± DP</b>        | 34,3 ±2,4                | 27,8 ±0,8                | 28,3 ±2,3                 | 0,000*                       |
| <28 semanas n (%)  | 0                        | 2 (40,0)                 | 2 (66,7)                  |                              |
| ≥ 28-31+6 semanas n (%)  | 8 (11,9)                 | 3 (60,0)                 | 0                         |                              |
| ≥ 32-36+6 semanas n (%)  | 45 (67,2)                | 0                        | 1 (33,3)                  |                              |
| ≥ 37 semanas n (%)   | 14 (20,9)                | 0                        | 0                         |                              |

IG= Idade gestacional; DP= Desvio padrão; PFE= Pesos fetais estimados; \*= Teste Anova; \*\*= Teste qui-quadrado; \*\*\*Teste Mann-Whitney.



## 7.2 Desfechos

### 7.2.1 Desfecho Primário

No período estudado, foram observados dois óbitos pós-natais, sendo um gemelar menor com Doppler Tipo I (caso 1) e um gemelar maior Tipo III (caso 2), classificados de acordo com o fluxo diastólico final da AUMB de seu cogemelar. A incidência de mortalidade geral foi de 1,33%, sendo 0,75% no Tipo I e 16,7% no Tipo III (Tabela 2).

O caso 1 tratou-se de primigesta de 36 anos, com história patológica progressiva de sorologia positiva para citomegalovírus (CMV) no primeiro trimestre, com teste de avidéz de 90%, tendo sido afastada infecção aguda à época. Realizou seguimento pré-natal, quando no curso de 29 semanas e 04 dias foi admitida em serviço de emergência com sinais de iminência de eclâmpsia, sendo iniciado sulfato de magnésio e corticoterapia para maturação pulmonar fetal.

Durante exame ultrassonográfico, no dia seguinte à internação, foram constatados restrição de crescimento, oligodramia, derrames pleural e pericárdico leves em um dos fetos, que apresentava dopplervelocimetria da artéria umbilical (PI 0,86) e relação cérebro-placentária (RCP 2,26) normais. O exame de seu cogemelar demonstrava peso, líquido amniótico e Doppler normais. Ambos os fetos apresentavam bexigas visíveis ao exame.

Foi então indicada cesárea, com gemelar menor pesando 870 gramas (adequado para a IG), Apgar 8/9, sem malformações, com suspeita de sepse imediatamente após o nascimento. Apesar do uso de antibioticoterapia de amplo espectro, apresentou três culturas consecutivas positivas para bacilos gram negativos. Evoluiu com hipertensão pulmonar e encefalopatia hipóxico-isquêmica compatível com leucomalácia periventricular grau I, indo a óbito após 14 dias de vida.

Seu cogemelar pesou 1290 gramas ao nascimento (adequado para a IG), Apgar 7/8, necessitou de ventilação não invasiva e antibioticoterapia, evoluindo com estabilidade hemodinâmica e alta hospitalar após 38 dias. Ambos os gemelares realizaram PCR urinário para CMV, com resultado negativo.

O caso 2 é referente à secundigesta de 44 anos, portadora de hipertensão arterial crônica, com diagnóstico de CIUR-s Tipo III no curso de 20 semanas e 04 dias. Seguiu rigoroso controle sonográfico, sendo indicada cesárea com 27 semanas e 01 dia devido ao quadro de sofrimento fetal crônico do segundo gemelar, após corticoterapia completa e neuroproteção com sulfato de magnésio.

Gemelar menor nascido com peso 590 gramas (pequeno para IG), Apgar 3/8, sem malformações. Desenvolveu broncodisplasia, ROP estágio 3, enterocolite necrosante e sepse, evoluindo com estabilidade hemodinâmica e alta hospitalar após 175 dias. Seu cogemelar (gêmeo maior) apresentava dopplervelocimetria normal intraútero. Nasceu com peso 910 gramas (adequado para a IG), Apgar 7/8, porém evoluiu com enterocolite necrosante sem condição clínica para laparotomia, insuficiência renal aguda e óbito após 20 dias de vida.

## **7.2.2 Desfechos Secundários**

### **7.2.2.1 Lesão neurológica**

A lesão neurológica leve foi definida pela presença de hemorragia intraventricular grau I ou II, leucomalácia periventricular grau I, pseudocistos subependimários ou vasculopatia lenticulostriada [27, 28]. Foi mais frequente nos gemelares Tipo I ( $p$  0,011) e teve incidência de 10,6%, sendo 16 casos divididos em: 12 HIV grau I, três HIV grau II e uma LPV grau I. Devido ao pequeno tamanho amostral, quando estratificadas as lesões leves

e graves entre os gemelares maiores e menores, não obtemos diferenças com significância estatística (Tabelas 2 e 3).

A lesão neurológica grave, definida pela presença de HIV grau III ou IV, LPV grau II ou III ou cistos porencefálicos, foi observada somente em um gemelar menor, classificado como Tipo II [27, 28]. O diagnóstico de CIUR-s nesta gestação ocorreu no curso de 27 semanas e 02 dias, com discordância entre os pesos fetais estimados de 54%, tendo sido indicada cesárea após três dias por sofrimento fetal crônico.

O gêmeo menor pesou 720 gramas, Apgar 4/6, sem malformações. Necessitou de medidas de ressuscitação e evoluiu com ROP estágio 2, broncodisplasia pulmonar, HIV grau III, enterocolite necrosante, sepse e internação prolongada, recebendo alta hospitalar após 209 dias de vida. Seu cogemelar (gêmeo maior) pesou 1270 gramas ao nascimento, Apgar 8/9. Necessitou de ventilação invasiva algumas horas após o nascimento, apresentando também HIC grau I e sepse. Teve boa evolução, recebendo alta hospitalar com 67 dias de vida.

Não foi observada lesão neurológica grave nos gemelares com CIUR-s Tipos I e III. Do mesmo modo, também não foi evidenciada em gêmeos maiores. A sobrevida intacta (SI), definida pela ausência de lesão neurológica e óbito, teve prevalência global de 88%, sendo maior no Tipo I, seguida pelos Tipos III e II ( $p$  0,018). Quando estratificada por gemelar, esse achado se manteve nos gêmeos maiores, embora sem significância estatística em ambos os fetos (Tabelas 2 e 3).

**Tabela 2 - Morbidade Neurológica e Mortalidade Perinatal no CIUR-s**

|                         | <b>Tipo I<br/>(n=134)</b> | <b>Tipo II<br/>(n=10)</b> | <b>Tipo III<br/>(n=6)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Sobrevida Intacta       | 123 (91,8)                | 6 (60,0)                  | 4 (66,7)                  | 0,018*                   |
| Lesão Neurológica Leve  | 11 (8,2)                  | 3 (30,0)                  | 2 (33,3)                  | 0,055*                   |
| Lesão Neurológica Grave | 0                         | 1 (10,0)                  | 0                         | 0,942*                   |
| Óbito neonatal          | 1 (0,7)                   | 0                         | 1 (16,7)                  | 0,004*                   |

\*Teste qui-quadrado / Sobrevida Intacta = sem lesão neurológica ou óbito

**Tabela 3 - Morbidade Neurológica e Mortalidade Perinatal no CIUR-s por Gemelar**

|                         | <b>Tipo I<br/>(n=134)</b> | <b>Tipo II<br/>(n=10)</b> | <b>Tipo III<br/>(n=6)</b> | <b>Valor de <i>p</i></b> |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>Gemelar Maior</b>    |                           |                           |                           |                          |
| Sobrevida Intacta       | 63 (94,0)                 | 4 (80,0)                  | 2 (66,7)                  | 0,137*                   |
| Lesão Neurológica Leve  | 4 (6,0)                   | 1 (20,0)                  | 1 (33,3)                  | 0,137*                   |
| Lesão Neurológica Grave | 0                         | 0                         | 0                         | -                        |
| Óbito neonatal          | 0                         | 0                         | 1 (33,3)                  | 0,000*                   |
| <b>Gemelar Menor</b>    |                           |                           |                           |                          |
| Sobrevida Intacta       | 60 (89,6)                 | 2 (40,0)                  | 2 (66,7)                  | 0,100*                   |
| Lesão Neurológica Leve  | 7 (10,4)                  | 2 (40,0)                  | 1 (33,3)                  | 0,061*                   |
| Lesão Neurológica Grave | 0                         | 1 (20,0)                  | 0                         | 0,941*                   |
| Óbito neonatal          | 1 (1,5)                   | 0                         | 0                         | 0,941*                   |

\*Teste qui-quadrado / Sobrevida Intacta = sem lesão neurológica ou óbito

### 7.2.2.2 Retinopatia da Prematuridade

A ROP grave (estágio 3 ou superior) ocorreu em apenas dois (1,3%) gemelares, sendo ambos menores ( $p$  0,003), um deles classificado como Tipo I e o outro como Tipo III (Tabelas 4 e 5).

### 7.2.2.3 Displasia Broncopulmonar

A DBP ocorreu em seis pacientes (4%). Entre os gemelares maiores, somente um neonato, classificado como Tipo I, apresentou broncodisplasia, não havendo significância estatística naquele grupo ( $p$  0,942). Entre os gêmeos menores, três (60%) eram do Tipo II e dois (66,7%) do Tipo III ( $p$  <0,001) (Tabelas 4 e 5).

#### 7.2.2.4 Enterocolite necrosante

A ECN teve incidência global de 2,7%, sendo observada em quatro gemelares, um maior classificado como Tipo III e três menores, sendo um em cada tipo. A incidência nos gêmeos menores foi de 1,5% no Tipo I, 20% no Tipo II e 33,3% no Tipo III ( $p$  0,003) (Tabelas 4 e 5).

#### 7.2.2.5 Sepses

A incidência global de sepses nessa coorte foi de 28,6%. No grupo de gemelares maiores, 22 pacientes foram acometidos por sepses, número semelhante ao observado no grupo de gemelares menores, com 21 pacientes acometidos. A distribuição entre os grupos foi semelhante nos três tipos de CIUR-s, com diferença estatisticamente significativa por tipo, sendo a incidência de 23,5 e 20,9% no Tipo I, 80 e 100% no Tipo II para os gêmeos maior e menor, respectivamente, e 66,7% no Tipo III para ambos os gemelares (Tabelas 4 e 5).

#### 7.2.2.6 Desfecho combinado

Desfecho combinado foi definido pela presença de lesão neurológica grave e/ou ROP estágio 3 ou superior e/ou DBP e/ou ECN e/ou sepses. Ocorreu em 90% dos gemelares classificados como Tipo II e teve incidência inferior no Tipo I em ambos os grupos, sendo de 23,9% ( $p$  0,005) no gêmeo maior e 20,9% ( $p$  0,001) no gêmeo menor (Tabelas 4 e 5).

**Tabela 4 - Desfecho Perinatal no CIUR-s por Tipo de Doppler**

|                               | <b>Tipo I<br/>(n=134)</b> | <b>Tipo II<br/>(n=10)</b> | <b>Tipo III<br/>(n=6)</b> | <b>Valor de <math>p</math></b> |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| <b>ROP <math>\geq</math>3</b> | 1 (0,7)                   | 0                         | 1 (16,7)                  | 0,003***                       |
| <b>DBP</b>                    | 1 (0,7)                   | 3 (30,0)                  | 2 (33,3)                  | 0,001***                       |
| <b>ECN</b>                    | 1 (0,7)                   | 1 (10,0)                  | 2 (33,3)                  | 0,001***                       |

**Tabela 4 - Desfecho Perinatal no CIUR-s por Tipo de Doppler**

|   | <b>Tipo I<br/>(n=134)</b> | <b>Tipo II<br/>(n=10)</b> | <b>Tipo III<br/>(n=6)</b> | <b>Valor de<br/>p</b> |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|
| <b>Sepse</b>                                      | 30 (22,4)                 | 9 (90,0)                  | 4 (66,7)                  | 0,001***              |
| <b>Desfecho Combinado</b>                         | 30 (22,4)                 | 9 (90,0)                  | 4 (66,7)                  | 0,001***              |
| <b>Admissão UTI – n (%)</b>                       | 104 (77,6)                | 10 (100,0)                | 6 (100,0)                 | 0,092                 |
| <b>Tempo de IH (dias)<br/>mediana (amplitude)</b> | 12 (2-80)                 | 70 (54-209)               | 40 (18-175)               | 0,001**               |

DP= Desvio padrão; ROP= Retinopatia da prematuridade; DBP= Displasia broncopulmonar; ECN= Enterocolite necrotizante; Desfecho combinado= presença de lesão neurológica grave e/ou ROP  $\geq 3$  e/ou DBP e/ou ECN e/ou sepse; UTI= Unidade de terapia intensiva; IH= Internação hospitalar; \*= Teste ANOVA; \*\*= Kruskal-Wallis; \*\*\*= Teste qui-quadrado

**Tabela 5 - Desfecho Perinatal no CIUR-s por Tipo de Doppler e por Gemelar**

|   | <b>Tipo I<br/>(n=134)</b> | <b>Tipo II<br/>(n=10)</b> | <b>Tipo III<br/>(n=6)</b> | <b>Valor de<br/>p</b> |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|
| <b>Gemelar Maior</b>                      |                           |                           |                           |                       |
| ROP $\geq 3$                              | 0                         | 0                         | 0                         | -                     |
| DPB                                       | 1 (1,5)                   | 0                         | 0                         | 0,942***              |
| ECN                                       | 0                         | 0                         | 1 (33,3)                  | 0,000***              |
| Sepse                                     | 16 (23,9)                 | 4 (80,0)                  | 2 (66,7)                  | 0,009***              |
| Desfecho Combinado                        | 16 (23,9)                 | 4 (80,0)                  | 2 (66,7)                  | 0,005***              |
| Admissão UTI                              | 51 (76,1)                 | 5 (100,0)                 | 3 (100,0)                 | 0,276***              |
| Tempo de IH (dias)<br>mediana (amplitude) | 12 (2-63)                 | 58 (54-73)                | 20 (18-56)                | 0,001**               |
| <b>Gemelar Menor</b>                      |                           |                           |                           |                       |
| ROP $\geq 3$                              | 1 (1,5)                   | 0                         | 1 (33,3)                  | 0,003***              |
| DPB                                       | 0                         | 3 (60,0)                  | 2 (66,7)                  | 0,000***              |
| ECN                                       | 1 (1,5)                   | 1 (20,0)                  | 1 (33,3)                  | 0,003***              |
| Sepse                                     | 14 (20,9)                 | 5 (100,0)                 | 2 (66,7)                  | 0,000***              |
| Desfecho Combinado                        | 14 (20,9)                 | 5 (100,0)                 | 2 (66,7)                  | 0,001***              |
| Admissão UTI                              | 53 (79,1)                 | 5 (100,0)                 | 3 (100,0)                 | 0,333***              |
| Tempo de IH (dias)<br>mediana (amplitude) | 14 (2-80)                 | 124 (63-209)              | 82 (25-175)               | 0,000**               |

DP= Desvio padrão; ROP= Retinopatia da prematuridade; DBP= Displasia broncopulmonar; ECN= Enterocolite necrotizante; Desfecho combinado= presença de lesão neurológica grave e/ou ROP  $\geq 3$  e/ou DBP e/ou ECN e/ou sepse; UTI= Unidade de terapia intensiva; IH= Internação hospitalar; \*= Teste ANOVA; \*\*= Kruskal-Wallis; \*\*\*= Teste qui-quadrado

### 7.2.3 Demais achados

Oitenta por cento dos neonatos desse estudo foram admitidos em UTI neonatal, o que incluiu todos os neonatos classificados como Tipo II ou III. O tempo de internação hospitalar foi significativamente maior no Tipo II para ambos os gemelares, sendo a mediana de 58 dias para o gêmeo maior e 124 dias para o gêmeo menor (Tabelas 4 e 5).

Quando utilizado o grupo de fetos com CIUR-s Tipo I como controle, comparando-o com os grupos classificados como Tipos II e III, as associações com IG e peso ao nascer permanecem significativas para ambos os grupos de fetos com Doppler alterado. O mesmo ocorreu para discordância de pesos ao nascer ( $p < 0,001$ ) e tempo de internação hospitalar para ambos os gemelares ( $p < 0,001$ ) na comparação entre Tipos I e II, e apenas para o gemelar menor ( $p < 0,009$ ) quando comparados os Tipos I e III (Tabela 6).

No desdobramento da análise entre Tipos I e II, as associações permaneceram positivas nos desfechos secundários, exceto para DBP nos gêmeos maiores, ROPE e ECN nos gêmeos menores. Entre os Tipos I e III a avaliação foi prejudicada devido ao pequeno tamanho amostral, sendo estatisticamente significativos somente ECN nos gêmeos maiores e DBP nos gêmeos menores (Tabela 6).

**Tabela 6 - Comparação da Morbidade Neonatal entre os Grupos**

|  | <b>Tipo I<br/>(n= 134)</b> | <b>Tipo II<br/>(n= 10)</b> | <b>Tipo III<br/>(n= 6)</b> | <b>Valor<br/>de <math>p</math><br/>I vs II</b> | <b>Valor<br/>de <math>p</math><br/>I vs III</b> |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--|---|
| IG ao nascer (sem.)<br>média $\pm$ DP              | 34,2 $\pm$ 2,4             | 27,8 $\pm$ 0,8             | 28,3 $\pm$ 2,3             | 0,000  | 0,000*  |
| Discordância de<br>peso (%) mediana<br>(amplitude) | 13,4 (0,0-43,9)            | 43,3 (18,6-<br>51,3)       | 23,4 (20,7-35,2)           | 0,001  | 0,133**   |

Tabela 6 - Comparação da Morbidade Neonatal Entre os Grupos

|                      | Tipo I (n=68)   | Tipo II (n=5)    | Tipo III (n=3)  | Valor de p I X II | Valor de p I X III |
|----------------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| <b>Gemelar Maior</b> |                 |                  |                 |                   |                    |
| Peso ao nascer (g)   |                 |                  |                 |                   |                    |
| mediana              | 2267 (975-3210) | 1170 (1020-1420) | 1068 (910-1980) | 0,000             | 0,016**            |
| (amplitude)          |                 |                  |                 |                   |                    |
| ROP >=3              | 0               | 0                | 0               | -                 | -                  |
| DBP                  | 1 (1,5)         | 0                | 0               | 0,930             | 0,958***           |
| ECN                  | 0               | 0                | 1 (33,3)        | -                 | 0,042***           |
| Sepse                | 16 (23,5)       | 4 (80,0)         | 2 (66,7)        | 0,018             | 0,156***           |
| Desfecho             |                 |                  |                 |                   |                    |
| Combinado            | 16 (23,9)       | 4 (80,0)         | 2 (66,7)        | 0,007             | 0,097***           |
| Admissão UTI         | 51 (75,0)       | 5 (100,0)        | 3 (100,0)       | 0,584             | 0,434***           |
| Tempo de IH (dias)   |                 |                  |                 |                   |                    |
| mediana              | 12 (2-63)       | 58 (54-73)       | 20 (18-56)      | 0,000             | 0,155**            |
| (amplitude)          |                 |                  |                 |                   |                    |
| <b>Gemelar Menor</b> |                 |                  |                 |                   |                    |
| Peso ao nascer (g)   |                 |                  |                 |                   |                    |
| mediana              | 1872 (710-2675) | 760 (560-830)    | 818 (590-1570)  | 0,000             | 0,010**            |
| (amplitude)          |                 |                  |                 |                   |                    |
| ROP >=3              | 1 (1,5)         | 0                | 1 (33,3)        | 0,930             | 0,083***           |
| DBP                  | 0               | 3 (60,0)         | 2 (66,7)        | 0,000             | 0,001***           |
| ECN                  | 1 (1,5)         | 1 (20,0)         | 1 (33,3)        | 0,133             | 0,083***           |
| Sepse                | 14 (20,6)       | 5 (100,0)        | 2 (66,7)        | 0,001             | 0,125***           |
| Desfecho             |                 |                  |                 |                   |                    |
| Combinado            | 14 (20,9)       | 5 (100,0)        | 2 (66,7)        | 0,001             | 0,065***           |
| Admissão UTI         | 53 (77,9)       | 5 (100,0)        | 3 (100,0)       | 0,576             | 0,485***           |
| Tempo de IH (dias)   |                 |                  |                 |                   |                    |
| mediana (amplitude)  | 14 (2-80)       | 124 (63-209)     | 82 (25-175)     | 0,000             | 0,009**            |

Sem.= semanas; DP= Desvio padrão; g= gramas; ROP= Retinopatia da prematuridade; DBP= Displasia broncopulmonar; ECN= Enterocolite necrotizante; Desfecho combinado= presença de lesão neurológica grave e/ou ROP >=3 e/ou DBP e/ou ECN e/ou sepse; UTI= Unidade de terapia intensiva; IH= Internação hospitalar. \*=Teste T independente; \*\* Teste Mann-whitney; \*\*\*=Teste exato de Fischer.



### 7.3 Preditores de Morbimortalidade

Foi realizada análise univariada, seguida de regressão logística múltipla, para avaliação dos fatores de risco potenciais para morbimortalidade nos gemelares com CIUR-s, sendo eles: tipo de Doppler, oligodramnia isolada, discordância entre os PFE maior que 35%, PFE abaixo do P3 para a IG e IG ao diagnóstico inferior a 22 semanas.

Foi observada, na análise univariada, associação estatisticamente significativa entre o tipo de Doppler (OR 6,39 (1,4-28,9);  $p$  0,016) e a discordância entre os PFE maior que 35% (OR 4,23 (1,1-16,8);  $p$  0,040) com a ocorrência de desfecho desfavorável (combinado, lesão neurológica e/ou óbito). Nessa amostra, não foi confirmada associação com IG inferior a 22 semanas ao diagnóstico ( $p$  0,053), embora com  $p$  valor limítrofe, oligodramnia ( $p$  0,097) ou PFE abaixo do P3 para a IG ( $p$  0,198) (Tabela 7).

A despeito dos achados previamente descritos, após regressão logística, o modelo preditor final para a ocorrência de qualquer desfecho de morbimortalidade foi a presença de oligodramnia (OR ajustada 4,3 (IC95%, 1,1-18,0);  $p$  0,048) e a IG ao diagnóstico inferior a 22 semanas (OR ajustada 5,7 (IC95%, 1,2-27,8);  $p$  0,028) (Tabela 8).

**Tabela 7 - Análise Univariada dos Preditores de Morbimortalidade em Fetos com CIUR-s**

|  | Sem desfecho | Com desfecho | OR (95%IC)      | Valor de p |
|--|--------------|--------------|-----------------|------------|
| <b>Doppler</b>                           |              |              | 6,39 (1,4-28,9) | 0,016      |
| Tipo I                                   | 51 (98,1)    | 16 (69,6)    |                 |            |
| Tipo II                                  | 0            | 5 (21,7)     |                 |            |
| Tipo III                                 | 1 (1,9)      | 2 (8,7)      |                 |            |
| <b>Oligodramnia</b>                      | 4 (7,7)      | 5 (21,7)     | 3,33 (0,8-13,8) | 0,097      |
| <b>Discordância PFE &gt; 35%</b>         | 4 (7,7)      | 6 (26,1)     | 4,23 (1,1-16,8) | 0,040      |
| <b>CIUR &lt; P3 para a IG</b>            | 21 (40,4)    | 13 (56,5)    | 1,9 (0,71-5,18) | 0,198      |
| <b>IG no diagnóstico &lt; 22 semanas</b> | 3 (5,8)      | 5 (21,7)     | 4,5 (0,98-20,9) | 0,053      |

Desfecho: presença de ROP e/ou ECN e/ou sepse e/ou broncodisplasia e/ou lesão neurológica grave e/ou óbito. Testes utilizados: qui-quadrado e exato de Fischer.

**Tabela 8 - Análise de Regressão Logística Múltipla dos Preditores de Morbimortalidade em Fetos com CIUR-s**

| Preditores                               | OR (95%IC) Não ajustada | Valor de p | OR (95%IC) Ajustada | Valor de p |
|--|-------------------------|------------|---------------------|------------|
| <b>Tipo II do Doppler</b>                | 8,2 (0,590-115,5)       | 0,117      | -                   | -          |
| <b>Oligodramnia</b>                      | 6,3 (1,2-31,5)          | 0,026      | 4,3 (1,1-18,0)      | 0,048      |
| <b>Discordância PFE &gt; 35%</b>         | 0,30 (0,3-3,5)          | 0,301      | -                   | -          |
| <b>CIUR &lt; P3 para a IG</b>            | 1,2 (0,4-4,5)           | 0,446      | -                   | -          |
| <b>IG no diagnóstico &lt; 22 semanas</b> | 6,3 (1,2-32,1)          | 0,014      | 5,7 (1,2-27,8)      | 0,028      |

Desfecho: presença de ROP e/ou ECN e/ou sepse e/ou broncodisplasia e/ou lesão neurológica grave e/ou óbito.

Uma vez que todos os partos prematuros extremos (<28 semanas) ocorreram somente em gemelares com CIUR-s Tipos II e III, não foi possível inserir essa variável na análise de regressão logística, pois sua ausência no grupo de gemelares Tipo I geraria imprecisão na avaliação do resultado final.

## 8 DISCUSSÃO

### 8.1 Principais Achados

Os resultados dessa coorte demonstram que os gemelares MC afetados por CIUR-s Tipo I apresentam menos morbidades perinatais quando comparados aos Tipos II e III, corroborando com a literatura internacional. Em contraste com publicações anteriores, não houve óbito intrauterino nesta coorte [22, 29, 47].

Devido ao pequeno tamanho amostral, os IC 95% para mortalidade neste estudo foram amplos, não sendo possível demonstrar diferença estatisticamente significativa na taxa de mortalidade entre os três tipos. A sobrevivência intacta, sem óbito ou lesão neurológica, foi maior no grupo CIUR-s Tipo I em ambos os fetos, ratificando os achados descritos por Ishii *et al* (2009) [21].

A baixa incidência de óbito neonatal nessa coorte está, possivelmente, associada à maior número de gestações classificadas como Tipo I, bem como à interrupção mais tardia (acima de 34 semanas) da maior parte das gestações. No entanto, a despeito da maior parte das gestações classificadas como Tipos II ou III terem sido interrompidas muito prematuramente (até 31 semanas e 6 dias), a baixa incidência de óbito nesses grupos pode refletir uma adequada assistência neonatal.

Assim como descrito por Inklaar *et al.* (2014) e Chang *et al.* (2010), em estudos que tiveram como alvo a avaliação de injúria cerebral dos fetos com CIUR-s, a incidência de lesão neurológica nessa coorte foi estatisticamente superior nos Tipos II e III em comparação com o CIUR-s Tipo I. Entretanto, o único caso de lesão grave ocorreu em um gemelar Tipo I e quando estratificada por feto maior e menor e também por lesão leve e grave, esse resultado não obteve significância estatística [24, 44].

As gestações afetadas pelo CIUR-s dos Tipos II e III foram interrompidas em idade gestacional significativamente mais precoce e tiveram menor mediana de peso ao nascer do que as afetadas pelo Tipo I. Gestações classificadas como Tipo II tiveram maior discordância de peso ao nascer e tempo de internação hospitalar significativamente mais prolongado em comparação com os Tipos I e III, sendo esse superior nos gêmeos menores.

As morbidades destacadas nesse estudo foram mais prevalentes no Tipo II, tanto para os gemelares maiores quanto para os menores, seguidas pelo Tipo III e, por último, pelo Tipo I. Os resultados encontrados nesse estudo corroboram a literatura disponível, com menor morbidade nas gestações com Doppler Tipo I e maior naquelas classificadas como Tipo II [14, 17, 21].

Ambos os grupos (gêmeos maiores e menores) apresentaram taxas semelhantes e estatisticamente significativas de desfecho combinado, sendo sua incidência superior nos gemelares menores Tipo II (100,0 versus 80,0%).

Embora a discordância entre os PFE superior a 35% tenha exibido um valor prognóstico significativo para morbimortalidade na análise univariada, isso não se confirmou após análise de regressão logística multivariada, na qual o tipo de Doppler, a presença de oligodramnia e a IG ao diagnóstico inferior a 22 semanas foram estabelecidos como preditores independentes significativos para a ocorrência de desfechos desfavoráveis em gemelares com CIUR-s.

## **8.2 Limitações**

Os pontos fortes do presente estudo são a análise do curso natural da doença, uma vez que todas as gestações foram conduzidas de forma expectante, a possibilidade de avaliar

múltiplos desfechos, a classificação e o acompanhamento das gestações por especialistas em Medicina Fetal.

As principais fragilidades metodológicas desse trabalho estão relacionadas ao seu caráter retrospectivo e pequeno tamanho amostral. A subanálise nos gêmeos com CIUR-s dos Tipos II e III foi afetada pelo número limitado de casos incluídos, especialmente na avaliação de lesão neurológica e óbito.

A monocorionicidade foi definida, neste estudo, através da ultrassonografia de 1o trimestre, pela visualização de massa placentária única e ausência de sinal do lambda. Esse método demonstrou sensibilidade de 96% (95% CI 92–98%) e especificidade de 99% (95% CI 98–99%), com acurácia de 0,99 em revisão sistemática publicada por Maruotti *et al.* (2016) [51]. Portanto, assumimos essa margem de erro no diagnóstico da corionicidade nos casos em que não foi possível confirmação anatomopatológica.

Esse estudo não demonstrou óbito fetal intrauterino. Isso pode estar associado à inclusão tardia dos casos, uma vez que esses foram encaminhados por médicos assistentes da rede suplementar ou pelo sistema público de saúde, no qual a ultrassonografia do 1º trimestre não é realizada rotineiramente, o que prejudica a inclusão de casos no estudo por dificultar o diagnóstico correto da corionicidade e o posterior seguimento dessas gestações.

Tal hipótese é corroborada por estudo publicado acerca da dificuldade de acesso da população ao sistema de referência e contrarreferência em unidades básicas do Rio de Janeiro. Esse estudo demonstra a limitação de consultas e exames e cita a ultrassonografia como um dos exames de maior dificuldade de execução na rede pública de saúde. Assim, é possível que tenha havido perdas fetais ocorridas antes que as pacientes pudessem ter acesso ao serviço de Medicina Fetal [52].

A baixa taxa de óbito neonatal está possivelmente relacionada à maior incidência de CIUR-s tipo I nesta coorte e, conseqüentemente, maior idade gestacional ao nascimento. Os especialistas materno-fetais não gerenciaram diretamente o momento do parto. Embora haja consenso internacional para interrupção prematura eletiva dessas gestações, 19% das pacientes com CIUR-s tipo I tiveram parto após 37 semanas neste estudo, um deles devido à inclusão tardia da paciente no serviço público de referência e os demais por decisão de seus médicos assistentes privados.

Essa coorte não foi desenhada para abordar a terapia fetal intrauterina, como oclusão do cordão umbilical, devido a barreiras legais no Brasil, ou lasercoagulação das anastomoses da placenta. Apesar de ser uma opção, o manejo ativo raramente foi realizado em nossos pacientes e esses casos foram excluídos do estudo.

Por último, não foi possível explorar a associação entre a interrupção das gestações abaixo de 28 semanas e os desfechos desfavoráveis neonatais (desfecho combinado e/ou óbito), importante avaliação, uma vez que a associação inversa entre idade gestacional no parto e prognóstico neonatal está amplamente descrita na literatura.

### **8.3 Implicações na Prática Clínica**

O estudo dos desfechos relacionados ao CIUR-s permanece desafiador, principalmente devido à falta de uma padronização em sua definição antes do consenso de especialistas ocorrido em 2018 [12]. Este é o primeiro estudo na literatura a utilizar os critérios de consenso Delphi para apresentar a correlação entre o Doppler da artéria umbilical e os desfechos de morbimortalidade de gestações monócóricas com CIUR-s.

A história natural das gestações gêmeas monócóricas com CIUR-s ainda não foi totalmente elucidada pela literatura e existem poucas evidências quanto ao manejo

adequado desses casos. A maioria dos estudos, assim como o presente trabalho, é também retrospectiva, não randomizada e realizada com amostras pequenas.

A classificação, proposta por Gratacós *et al.* (2007), dessas gestações de acordo com o padrão de fluxo ao Doppler na artéria umbilical do gêmeo menor, é uma ferramenta importante para o seu manejo e orientação prognóstica [22]. No entanto, o momento do parto é crucial no prognóstico perinatal, uma vez em que há uma relação direta entre prematuridade e morbimortalidade [12].

Apesar do pequeno tamanho amostral, que prejudica a análise de mortalidade no estudo ora apresentado, nossos resultados demonstram menor morbidade associada ao CIUR-s Tipo I, corroborando os achados de estudos internacionais e permitindo uma melhor compreensão da população estudada sob conduta expectante [32, 53]. Trabalhos com maior qualidade, sob o ponto de vista de evidências científicas, com maior tamanho amostral e prospectivos são necessários para orientar o manejo ideal dessas gestações.

**9 ARTIGO SUBMETIDO****ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA****“Twin Research and Human Genetics”<sup>1</sup>****TÍTULO:****“Perinatal Outcome of Selective Intrauterine Growth Restriction in Monochorionic  
Twins: Evaluation of a Retrospective Cohort in a Developing Country”**

---

<sup>1</sup>Em virtude da submissão do artigo em periódico supracitado, o mesmo encontra-se formatado conforme o padrão exigido pela revista e redigido em inglês.  
Comprovação de submissão do artigo no Anexo 2.



### **Abstract**

Selective intrauterine growth restriction (sIUGR) in monochorionic twin pregnancies is associated with greater morbidity and mortality for both fetuses when compared to singleton and dichorionic pregnancies. This retrospective cohort study aimed to assess the perinatal outcomes of monochorionic twin pregnancies affected by this disorder and conducted expectantly, by analyzing the results according to the end-diastolic flow in the umbilical artery Doppler of the smaller twin (type I: persistently forward/type II: persistently absent or reversed/type III: intermittently absent or reversed). Seventy-five monochorionic diamniotic twin pregnancies with sIUGR were included in this study. sIUGR was defined by estimated fetal weight below the 3rd centile for gestational age, or below the 10th centile, when associated with at least one of the following three criteria: abdominal circumference below the 10th percentile, umbilical artery pulsatility index of the smaller twin above the 95th percentile, or estimated fetal weight discordance of 25% or more. Perinatal outcomes were analyzed from the prenatal period to hospital discharge and included perinatal death, neurological injury, retinopathy of prematurity (ROP), bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), and sepsis. The mortality rate was 1.33% in this cohort. The overall morbidity rate was lower in Type I twin pregnancies. In conclusion, this study shows that sIUGR type I has lower morbidity than types II and III in expectant management.

*Keywords:* Twin pregnancy; monochorionic twins; selective intrauterine growth restriction; umbilical artery Doppler; neonatal morbidity; perinatal outcome

Selective intrauterine growth restriction (sIUGR) occurs in 10 of monochorionic pregnancies and is associated with adverse perinatal outcomes, perinatal mortality, and neurological morbidity (Gratacos et al., 2012). The higher prevalence of prematurity in this population also increases the risk of retinopathy, bronchopulmonary dysplasia, necrotizing enterocolitis, and sepsis (Flamant et al., 2013; Smits et al., 2011). A systematic review including 16 observational studies concluded that the risk of intrauterine death in sIUGR pregnancies conducted expectantly ranged from 3% to 16%, while the risk of perinatal morbidity was 9%–25%, according to the umbilical artery Doppler waveform (Townsend et al., 2019). The incidence of neurological injury is mainly associated with abnormal Doppler and low gestational age at birth (Inkelaar et al., 2014).

The pathophysiology of sIUGR is explained by unequal placental territory sharing between fetuses and the pattern of placental anastomoses between fetal circulations (Gratacos et al., 2012). sIUGR has been classified into three clinical types with different evolution, according to the umbilical artery Doppler pattern of the smaller twin (Gratacos et al., 2007; Valsky et al., 2010). Type I sIUGR usually has a better prognosis, whereas types II and III are associated with poorer outcomes (Townsend et al., 2016). In addition to expectant management, other options to be considered are umbilical cord occlusion and fetoscopic laser coagulation of vascular anastomoses (Van den Bos et al., 2013). The application of fetal therapy is controversial and has been used mainly for sIUGR types II and III, before 24 weeks gestation (Valsky et al., 2010; Bennasar et al., 2017).

In 2018, a Delphi study was executed to establish an international consensus in sIUGR definition (Khalil et al., 2019). While some experts used to consider the EFW <10th percentile for GA as an isolated criterion for the diagnosis of sIUGR, others included the

EFW discordance or even the measurement of abdominal circumference (AC). Over the years, the lack of uniformity in the diagnostic criteria of sIUGR in previous studies has hampered the comparison of their findings and the determination of suitable parameters for follow-up and management of these pregnancies. In this study, we highlight this effort made by the scientific community and adopt Delphi consensus criteria to define sIUGR cases. The aim of this research was to evaluate mortality rates and perinatal outcomes in a retrospective cohort of monochorionic diamniotic (MCDA) pregnancies with sIUGR at two referral centers in a developing country.

## Materials and methods

This was a retrospective study, which included all MCDA twin pregnancies with sIUGR managed expectantly, delivered between 2010 and 2018 at IFF/Fiocruz and Clínica Perinatal, both referral centers in Maternal-Fetal Medicine in Rio de Janeiro, Brazil. Clinical data and outcomes were assessed exclusively by medical record review from the prenatal period to the newborns' hospital discharge. The study was approved by the local institutional ethics committee. Informed consent was applied, except for patients who were no longer followed by referral centers.

sIUGR was defined by Delphi consensus as estimated fetal weight (EFW) of one twin less than the third centile or in the presence of at least two out of four contributory parameters: EFW less than the 10th percentile, AC of one twin less than the 10th centile, EFW discordance of 25% or more, and umbilical artery (UA) pulsatility index (PI) of the smaller twin above the 95<sup>th</sup> centile (Khalil et al., 2019). Intertwin EFW discordance was calculated using the following formula:  $(\text{larger twin weight} - \text{smaller twin weight}) / \text{larger twin weight} \times 100\%$  (Breathnach et al., 2011). All included cases were classified into three types, according to the Doppler assessment of the umbilical artery, namely: type I, with end-diastolic flow persistently forward; type II, persistently absent or reversed (AREDF); type III, intermittently absent or reversed (iAREDF) (Gratacos et al., 2007). The exclusion criteria were twin-twin transfusion syndrome (TTTS), except for spontaneous resolution of Quintero I, Twin Anemia-Polycythemia Sequence (TAPS), congenital anomalies, aneuploidies, and genetic syndromes diagnosed during prenatal care or after birth. Dual IUGR cases and patients delivered in outside institutions were also excluded from the analysis. The diagnosis

of TTTS and TAPS was based on an internationally accepted definition and polyhydramnios definition was not gestational age-dependent (Baschat et al., 2011; Slaghekke et al., 2010).

During the eight-year study period, patients were referred by the public health system to the IFF/Fiocruz, where Doppler ultrasound was performed *every two weeks* from 16 weeks onwards for every MCDA pregnancy. At the Perinatal Clinic, patients underwent ultrasound follow-up when requested by their physicians in the supplementary health network and *with close surveillance was suggested for sIUGR types II and III*. sIUGR was clinically diagnosed by an EFW of < 10th percentile in the smaller twin. The authors of this study had prospectively reviewed databases to include twins who fulfilled the requirements of the Delphi consensus (Khalil et al., 2019). The first and last ultrasound scans performed in referral centers were analyzed to classify pregnancies according to UA Doppler pattern and UA PI above 95<sup>th</sup> centile was defined by the Fetal Medicine Foundation reference ranges (Ciobanu et al., 2019). None of sIUGR pregnancy of this study changed their initial classification prior to delivery. In both centers, *decision-making about delivery was conducted by pre natal caregivers*. The screening of brain injuries was routinely performed by cranial ultrasound of neonates born premature or with suspected brain injury.

Primary outcome was defined as mortality from the intrauterine period to hospital discharge. Secondary outcomes were severe neonatal morbidity, defined by the presence of ultrasound finding of severe brain injury, retinopathy of prematurity (ROP) stage 3 or higher, bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), and/or sepsis. Cerebral injuries detected by cranial ultrasound of the neonates were divided into mild: intraventricular hemorrhages (classified according to Papile et al., 1978), grade I or II, periventricular leukomalacia (classified according to de Vries et al., 1992) grade I,

subependymal pseudocysts and lenticulostriate vasculopathy; and severe, IVH grade III or IV and PVL grade II or III and porencephalic cysts. ROP was classified into five stages based on the International Classification of Retinopathy of Prematurity (2005).

BPD was defined for newborns until 31.6 gestational weeks as oxygen therapy >21% for at least 28 days after 36 weeks of postmenstrual age (PMA) or discharge to home, whichever comes first, or for those newborns from 32 weeks, oxygen therapy for more than 28 but less than 56 days postnatal age or discharge to home, whichever comes first (Jobe & Bancalari, 2001). NEC diagnosis was based on clinical signs and symptoms as well as radiological findings and, in some cases, surgically confirmed (Vermond Oxford Manual of Operations, 2019). Sepsis was diagnosed and treated whenever clinically suspected, according to the International Pediatric Sepsis Consensus (Goldstein et al., 2005).

Statistical analysis was performed using SPSS software version 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). ANOVA and Kruskal-Wallis test were used for comparisons between the three groups studied. Comparisons of continuous variables between groups were made using the Student t-test or Mann-Whitney U-test. Chi-Square test or Fisher's exact test were used, being appropriate to compare qualitative data. Logistic regression analysis was performed to evaluate the independent variables for morbidity and mortality. These were treated as combined outcomes, which included one or more of the following: ROP stage  $\geq 3$ , BPD, NEC, sepsis, severe neurological injury, and/or death. The results were presented as odds ratios and their respective 95% confidence intervals, and  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

This cohort included 75 pregnancies, 67 (89.3%) classified as type I, 5 (6.7%) as type II, and 3 (4%) as type III, according to the UA Doppler pattern of the smaller twin. Twenty-nine pregnancies (38.6%) met criteria only based on EFW < 3%. There was no intrauterine fetal death in this sample.

Twin pregnancies affected by type I sIUGR had higher gestational age at diagnosis, less estimated fetal weight discordance, and greater birth weight. Those with type I also had a significantly later mean gestational age at birth (34.3 weeks), than those with type II (27.8 weeks) and III (28.3 weeks). Type II sIUGR had the lowest median birth weight in the smaller twin and the highest birth weight discordance, with a median of 43.3%. In type III, a lower median gestational age at diagnosis and a higher incidence of extreme premature births (<28 weeks) were found (Table 1).

### **Table 1 here**

We observed two cases (1.33%) of neonatal death until hospital discharge, one of them in the type III larger fetus and the other in the type I smaller fetus. Type I fetus was delivered at a gestational age of 29 weeks and 4 days due to hydrops with normal umbilical artery Doppler and no polyhydramnios. Sepsis was confirmed by positive blood culture for multidrug-resistant Gram-negative bacteria and the baby died after 14 days. A type III fetus was born at 27 gestational weeks and died after 20 days due to necrotizing enterocolitis. The overall incidence of cerebral injury was 10.7%, all detected by cranial ultrasound after birth. There was only one severe injury (IVH grade III), which occurred in a type II smaller fetus

born at 27 weeks and 05 days, and 16 cases of mild cerebral lesions, divided into 12 IVH grade I, 3 IVH grade II, and 1 PVL grade I (Table 2).

One type I and one type III infant had ROP stage 3 (overall incidence, 1.3%). The incidence of NEC was 2.7% (4/150) in this cohort. BPD and sepsis were more frequent in types II and III ( $p = 0.001$ ), with an overall incidence of 4% (6/150) and 28.6% (43/150), respectively. Combined outcomes, defined as the presence of any severe morbidity, was significantly higher ( $p < 0.001$ ) in type II (OR, 9.0 (95%CI, 0.59.0.98)) and type III (OR, 2.0 (95%CI, 0.30.0.90)) compared to type I. Type II neonates had the longest hospital stay among the three groups (Table 2).

**Table 2 here**

Multiple logistic regression analysis was carried out to measure the independent associations between clinical parameters (type II Doppler, isolated oligohydramnios, estimated fetal weight discordance of  $> 35\%$ , EFW  $< 3^{\text{rd}}$  percentile for gestational age, GA at diagnosis  $< 22$  weeks), and composite of neonatal morbidities and neonatal death (Table 3). After analysis, isolated oligohydramnios and GA  $< 22$  weeks at diagnosis were significant risk factors for poor outcomes.

**Table 3 here**



## Discussion

The classification of pregnancies affected by sIUGR according to the UA Doppler flow pattern of the smaller twin, proposed by Gratacos et al., is an important tool for prognostic guidance (Gratacos et al., 2007). However, the timing of delivery is crucial in perinatal outcomes, once a direct relationship between prematurity and morbidity and mortality is traditionally established (Khalil et al., 2019). Thus, similar studies can lead to conflicting perinatal results (Weisz et al., 2011; Ishii et al., 2009). This is the first study in the literature to use Delphi consensus criteria to present the correlation between UA Doppler and morbidity and mortality outcomes of MCDA pregnancies with sIUGR under expectant management, allowing a better comprehension of the studied population.

Brazil is a developing country of continental dimensions, with a population over 200 million people. Rio de Janeiro, where this study was carried out, is the 3rd most populous city in the country. The absence of IUFD in our study might be due to the late inclusion of cases, since some of them were referred from the National Health System, in which 1st trimester ultrasound is not performed routinely and access to the referral service is difficult (Serra & Rodrigues, 2010). Therefore, we assume that our sample probably lost some fetal deaths in more severe cases that may have occurred before the patient could reach Maternal-Fetal Medicine services. Because of the small sample size, after birth mortality in this study were wide-ranging. Similar results were reported by other authors (Lopriore et al., 2012; Chang et al., 2009).

The low rate of neonatal death in this cohort is possibly associated with a higher incidence of type I sIUGR and consequently higher gestational age at birth. Despite the

efforts of regulatory bodies, there is a wide variation between clinical guidelines recommendations and medical care, especially in the supplementary health system. Maternal-Fetal specialists' don't manage directly the timing of delivery. Although there is an international consensus for elective preterm delivery in pregnancies complicated by sIUGR, 19% of sIUGR Type I patients had delivered after 37 gestational weeks in this study, one of them due to late inclusion of the patient in the public referral service and the others due to their own prenatal caregivers decision.

Our study showed a statistically higher incidence of neurological injury in types II and III compared to type I sIUGR, as described by other authors who evaluated brain damage in these groups of fetuses (Inklaar et al., 2014; Chang et al., 2010). Although the present research did not propose to evaluate this finding more deeply, one of the current challenges is to establish the onset of neurological impairment of fetuses from sIUGR pregnancies. Researchers have suggested that neurological injury could not occur exclusively in the prenatal period, but soon after birth, related to the iatrogenic early delivery of these pregnancies (Buca et al., 2017).

Combined outcomes analysis showed a higher incidence of severe morbidities in type II sIUGR. The results of the present study support the hypothesis that MCDA twins affected by type I sIUGR have less perinatal morbidities when compared to types II and III (Towsend & Khalil, 2016; Lewi et al., 2007; Ishii, 2009). In contrast to a previous report by Lemini et al., it was not possible to explore the association between extreme preterm birth and severe neonatal outcome due to its absence in type I twins (Lemini et al., 2012). In our study, isolated oligohydramnios and diagnosis before 22 gestational weeks were found to be significant independent predictors for the occurrence of unfavorable outcomes in sIUGR twins. Despite

the authors' choice to reclassify pregnancies through the Delphi consensus, perinatal outcomes were not affected, since all pregnancies included in this study met the anterior criteria of the smaller twin having an EFW of < 10th percentile.

The natural history of sIUGR MC pregnancies has not yet been fully elucidated in the literature, and there is little evidence regarding the proper management of these pregnancies. There are important differences in mortality and neurological morbidity rates reported in different studies. This probably occurs not only due to the management outlined by individual characteristics but also due to the timing of delivery (Weisz et al., 2011). Our study was not designed to address intrauterine fetal therapy, such as cord occlusion or laser coagulation of placental anastomoses. Despite being a reasonable option before viability, fetal intervention was rarely performed in our hospitals for sIUGR, and those cases were excluded from our analysis. Brazil's legal barriers play an additional role in the option for noninvasive management, since termination of pregnancy is only allowed in cases of anencephaly, rape and risk of maternal death. Other cases with severe fetal impairment must undergo judicial authorization. Another partial impediment that has to be considered is the greater technical difficulty and higher complication rate of laser fetoscopy in sIUGR compared to TTTS (Bennasar et al., 2017).

The main methodological weaknesses of this study are its retrospective design and small sample size. Sub-analysis of the sIUGR twins of types II and III might have been affected by the small number of included cases, precluding objective risk stratification of perinatal death and neurological injury. In conclusion, the study of sIUGR outcomes is challenging, mainly due to the lack of a standard definition before specialist consensus (Khalil et al., 2019). Most studies are also retrospective, non-randomized, and made with

small samples. Despite the challenges in conducting scientific research in a developing country, which include late diagnosis, heterogeneity in clinical practice and legal barriers, our findings highlight lower morbidity related to type I fetuses and enhance the understanding of the perinatal morbidity of MCDA twin pregnancies with sIUGR, supporting the existing data. In terms of future research, further larger, randomized, and prospective trials are warranted to determine neurological impairment and guide the optimal management of these pregnancies.

**Acknowledgments.** We would like to thank our participants for making this study possible.

**Financial support.** This research was supported by the authors.

**Conflict of interest.** None.

**Ethical standards.** The authors assert that this study was presented to the IFF / Fiocruz' Ethics Committee on Research and approved under the number 10103419.2.0000.5269, in accordance with National Health Council resolution 466/12.

**Table 1:** Baseline Characteristics of the Study Population According to the Type of sIUGR.

|  | Type I ( <i>n</i> = 67) | Type II ( <i>n</i> = 5) | Type III ( <i>n</i> = 3) | <i>p</i> -value |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>Maternal age (years)</b>              | 31.6 ± 6.4              | 28.0 ± 7.4              | 40.3 ± 5.0               | 0,033*          |
| <b>Multiparity (≥ 2 births)</b>          | 9 (13.4)                | 0                       | 1 (33.3)                 | 0,401**         |
| <b>Comorbidities</b>                     |                         |                         |                          | 0,299**         |
| No                                       | 30 (44.8)               | 2 (40.0)                | 1 (33.3)                 |                 |
| Diabetes                                 | 2 (3.0)                 | 0                       | 0                        |                 |
| Hypertension                             | 23 (34.3)               | 1 (20.0)                | 2 (66.7)                 |                 |
| Others                                   | 12 (17.9)               | 2 (40.0)                | 0                        |                 |
| <b>GA at diagnosis (weeks)</b>           | 29.7 (24.3-35.1)        | 24.8 (22.9-26.7)        | 24.3 (21-27.6)           | 0,029*          |
| <b>EFW discordance (%)</b>               | 17.8 (0.9-53.1)         | 35.9 (18.9-54.0)        | 30.3 (24.4-31.5)         | 0,009***        |
| <b>Birth weight larger twin (grams)</b>  | 2267 (975-3210)         | 1170 (1020 -1420)       | 1068 (910-1980)          | 0,000***        |
| <b>Birth weight smaller twin (grams)</b> | 1872 (710-2675)         | 760 (560-830)           | 818 (590-1570)           | 0,000***        |
| <b>Birth weight discordance (%)</b>      | 13.4 (0.0-43.9)         | 43.3 (18.6-51.3)        | 23.4 (20.7 -35.2)        | 0,004***        |
| <b>GA at delivery (weeks)</b>            | 34.3 ± 2.4              | 27.8 ± 0.8              | 28.3 ± 2.3               | 0,000*          |
| < 28 weeks – <i>n</i> (%)                | 0                       | 2 (40.0)                | 2 (66.7)                 |                 |
| ≥ 28 to 31 weeks – <i>n</i> (%)          | 8 (11.9)                | 3 (60.0)                | 0                        |                 |
| ≥ 32 to 36 weeks – <i>n</i> (%)          | 45 (67.2)               | 0                       | 1 (33.3)                 |                 |
| ≥ 37 weeks – <i>n</i> (%)                | 14 (20.9)               | 0                       | 0                        |                 |

Note: \*Mean ± SD; \*\*Proportions (% , n); \*\*\*Medians (range); GA = gestational age EFW = estimated fetal weight.

**Table 2:** Mortality and Morbidity of MCDA Twin Pregnancies According to the Type of sIUGR.

|                                      | Type I ( <i>n</i> = 134) | Type II ( <i>n</i> = 10) | Type III ( <i>n</i> = 6) | <i>p</i> -value |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|
| Neonatal death – n (%)               | 1 (0.7)                  | 0                        | 1 (16.7)                 | 0,004           |
| Mild cerebral injury – n (%)         | 11 (8.2)                 | 3 (30.0)                 | 2 (33.3)                 | 0,055           |
| Severe cerebral injury – n (%)       | 0                        | 1 (10.0)                 | 0                        | 0,942           |
| ROP stage $\geq 3$ – n (%)           | 1 (0.7)                  | 0                        | 1 (16.7)                 | 0,003           |
| BPD – n (%)                          | 1 (0.7)                  | 3 (30.0)                 | 2 (33.3)                 | 0,001           |
| NEC – n (%)                          | 1 (0.7)                  | 1 (10.0)                 | 2 (33.3)                 | 0,001           |
| Sepsis – n (%)                       | 30 (22.4)                | 9 (90.0)                 | 4 (66.7)                 | 0,001           |
| Combined outcome – n (%)             | 30 (22.4)                | 9 (90.0)                 | 4 (66.7)                 | 0,001           |
| Length of stay (days) median (range) | 12 (2-80)                | 70 (54-209)              | 40 (18-175)              | 0,001           |

Note: n= number; ROP = retinopathy of prematurity; BPD = bronchopulmonary dysplasia; NEC = necrotizing enterocolitis; combined outcome = severe brain injury and/or ROP stage  $\geq 3$  and/or BPD and/or NEC and/or sepsis.

**Table 3:** Multiple Logistic Regression Analysis of Morbidity and Mortality Predictors in sIUGR Fetuses.

|                            | Non-adjusted OR<br>(CI 95%) | <i>p</i> -value | Adjusted OR<br>(CI 95%) | <i>p</i> -value |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| Type II                    | 8.2 (0.59-115.5)            | 0.117           | -                       | -               |
| Oligohydramnios            | 6.3 (1.2-31.5)              | 0.026           | 4.3 (1.1-18.0)          | 0.048           |
| EFW discordance > 35%      | 0.30 (0.3-3.5)              | 0.301           | -                       | -               |
| EFW < P3 for GA            | 1.2 (0.4-4.5)               | 0.446           | -                       | -               |
| GA < 22 weeks at diagnosis | 6.3 (1.2-32.1)              | 0.014           | 5.7 (1.2-27.8)          | 0.028           |

Note: Outcome = severe brain injury and/or ROP stage  $\geq 3$  and/or BPD and/or NEC and/or sepsis and/or perinatal death.



## References

- Baschat, A., Chmait, R. H., Deprest, J., Gratacós, E., Hecher, K., Kontopoulos, E.,... Ville, Y. (2010). Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Journal of Perinatal Medicine*, 39(2):107-12. <https://doi.org/10.1515/jpm.2010.147>
- Bennasar, M., Eixarch, E., Martinez, J. M., Gratacós E. (2017). Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 22(6), 376-382. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.05.001>
- Breathnach, F. M., McAuliffe, F. M., Geary, M., Daly, S., Higgins, J. R., Dornan, J.,... Perinatal Ireland Research Consortium. (2011). Definition of intertwin birth weight discordance. *Obstetrics and Gynecology*, 118(1):94-103. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31821fd208>
- Buca, D., Pagani, G., Rizzo, G., Familiari, A., Flacco, M. E., Manzoli, L.,... D'Antonio, F. (2017). Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50, 559–568. <https://doi.org/10.1002/uog.17362>
- Ciobanu, A., Wright, A., Syngelaki, A., Wright, D., Akolekar, R., Nicolaides, K.H. (2018). Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(4), 465-472. <https://doi.org/10.1002/uog.20157>
- Cruz-Lemini, M., Crispi, F., Van Mieghem, T., Pedraza, D., Cruz-Martinez, R., Acosta-Rojas, R.,... Gratacós, E. (2012). Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 32(1-2), 116-22. <https://doi.org/10.1159/000333001>
- De Vries, LS., Eken, P., & Dubowitz, L. M. (1992). The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behavioral Brain Research*, 49(1), 1-6. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(05\)80189-5](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(05)80189-5)
- Flamant, C. & Gascoin, G. (2013). Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. *Journal de Gynecologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 42, 985-995. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.020>
- Gratacós, E., Lewi, L., Carreras, E., Becker, J., Higuera, T., Deprest, J., & Cabero, L. (2004). Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 23(5)456-460. <https://doi.org/10.1002/uog.1013>
- Gratacós, E., Lewi, L., Muñoz, B., Acosta-Rojas, R., Hernandez-Andrade, E., Martinez, J. M.,... Deprest, J. (2007). A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 30(1), 28-34. <https://doi.org/10.1002/uog.4046>

- Gratacós, E., Ortiz, J., & Martínez, J. M. (2012). A Systematic Approach to the Differential Diagnosis and Management of the Complications of Monochorionic Twin Pregnancies. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 32, 145–155. <https://doi.org/10.1159/000342751>
- Goldstein, B., Giroir, B., Randolph, A., & International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. (2005). International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6, 2. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>
- Inklaar, M.J., van Klink, J. M. M., Stolk, T. T., van Zwet, E. W., Oepkes, D., & Lopriore, E.. (2014). Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenatal Diagnosis*, 34, 205–213. <https://doi.org/10.1002/pd.4298>
- International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. (2005). The International Classification of Retinopathy of Prematurity revised. *Archives of Ophthalmology*, 123, 991. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.991>
- Ishii, K, Osaka, I., Murakoshi, T., Takahashi, Y., Shinno, T., Matsushita, M.,... Nakata, M. (2009). Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 26(3):157-61. <https://doi.org/10.1159/000253880>
- Jobe, A. H. & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. NICHD/ NHLBI/ORD Workshop Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 1723-1729 <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
- Khalil, A., Beune, I., Hecher, K., Wynia, K., Ganzevoort, W., Reed, K.,... Gordijn, S. J. (2019). Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 53(1), 47-54. <https://doi.org/10.1002/uog.19013>
- Lewi, L. E., Mieke, M. C., Blickstein, I., Jani, J. C., Huber, A., Hecher, K.,... Deprest, J. (2007). Placental sharing, birthweight discordance, and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197(6):587.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.05.009>
- Papile, L. A., Burstein, J., Burstein, R., & Koffler, H.. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *Journal of Pediatrics*, 92(4):529-34. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80282-0)
- Serra C. G. & Rodrigues, P.H. A. (2010). Avaliação da referência e contrarreferência no programa saúde da família na região metropolitana do Rio de Janeiro (RJ, Brasil). *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(3):3579-3586. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000900033>
- Silverman, N. H. (1993). *Pediatric Echocardiography*, Williams & Wilkins, Baltimore, 173.
- Slaghekke, F., Kist, W. J., Oepkes, D., Pasman, S. A., Middeldorp, J. M., Klumper, F. J. C. M.,... Lopriore, E. (2010). Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 27, 181–190. <https://doi.org/10.1159/000304512>

- Smits, J. & Monden, C. (2011). Twinning across the Developing World. *PLoS One*, 6(9): e25239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025239>
- Townsend, R. & Khalil, A. (2016). Twin pregnancy complicated by selective growth restriction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 28(6), 485-491. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000326>
- Townsend, R., D'Antonio, F., Sileo, F. G., Kumbay, H., Thilaganathan, B., & Khalil, A. (2019). Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 53: 36–46. <https://doi.org/10.1002/uog.20114>
- Valsky, D. V., Eixarcha, E., Martinez, J. M., Crispi, F., & Gratacós E. (2010). Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 15, 342–8. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2010.07.002>
- van den Bos, E. M., van Klink, J. M. M., Middeldorp, J. M., Klumper, F. J., Oepkes, D., & Lopriore, E. (2013). Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 53(1), 41-53. <https://doi.org/10.1002/uog.12408>
- Vermont Oxford Manual of Operations: Data Definitions & Infant Data Forms. (2019). Retrieved from: [https://public.vtoxford.org/wp-content/uploads/2019/04/Manual\\_of\\_Operations\\_Part2\\_v23.2\(1\).pdf](https://public.vtoxford.org/wp-content/uploads/2019/04/Manual_of_Operations_Part2_v23.2(1).pdf)
- WAPM Consensus Group on Twin-to-Twin Transfusion; Baschat, A., Chmait, R. H., Deprest, J., Gratacós, E., Hecher, K., Kontopoulos, E., & Ville, Y. (2011). Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Journal of Perinatal Medicine*, 39, 107–112. <https://doi.org/10.1515/JPM.2010.147>
- Weisz, B., Hogen, L., Yinon, Y., Gindes, L., Shrim, A., Simchen, M.,... Lipitz, S. (2011). Perinatal outcome of monochorionic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monochorionic twins. *Twin Research & Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 14(5), 457-62. <https://doi.org/10.1375/twin.14.5.457>

## 10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluiu-se, nesse estudo, que o CIUR-s Tipo I apresenta menor morbidade que os Tipos II e III em conduta expectante, podendo ser considerado o manejo conservador nas gestações com fluxo diastólico final persistentemente positivo na artéria umbilical. Esse resultado corrobora os resultados encontrados em estudos internacionais [23, 24, 32].

Na literatura brasileira, apenas três estudos abordam a restrição de crescimento seletiva em gemelares monocoriônicos. Embora todos tenham tido como objetivo avaliar os desfechos perinatais, nenhum deles comparou a morbimortalidade de acordo com os três tipos de Doppler, o que o torna esse trabalho inédito no cenário nacional [43, 54, 55].

No âmbito dos demais países da América Latina, um estudo publicado pela Rede Neonatal Neocosur – grupo colaborativo integrado por pesquisadores da Argentina, Paraguai, Chile, Uruguai e Peru – comparou o risco de displasia broncopulmonar, sepse e óbito em gemelares com CIUR nascidos antes das 30 semanas gestacionais, porém incluindo restrição de crescimento concordante e discordante e sem realizar distinção entre gemelares mono e dicoriônicos [56].

O CIUR-s exige diagnóstico ultrassonográfico adequado. Seu manejo deve levar em conta a gravidade do quadro, avaliada principalmente pela dopplervelocimetria fetal, as dificuldades técnicas dos procedimentos invasivos disponíveis, a experiência do especialista e o desejo dos pais, que devem participar da decisão valendo-se de informações precisas quanto ao diagnóstico e prognóstico de ambos os fetos [15].

O baixo nível de evidência em seu manejo deve-se a limitações metodológicas nos estudos disponíveis, dentre elas a falta de uniformização do diagnóstico até o último consenso, o baixo número de casos descritos na literatura e o baixo nível de evidência dos estudos publicados. Há diferenças importantes nas taxas de mortalidade e morbidade

neurológica relatadas em coortes distintas. Isso provavelmente ocorre não somente pelo manejo delineado pelas características individuais, mas também pelo momento de escolha do parto [32].

Diferenças nas taxas de morbidade neurológica podem também ser explicadas pela falta de padronização na classificação das lesões, uma vez que alguns autores agrupam no mesmo estudo lesões leves e graves, enquanto outros restringem a pesquisa aos grupos com lesões graves. É necessário que haja uma distinção entre as duas entidades devido ao baixo valor preditivo das manifestações neurológicas leves [54].

Hipóteses quanto à ocorrência de distúrbio neurológico associado à prematuridade extrema vem sido levantadas em alguns estudos. Acredita-se que a preocupação com a condição fetal intrauterina leve à interrupção precoce e iatrogênica dessas gestações, acarretando lesão neurológica especialmente nos fetos maiores, o que faz necessária a realização de pesquisas que elucidem o momento desse acometimento (pré ou pós-natal) e que auxiliem no manejo dessas gestações [53].

Apesar do aumento do número de casos e de literatura disponível sobre o tema, o manejo das gestações com CIUR-s ainda é baseado em estudos com baixo nível de evidência. São necessários estudos clínicos randomizados e que incluam a avaliação de neurodesenvolvimento a longo prazo, para determinação exata do manejo dessas gestações com alto grau de complexidade [31].

O uso de algoritmos com critérios de gravidade pode auxiliar no aconselhamento e no manejo das gestações com CIUR-s, uma vez que o principal problema na condução desses casos está na escolha dos candidatos para cada terapia. Medidas intervencionistas se mostraram benéficas em pacientes com quadros graves e precoces, podendo salvar a vida de alguns fetos, embora em detrimento de seus cogemelares [14, 15].

Estudos intervencionistas e em grupos homogêneos são de difícil execução em razão da variabilidade clínica da doença e das limitações técnicas e legais observadas em alguns países, o que inclui o Brasil no que se refere ao impedimento do feticídio seletivo, não havendo consenso quanto à melhor forma de seguimento e tratamento [14].

Qualquer conduta tomada com base na literatura atual deve ser feita com cautela e avaliando se é aplicável ao paciente ou à população em seguimento. As estratégias de manejo devem ser discutidas com os pais, levando em conta, além dos dados clínicos, os aspectos éticos, legais, a disponibilidade de tratamento e capacitação dos profissionais executantes [15].

O aprofundamento das pesquisas deve considerar as principais lacunas científicas sobre o tema, sendo elas: a diferenciação entre os desfechos associados às anastomoses vasculares *versus* à prematuridade iatrogênica, a caracterização e o seguimento das lesões neurológicas perinatais e o benefício da terapia intrauterina [31]. São necessários estudos maiores, prospectivos e randomizados para melhor explorar os desfechos e possibilidades terapêuticas do CIUR-s.

## Referências Bibliográficas

1. Centers for Disease Control and Prevention. Multiple Births. USA: National Center for Health Statistics, Atlanta. [Acesso em: 27 de Julho de 2020]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/nchs/fastats/multiple.htm>>.
2. MS/SVS/DASIS. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Brasil: DATASUS. [Acesso em: 27 de Julho de 2020.] Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estatísticas do Registro Civil. Brasil. [Acesso em: 27 de Julho de 2020]. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2612#resultado>>.
4. Leite TH, Henriques RAH. Resolução CFM 1.957/10: principais mudanças na prática da reprodução humana assistida. *Rev bioét.* 2012 Dec;20(3):413-16.
5. Smits J, Monden C. Twinning across the developing world. *PLoS One.* 2011 Sep;6(9): e25239.
6. Gratacós E, Ortiz JU, Martinez JM. A Systematic approach to the differential diagnosis and management of the complications of monochorionic twin pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2012 Sep;32:145–55.
7. Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacós E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003 Apr;15(2):177-94.
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 204 – fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2019 Feb;133:e97–109
9. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014 Jan;36(2):86-98.
10. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 Mar;25(3):258-64.
11. Gascoin G, Flamant C. Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2013 Dec;42(8):911-20.
12. Khalil A, Beune I, Hecher K, Wynia K, Ganzevoort W, Reed K et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jan;53(1):47-54.

13. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Dec;15(6):342-48.
14. Townsend R, baschat A. Twin pregnancy complicated by selective growth restriction. *Curr Opin in Obstet and Gynecol.* 2016 Dec;28(6),485-91.
15. Bennasar M, Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Semin in Fetal & Neonatal Med.* 2017 Dec;22(6),376-82.
16. Gratacós E. Management of Selective IUGR in Monochorionic Twins. Espanha: BCNatal – Barcelona Center of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine Hospital Clinic and Hospital Sant Joan de Déu, University of Barcelona. [Acesso em: 18 de Setembro de 2019]. Disponível em: <<http://www.medicinafetalbarcelona.org/docencia2/sites/default/files/pdf/presentaciones/14-06-sIUGR-Florence-2.pdf>>.
17. Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K, et al. Placental sharing, birthweight discordance and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic twin placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Dec;197(6):587.e1-587.e8.
18. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas RF et al. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther.* 2012 Jul;32(1-2):116-22.
19. 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. *Obstet Gynecol.* 2007 Jul;30(1):28-34.
20. Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H, Takahashi Y, et al. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jan;37(1):22-26.
21. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther.* 2009 Oct;26:157–61.
22. Gratacós E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higuera T, Deprest J, et al. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 May;23(5):456-60.



23. 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.
24. Inklaar MJ, van Klink JM, Stolk TT, van Zwet EW, Oepkes D, Lopriore E. Cerebral injury in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction: a systematic review. *Prenat Diagn.* 2014 Mar;34(3):205-13.
25. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper E, Costeloe K et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *The BMJ.* 2012 Dec 5;345:e7961.
26. Taborda A, Pereira A, Graça A, Conceição C, Faria C, Trindade C et al. Revisão do Consenso de Neuro-imagiologia Neonatal. Sociedade Portuguesa de Neonatologia. [Acesso em: 22 de Março de 2020]. Disponível em: <<https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2016/11/2010-Neuroimagiologia.pdf>>.
27. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 g. *J Pediatr.* 1978 Apr;92:529-34.
28. De Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992 Jul;49(1):1-6.
29. Sherer DM. Adverse perinatal outcome of twin pregnancies according to chorionicity: review of the literature. *Am J Perinatol.* 2001 Nov;18(1):23-37.
30. Hack KEA, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. 2007 Nov;115(1):58-67.
31. Lopriore E, Sluimers C, Pasman SA, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in growth-discordant monochorionic twins: comparison between the larger and the smaller twin. *Twin Research and Human Genetics.* 2012 Aug;15(4):541-46.
32. Weisz B, Hogen L, Yinon Y, Gindes L, Shrim A, Simchen M, Schiff E, Lipitz S. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monochorionic twins. *Twin Research and Human Genetics.* 2011 Oct;14(5):457-62.
33. David KC. Retinopathy of prematurity: pathogenesis, epidemiology, classification and screening. Post TW, ed. *UpToDate.* Waltham. [Acesso em: 11 de Maio de 2020]. Disponível em: <<https://www.uptodate.com>>.

34. Zin A, Florêncio T, Fortes Filho JB, Nakanami CR, Gianini N, Graziano RM et al . Proposta de diretrizes brasileiras do exame e tratamento de retinopatia da prematuridade (ROP). *Arq. Bras. Oftalmol.* 2007 Oct;70(5):875-883.
35. Monte L, Velloso F, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar. *J. Pediatr.* 2005 Apr;81(2):99-110.
36. Jobe AH, Balancari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jun;163:1723.
37. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med.* 2011 Jan; 364(3):255-64.
38. Vermont Oxford Manual of Operations: Data Definitions & Infant Data Forms. USA: Vermont Oxford Network, Vermont. [Acesso em: 6 de Março de 2020]. Disponível em: <[https://public.vtoxford.org/wp-content/uploads/2017/04/Manual\\_of\\_Operations\\_Part2\\_v22-1.pdf](https://public.vtoxford.org/wp-content/uploads/2017/04/Manual_of_Operations_Part2_v22-1.pdf)>.
39. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Jan; 6(1):2-8.
40. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, Swartz S, Price C, Wainwright MS et al. Defining pediatric sepsis by different criteria discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med.* 2012 Jul;13(4):219-26..
41. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E et al. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Feb;41(2):233–39.
42. Van den Bos EM, van Klink JM, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jun;41(6):653-8.
43. Miyadahira MY, Brizot ML, Carvalho MHB, Biancolin SE, Machado RCA, Krebs VLJ et al. Type II and III selective fetal growth restriction: perinatal outcomes of expectant management and laser ablation of placental vessels. *Clinics.* 2018 Apr;73: e210.
44. Chang YL, Chang SD, Chao AS, Lien R, Cheng PJ, Chueh HY. Low Rate of Cerebral Injury in Monochorionic Twins with Selective Intrauterine Growth Restriction. *Twin Research and Human Genetics.* 2010 Feb;13(1)109–14.
45. Peeva G, Bower S, Orosz L, Chaveeva P, Akolekar R, Nicolaides KH. Endoscopic Placental Laser Coagulation in Monochorionic Diamniotic Twins with Type II Selective Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2015 Apr; 38(2):86-93.

46. Parra-Cordero M, Bennasar M, Martínez JM, Eixarch E, Torres X, Gratacós E. Cord occlusion in monochorionic twins with early selective intrauterine growth restriction and abnormal umbilical artery Doppler: a consecutive series of 90 cases. *Fetal Diagn Ther.* 2016 Sep;39(3):186-91.
47. Townsend R, D'Antonio F, Sileo FG, Kumbay H, Thilaganathan B, Khalil A. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jan;53(1):36-46.
48. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Radiology* 1991 Oct;181(1):129-33.
49. The Fetal Medicine Foundation. London: Fetal Medicine Centre. [Acesso em: 30 de Julho de 2020]. Disponível em: <<https://fetalmedicine.org/education/fetal-abnormalities/amniotic-fluid/oligohydramnios>>.
50. World Health Organization. Preterm Birth. Switzerland: Geneva [Acesso em: 30 de Julho de 2020]. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>>.
51. 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 Jul;202:66-70.
52. Serra CG, Rodrigues PHA. Avaliação da referência e contrarreferência no programa saúde da família na região metropolitana do Rio de Janeiro (RJ, Brasil). *Ciênc. saúde coletiva.* 2010 Nov;15(3):3579-86.
53. Buca D, Pagani G, Rizzo G, Familiari A, Flacco ME, Manzoli L, et al. Outcome in monochorionic twin pregnancies with selective intrauterine growth restriction according to the umbilical artery Doppler pattern of the smaller twin: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Nov;50(5):559-68.
54. Machado RC, Brizot ML, Miyadahira S, Pulcineli RF, Krebs VL, Zugaib M. Intrauterine growth restriction in monochorionic-diamniotic twins. *Rev Assoc Med Bras.* 2014 Nov;60(6):585-90.
55. Paim Neto N, Simon SM, Paim CR, Mauad Filho F. Restricción selectiva del crecimiento fetal en embarazo gemelar monocorionico. *Rev Latin Perinat.* 2016 Dec;19(1):48-52.
56. Sabatelli D, Milet B, Mena P, Domínguez A, Red Neonatal Neocosur. Restricción de crecimiento aumenta el riesgo de displasia broncopulmonar, muerte y sepsis en gemelos de 30 o menos semanas de gestación. *Rev Chil Pediatr.* 2019 Oct;90(1):36-43.

## Apêndice 1

Prontuários R.N: 1 \_\_\_\_\_ / 2 \_\_\_\_\_

Ficha N°

## Ficha de levantamento de dados Gestação Gemelar com CIUR Seletivo

1. Iniciais mãe: \_\_\_\_\_ 2. Pront: \_\_\_\_\_  
 3. Registro Astral: \_\_\_\_\_ 4. Local: \_\_\_\_\_

**DADOS MATERNOS**

6. Idade materna: \_\_\_\_\_ anos 8. Paridade: G \_\_\_\_ P \_\_\_\_ (PN \_\_\_\_ / PC \_\_\_\_ ) A \_\_\_\_  
 7. Comorbidades  Sim  Não ( ) HAC/HANC/PE/HAC+PE ( ) DM1/DM2/DMG-IDMG-D ( ) Tabagismo  
 ( ) Alcoolismo ( ) Uso de drogas Outras: \_\_\_\_\_  
 8. Gestação espontânea  Sim  Não – Técnica: \_\_\_\_\_

**DADOS OBSTÉTRICOS**

9. IG diagnóstico: \_\_\_\_\_ s \_\_\_\_\_ d 10. PFE F1: \_\_\_\_\_ g (P\_\_\_\_) 11. PFE F2: \_\_\_\_\_ g (P\_\_\_\_)  
 12. CIUR discordante:  Sim  Não \*((Peso em g do feto maior - Peso em g do feto menor) / Peso do feto maior x 100)  
 13. CA < P10:  Sim  Não 14. PI AUMB > P95:  Sim  Não 15. Feto CIUR-s F\_\_\_\_  
 16. Malformações associadas:  Sim  Não 16.1:  01 Feto malformado F\_\_\_\_  Ambos malformados  
 16.2 Qual o tipo de malformação (CID-10) \_\_\_\_\_  
 17. Outros critérios de exclusão: ( ) STFF ( ) TAPS ( ) T21 / T18 / T13 / 45X0 ( ) S. genética: \_\_\_\_\_  
 18.1 Data do parto: \_\_\_\_\_ 18.2 Hora do parto: 1ª \_\_\_\_\_ / 2ª \_\_\_\_\_ 18. IG parto: \_\_\_\_\_ s \_\_\_\_\_ d  
 20. Tipo de parto:  Vaginal  Cesárea – indicação: \_\_\_\_\_ 21. Trabalho de parto:  Sim  Não  
 22. Intercorrências do parto:  Sim \_\_\_\_\_  Não 23. Variedade de posição: 1ª \_\_\_\_\_ / 2ª \_\_\_\_\_

**DADOS USG DO FETO 1 NO DIAGNÓSTICO**

24. Biometria: BPD \_\_\_\_\_ mm HC: \_\_\_\_\_ mm AC \_\_\_\_\_ mm FL \_\_\_\_\_ mm HL \_\_\_\_\_ mm  
 25. Líquido Amniótico:  Normal  Oligodramnia  Polidramnia MBV \_\_\_\_\_ cm ILA \_\_\_\_\_ cm  
 26. Doppler  
 26.1 AUMB - Fluxo diastólico final:  Positivo N (Tipo I)  Positivo > P95 (Tipo I)  Ausente (Tipo II)  Reverso (Tipo II)  Intermitente (Tipo III) PI \_\_\_\_\_ RI \_\_\_\_\_  
 26.2 ACM: Abaixo do P5  Sim  Não PI \_\_\_\_\_  
 26.3 RCP: Abaixo do P5  Sim  Não PI \_\_\_\_\_  
 27. Peso estimado: \_\_\_\_\_ g 27.1 Percentil do peso: \_\_\_\_\_  
 28. Lesão Neurológica:  Sim – Tipo \_\_\_\_\_  Não  
 29. Observação \_\_\_\_\_

**DADOS USG DO FETO 2 NO DIAGNÓSTICO**

30. Biometria: BPD \_\_\_\_\_ mm HC: \_\_\_\_\_ mm AC \_\_\_\_\_ mm FL \_\_\_\_\_ mm HL \_\_\_\_\_ mm  
 31. Líquido Amniótico:  Normal  Oligodramnia  Polidramnia MBV \_\_\_\_\_ cm ILA \_\_\_\_\_ cm  
 32. Doppler  
 32.1 AUMB - Fluxo diastólico final:  Positivo N (Tipo I)  Positivo > P95 (Tipo I)  Ausente (Tipo II)  Reverso (Tipo II)  Intermitente (Tipo III) PI \_\_\_\_\_ RI \_\_\_\_\_

32.2 ACM: Abaixo do P5  Sim  Não PI \_\_\_\_\_  
 32.3 RCP: Abaixo do P5  Sim  Não PI \_\_\_\_\_  
 33. Peso estimado: \_\_\_\_\_ g 33.1 Percentil do peso: \_\_\_\_\_  
 34. Lesão Neurológica:  Sim - Tipo \_\_\_\_\_  Não  
 34.1 Observação \_\_\_\_\_

**DADOS ÚLTIMO USG DO FETO 1**

36. Biometria: BPD \_\_\_\_\_ mm HC: \_\_\_\_\_ mm AC \_\_\_\_\_ mm FL \_\_\_\_\_ mm HL \_\_\_\_\_ mm  
 38. Líquido Amniótico:  Normal  Oligodramnia  Polidramnia MBV \_\_\_\_\_ cm ILA \_\_\_\_\_ cm  
 37. Doppler  
 37.1 AUMB - Fluxo diastólico final:  Positivo N (Tipo I)  Positivo > P95 (Tipo I)  Ausente (Tipo II)  Reverso (Tipo II)  Intermitente (Tipo III) PI \_\_\_\_\_ RI \_\_\_\_\_  
 37.2 ACM: Abaixo do P5  Sim  Não PI \_\_\_\_\_  
 37.3 RCP: Abaixo do P5  Sim  Não PI \_\_\_\_\_  
 38. Peso estimado: \_\_\_\_\_ g 38.1 Percentil do peso: \_\_\_\_\_  
 38. Lesão Neurológica:  Sim - Tipo \_\_\_\_\_  Não  
 38.1 Observação \_\_\_\_\_

**DADOS ÚLTIMO USG DO FETO 2**

40. Biometria: BPD \_\_\_\_\_ mm HC: \_\_\_\_\_ mm AC \_\_\_\_\_ mm FL \_\_\_\_\_ mm HL \_\_\_\_\_ mm  
 41. Líquido Amniótico:  Normal  Oligodramnia  Polidramnia MBV \_\_\_\_\_ cm ILA \_\_\_\_\_ cm  
 42. Doppler  
 42.1 AUMB - Fluxo diastólico final:  Positivo N (Tipo I)  Positivo > P95 (Tipo I)  Ausente (Tipo II)  Reverso (Tipo II)  Intermitente (Tipo III) PI \_\_\_\_\_ RI \_\_\_\_\_  
 42.2 ACM: Abaixo do P5  Sim  Não PI \_\_\_\_\_  
 42.3 RCP: Abaixo do P5  Sim  Não PI \_\_\_\_\_  
 43. Peso estimado: \_\_\_\_\_ g 43.1 Percentil do peso: \_\_\_\_\_  
 44. Lesão Neurológica:  Sim - Tipo \_\_\_\_\_  Não  
 44.1 Observação \_\_\_\_\_

**DADOS DO RN 1**

46. Viabilidade:  Vivo  Natl \_\_\_\_\_ s \_\_\_\_\_ d 48. IG: \_\_\_\_\_ Ballard  
 47. Sexo:  Masc.  Fem.  Indeterm. 49. Comprimento: \_\_\_\_\_ cm 49. PC: \_\_\_\_\_ cm  
 50. Peso RN: \_\_\_\_\_ g 51. Tipo somático:  AIG  FIG  GIG 51.1 P (Intergrowth): \_\_\_\_\_  
 52. APGAR: 1' min \_\_\_\_\_ 5' min \_\_\_\_\_ 10' min \_\_\_\_\_  
 53. Necessidade de reanimação (SO):  Sim  Não 53.1 O2 (SO):  Sim  Não 53.2 TOT (SO):  Sim  Não

**DADOS DO RN 2**

54. Viabilidade:  Vivo  Natl \_\_\_\_\_ s \_\_\_\_\_ d 55. IG: \_\_\_\_\_ Ballard

68. Sexo:  Masc.  Fem.  Indeterm. 67. Comprimento: \_\_\_\_\_ cm 68. PC: \_\_\_\_\_ cm  
 69. Peso RN: \_\_\_\_\_ g 69. Tipo somático:  AIG  FIG  GIG 69.1 P (Intergrowth): \_\_\_\_\_  
 61. APGAR: 1<sup>o</sup> min \_\_\_\_\_ 5<sup>o</sup> min \_\_\_\_\_ 10<sup>o</sup> min \_\_\_\_\_  
 62. Necessidade de reanimação (SO):  Sim  Não 62.1 O2 (SO):  Sim  Não 62.2 TOT (SO):  Sim  Não

**SISTEMAS ACOMETIDOS (durante internação em UTI/Alta) DO RN FETO 1**

63. Neurológico:

63.1 Convulsão:  Sim  Não

63.2 USG transfontanela

63.2.1 HIC  Sim  Não 49.2 A.1: Grau \_\_\_\_\_

63.2.2 B: Leucomácia (LPV):  Sim  Não

63.2.3 Hemorragia subependimal (HSE):  Sim  Não

63.2.4 Outros: \_\_\_\_\_

64. RNM crânio:  Sim  Não Achado: \_\_\_\_\_

65. Respiratório:

65.1 Corticóide anti-natal:  Não  Sim ( ) 2 doses ( ) 1 dose

65.2: Respirador:  Sim  Não

65.3 Surfactante:  Sim  Não Número de doses \_\_\_\_\_

65.4: Uso de O2 aos 28 dias de vida:  Sim  Não

65.6: Broncodisplasia:  Sim  Não

66. Hemodinâmico:

66.1 Uso de Amina:  Sim  Não

66.2 ECGG: Distúrbio Miocárdica:  Sim  Não

Outros:

67. NEC:  Sim  Não

68. ROP:  Sim  Não Grau \_\_\_\_\_

68. Sepsis:  Sim  Não

70. Óbito neonatal:  Sim  Não

70.1 Tempo de vida: \_\_\_\_\_ dias

71. Alta UTI:  Sim  Não

71.1. Permanência UTI: \_\_\_\_\_ dias

72. Sequelas:  Sim  Não

Observações: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**SISTEMAS ACOMETIDOS (durante internação em UTI/Alta) DO RN FETO 2**

73. Neurológico:

73.1 Convulsão:  Sim  Não

73.2 USG transfontanela

73.2.1 HIC  Sim  Não 49.2 A.1: Grau \_\_\_\_\_

73.2.2 B: Leucomácia (LPV):  Sim  Não

73.2.3 Hemorragia subependimal (HSE):  Sim  Não

73.2.4 Outros: \_\_\_\_\_

74. RNM crânio:  Sim  Não Achado: \_\_\_\_\_

75. Respiratório:

75.1 Corticóide anti-natal:  Não  Sim ( ) 2 doses ( ) 1 dose

75.2: Respirador:  Sim  Não

75.3 Surfactante:  Sim  Não Número de doses \_\_\_\_\_

75.4: Uso de O2 aos 28 dias de vida:  Sim  Não

75.6: Broncodisplasia:  Sim  Não

76. Hemodinâmico:

76.1 Uso de Amina:  Sim  Não

76.2 ECGG - Distúrbio Miocárdica:  Sim  Não

**Outros:**77. NEC:  Sim  Não78. ROP:  Sim  Não Grau \_\_\_\_\_78. Sepses  Sim  Não80. Óbito neonatal:  Sim  Não

80.1 Tempo de vida: \_\_\_\_\_ dias

81. Alta UTI:  Sim  Não

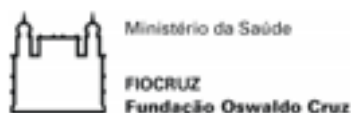
81.1. Permanência UTI: \_\_\_\_\_ dias

82. Sequelas:  Sim  Não

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Apêndice 2



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título da pesquisa: “Prognóstico no Crescimento Intrauterino Restrito Monocoriônico”**

**Pesquisadores Responsáveis:** Dr Paulo Nassar Roberto de Carvalho, Ana Elisa Baião, Carolina Aquino G. Ramos

**Instituição responsável pela pesquisa:** Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz). Endereço: Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22250-020, Unidade de Medicina Fetal. Contato: (21) 2554-1700, ramal 1893. |

Nome \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_

Você está convidada a participar como voluntária do projeto de pesquisa intitulado “Prognóstico no Crescimento Intrauterino Restrito Monocoriônico”, por ser uma paciente com gravidez gemelar monocoriônica que apresenta/apresentou restrição de crescimento em um dos fetos na gestação.

Esta pesquisa pretende identificar quais os problemas mais associados às gestações gemelares monocoriônicas (fetos que dividem a mesma placenta) e cursam com crescimento restrito de apenas um dos fetos (CIUR seletivo) durante a gestação.

\_\_\_\_\_  
Rubrica voluntário

\_\_\_\_\_  
Rubrica pesquisador



Acreditamos que esse tema seja importante devido ao aumento da ocorrência de gestações gemelares. Conhecer esses dados pode nos ajudar a encontrar a melhor maneira de acompanhar a gestação e definir a melhor época para o parto dos gemelares com CIUR seletivo.

Para a realização, serão coletados dados do seu prontuário pela médica Carolina Aquino G. Ramos. É possível que aconteça o risco de quebra de confidencialidade, mas, para evitar isso, você será identificado por um número que somente eu e os pesquisadores da minha equipe saberemos.

É importante esclarecer que, caso você decida não participar, não usaremos os dados do seu prontuário. Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo pela sua decisão.

Você receberá uma via idêntica deste documento assinada pelo pesquisador do estudo. Você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com algum dos pesquisadores.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Não haverá gastos para você. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

---

Rubrica voluntário

---

Rubrica pesquisador

Os pesquisadores se comprometem a cumprir com rigor as normas para pesquisas com seres humanos explicitadas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Você poderá esclarecer dúvidas com os pesquisadores do estudo e, sempre que desejar, entrar em contato com o coordenador da pesquisa, Dr. Paulo Roberto N. de Carvalho, no endereço: Av. Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro – RJ, telefone (21) 2554-1893.

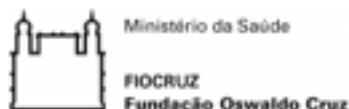
O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) encontra-se à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (E-mail: [cepiff@iff.fiocruz.br](mailto:cepiff@iff.fiocruz.br); Telefone: 2554-1730; Fax: 2552- 8491).

---

Rubrica voluntário

---

Rubrica pesquisador



Eu, \_\_\_\_\_, portador do CPF número \_\_\_\_\_, pelo presente consentimento informado, declaro que fui esclarecido, de forma detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coação, sobre os objetivos da pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_

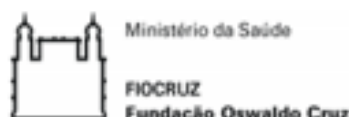
Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Rubrica voluntário

\_\_\_\_\_  
Rubrica pesquisador



**Título da pesquisa: “Prognóstico no Crescimento Intrauterino Restrito Monocoriônico”**

**Pesquisadores Responsáveis:** Dr Paulo Nassar Roberto de Carvalho, Ana Elisa Baião, Carolina Aquino G. Ramos

**Instituição responsável pela pesquisa:** Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz). Endereço: Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22250-020, Unidade de Medicina Fetal. Contato: (21) 2554-1700, ramal 1893.

Solicitamos a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto de pesquisa intitulado “Prognóstico no Crescimento Intrauterino Restrito Monocoriônico”, nos seguintes casos:

1. Pacientes não mais acompanhados no Instituto Fernandes Figueira.
2. Pacientes que vieram a óbito.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no projeto acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas descritas na Res. CNS N° 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade. Devido à impossibilidade de obtenção do TCLE de todos os sujeitos, assino este termo para salvaguardar seus direitos.

Atenciosamente,

Rio de Janeiro, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019.

\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável

## Apêndice 3

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título da pesquisa: “Prognóstico no Crescimento Intrauterino Restrito Monocoriônico”**

**Pesquisadores Responsáveis:** Dr Paulo Nassar Roberto de Carvalho, Ana Elisa Baião, Carolina Aquino G. Ramos

**Instituição responsável pela pesquisa:** Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz). **Endereço:** Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22250-020, Unidade de Medicina Fetal. **Contato:** (21) 2554-1700, ramal 1893.

Nome \_\_\_\_\_ Prontuário \_\_\_\_\_

Você está convidada a participar como voluntária do projeto de pesquisa intitulado “Prognóstico no Crescimento Intrauterino Restrito Monocoriônico”, por ser uma paciente com gravidez gemelar monocoriônica que apresenta/apresentou restrição de crescimento em um dos fetos na gestação.

Esta pesquisa pretende identificar quais os problemas mais associados às gestações gemelares monocoriônicas (fetos que dividem a mesma placenta) e cursam com crescimento restrito de apenas um dos fetos (CIUR seletivo) durante a gestação.

\_\_\_\_\_  
Rubrica voluntário

\_\_\_\_\_  
Rubrica pesquisador

Acreditamos que esse tema seja importante devido ao aumento da ocorrência de gestações gemelares. Conhecer esses dados pode nos ajudar a encontrar a melhor maneira de acompanhar a gestação e definir a melhor época para o parto dos gemelares com CIUR seletivo.

Para a realização, serão coletados dados do seu prontuário pela médica Carolina Aquino G. Ramos. É possível que aconteça o risco de quebra de confidencialidade, mas, para evitar isso, você será identificado por um número que somente eu e os pesquisadores da minha equipe saberemos.

É importante esclarecer que, caso você decida não participar, não usaremos os dados do seu prontuário. Você tem garantido o seu direito de não aceitar participar ou de retirar sua permissão, a qualquer momento, sem nenhum tipo de prejuízo pela sua decisão.

Você receberá uma via idêntica deste documento assinada pelo pesquisador do estudo. Você tem o direito de tirar qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato com algum dos pesquisadores.

As informações desta pesquisa serão confidenciais, e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação.

Não haverá gastos para você. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. É garantido o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

---

Rubrica voluntário

---

Rubrica pesquisador

Os pesquisadores se comprometem a cumprir com rigor as normas para pesquisas com seres humanos explicitadas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Você poderá esclarecer dúvidas com os pesquisadores do estudo e, sempre que desejar, entrar em contato com o coordenador da pesquisa, Dr. Paulo Roberto N. de Carvalho, no endereço: Av. Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro – RJ, telefone (21) 2554-1893.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz) encontra-se à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessárias (E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefone: 2554-1730; Fax: 2552- 8491).

---

Rubrica voluntário

---

Rubrica pesquisador



Eu, \_\_\_\_\_, portador do CPF|  
número \_\_\_\_\_, pelo presente consentimento informado, declaro  
que fui esclarecido, de forma detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento  
e coação, sobre os objetivos da pesquisa.

Declaro que li e entendi todo o conteúdo deste documento.

Assinatura \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_\_

Telefone \_\_\_\_\_

Investigador que obteve o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Rubrica voluntário

\_\_\_\_\_  
Rubrica pesquisador





**Título da pesquisa: “Prognóstico no Crescimento Intrauterino Restrito Monocoriônico”**

**Pesquisadores Responsáveis:** Dr Paulo Nassar Roberto de Carvalho, Ana Elisa Baião, Carolina Aquino G. Ramos

**Instituição responsável pela pesquisa:** Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira (IFF/Fiocruz). Endereço: Avenida Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22250-020, Unidade de Medicina Fetal. Contato: (21) | 2554-1700, ramal 1893.

Solicitamos a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do projeto de pesquisa intitulado “Prognóstico no Crescimento Intrauterino Restrito Monocoriônico”, nos seguintes casos:

1. Pacientes não mais acompanhados na Clínica Perinatal.
2. Pacientes que vieram a óbito.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no projeto acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade. Devido à impossibilidade de obtenção do TCLE de todos os sujeitos, assino este termo para salvaguardar seus direitos.

Atenciosamente,

Rio de Janeiro, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019.

\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável

## Anexo 1

Você está em: Público > Confirmar Aprovação pelo CAAE ou Parecer

### CONFIRMAR APROVAÇÃO PELO CAAE OU PARECER

Informe o número do CAAE ou do Parecer:

Número do CAAE:

10103419.2.0000.5269

Número do Parecer:

**Pesquisar**

*Esta consulta retorna somente pareceres aprovados. Caso não apresente nenhum resultado, o número do parecer informado não é válido ou não corresponde a um parecer aprovado.*

#### DETALHAMENTO

Título do Projeto de Pesquisa:

Prognóstico no Crescimento Intrauterino Restrito Monocoriônico

Número do CAAE:

10103419.2.0000.5269

Número do Parecer:

3742513

Quem Assinou o Parecer:

Saint Clair dos Santos Gomes Junior

Pesquisador Responsável:

Paulo Roberto Nassar de Carvalho

Data Início do Cronograma:

04/03/2019

Data Fim do Cronograma:

29/02/2020

Contato Público:

CAROLINA AQUINO GUEDES RAMOS

**Voltar**

<http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>

## Anexo 2

06/10/2020

Gmail - Your paper submitted to Twin Research and Human Genetics (TR065)



Carolina Aquino &lt;c.aquino1288@gmail.com&gt;

---

**Your paper submitted to Twin Research and Human Genetics (TR065)**

1 mensagem

---

**Roberta Blake** <Roberta.Blake@qimrberghofer.edu.au>  
Para: "c.aquino1288@gmail.com" <c.aquino1288@gmail.com>

6 de outubro de 2020 02:22

Dear Carolina

Many thanks for submitting "Perinatal Outcome of Selective Intrauterine Growth Restriction in Monozygotic Twins: Evaluation of a Retrospective Cohort in a Developing Country" to Twin Research and Human Genetics. For future correspondence, please note that your manuscript has been assigned the reference number TR065. Thank you also for your reviewer suggestions. Your paper will be sent out for review, and we will contact you once the reviews have been received.

Please note that published pages are charged publication costs of AUD100/page for first or last authors who are members of ISTS, and AUD150/page for non-members. Included in this publication cost is free access for papers over one year old. For authors who require Gold Open Access to fulfill their funding requirements, the fee is AUD540 for ISTS members (first or last author) or AUD760 for non-ISTS members (first/last author). Color printing incurs an extra cost and starts at AUD300, varying depending on the number of color pages required.

Kind regards,

Roberta

Roberta Blake

Editorial Assistant, Twin Research and Human Genetics

Genetic Epidemiology

QIMR Berghofer Medical Research Institute

Locked Bag 2000

Post Office Royal Brisbane Hospital Q 4029

[www.ists.qimrberghofer.edu.au](http://www.ists.qimrberghofer.edu.au)

## Anexo 3

## CERTIFICATE OF ENGLISH EDITING

This document certifies that the paper listed below has been edited to ensure that the language is clear and free of errors. The edit was performed by professional editors at Editage, a division of Cactus Communications. The intent of the author's message was not altered in any way during the editing process. The quality of the edit has been guaranteed, with the assumption that our suggested changes have been accepted and have not been further altered without the knowledge of our editors.

### TITLE OF THE PAPER

Title was not given. The abstract began with : Selective intrauterine growth restriction (sIUGR) ....

### AUTHORS

Carolina Aquino Guedes Ramos

### JOB CODE

ROESR\_1



Signature

Vikas Narang,  
Chief Operating Officer,  
Editage

Date of Issue

September 30, 2020

Editage, a brand of Cactus Communications, offers professional English language editing and publication support services to authors engaged in over 500 areas of research. Through its community of experienced editors, which includes doctors, engineers, published scientists, and researchers with peer review experience, Editage has successfully helped authors get published in internationally reputed journals. Authors who work with Editage are guaranteed excellent language quality and timely delivery.



CACTUS

#### Contact Editage

Worldwide

[request@editage.com](mailto:request@editage.com)

+1 877-334-8262

[www.editage.com](http://www.editage.com)

Japan

[submissions@editage.com](mailto:submissions@editage.com)

+81 020-50-2687

[www.editage.jp](http://www.editage.jp)

Korea

[submit](mailto:submit)

[korea@editage.com](mailto:korea@editage.com)

02-3278-4366

[www.editage.co.kr](http://www.editage.co.kr)

China

[tbliao@editage.cn](mailto:tbliao@editage.cn)

400-626-6055

[www.editage.cn](http://www.editage.cn)

Brazil

[contato@editage.com](mailto:contato@editage.com)

0800-880-20-97

[www.editage.com.br](http://www.editage.com.br)

Taiwan

[submit@tw@editage.com](mailto:submit@tw@editage.com)

02 2637 5566

[www.editage.com.tw](http://www.editage.com.tw)