

# Recomendações Práticas ISUOG: papel da ultrassonografia nas gestações múltiplas

**Tradução para o português (Brasil):** *Conrado M. Coutinho<sup>1</sup>, Wellington P. Martins<sup>1</sup>*

*1. Department of Obstetrics and Gynecology, Ribeirão Preto Medical School, University of Sao Paulo (USP) - Brazil*

## Comitê de Padronização Clínica

A Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG) é uma organização científica que incentiva a boa prática clínica, o ensino e pesquisas de alta qualidade relacionadas ao diagnóstico por imagem na área da saúde da mulher. O Comitê de Padronização Clínica ISUOG (CSC) tem a missão de desenvolver Diretrizes práticas e Consensos como recomendações educacionais que forneçam aos profissionais de saúde uma abordagem baseada em consenso de especialistas para diagnósticos por imagem. Eles são destinados a refletir o que é considerado pela ISUOG ser a melhor prática no momento em que são emitidos. Embora a ISUOG faça todos os esforços para garantir que as orientações sejam precisas quando emitidas, nem a sociedade nem qualquer de seus empregados ou membros aceita qualquer responsabilidade pelas consequências de qualquer informação imprecisa ou que leve ao engano, opiniões ou declarações emitidas pelo CSC. Os documentos do CSC da ISUOG não se destinam a estabelecer um padrão legal de cuidado, porque a interpretação da evidência que sustenta as orientações pode ser influenciada por circunstâncias individuais, protocolos locais e recursos disponíveis. Diretrizes aprovadas podem ser distribuídas livremente com a permissão da ISUOG ([info@isuog.org](mailto:info@isuog.org)).

## INTRODUÇÃO

A incidência de gravidez múltipla está aumentando principalmente devido à postergação da maternidade, da idade materna avançada na concepção e da consequente ampla utilização das técnicas de reprodução assistida (1). A taxa de nascimentos gemelares aumentou aproximadamente 70% entre 1980 (19 por 1000 nascidos vivos) e 2006 (32 por 1000 nascidos vivos) (2).

A gemelaridade está associada a um elevado risco de mortalidade perinatal e morbidade (3-6). Em 2009, a taxa de natimortalidade associada foi de 12 por 1000 nascimentos de gêmeos e 31 por 1000 nascimentos de trigêmeos ou múltiplos de maior ordem, comparados com 5 por 1000 nascimentos de gestações únicas (7,8). Nascimento pré-termo antes de 37 semanas ocorre em até 60% das gestações múltiplas, contribuindo para o aumento do risco de mortalidade neonatal (65% dos óbitos neonatais nos nascimentos múltiplos são pré-termos, em comparação com 43% das mortes neonatais nas gestações únicas) e morbidade em longo prazo (9-12). Evidentemente, tais complicações aumentam com a redução da idade gestacional no parto. Além disso, em comparação com gestações únicas, gêmeos apresentam maior risco de parto pré-termo iatrogênico devido à maior incidência de complicações maternas e fetais. O risco é significativamente maior nas gestações monocoriônicas comparado às dicoriônicas (3-6).

As avaliações ultrassonográficas da biometria fetal, anatomia, velocimetria Doppler e volume de líquido amniótico são usadas para identificar e monitorar gestações gemelares em risco de resultados adversos, tais como a síndrome de transfusão feto-fetal (STFF) e a restrição de crescimento fetal (RCF). Assim como nas gestações únicas, o comprometimento do crescimento fetal pode ser avaliado em gêmeos comparando os parâmetros de biometria e dopplervelocimetria com os padrões para a gravidez não complicada.

Esta orientação irá abordar o papel da ultrassonografia no atendimento das gravidezes gemelares não complicadas e aquelas acometidas por STFF, RCF seletiva (RCFS), sequência de anemia-policitemia (TAPS), sequência da perfusão arterial reversa (TRAP), gemelidade conjugada e óbito de um dos fetos (OUF). O documento fornece orientações sobre os métodos usados para determinar a idade gestacional e corionicidade, rastreamento para alterações cromossômicas, anormalidades estruturais e triagem para STFF, TAPS, anormalidades de crescimento e parto pré-termo. O manejo das gestações múltiplas de maior ordem será abordado em um documento separado.

## **ESCOPO**

- Datação da gravidez (determinação da idade gestacional)
- Determinação da corionicidade e amnionicidade
- Identificação dos gêmeos
- Periodicidade e conteúdo da avaliação ultrassonográfica
- Rastreamento para aneuploidias
- Diagnóstico pré-natal das aneuploidias
- Rastreamento para anomalias estruturais
- Diagnóstico e manejo da gravidez com gêmeos discordantes
- Redução Fetal / interrupção seletiva
- Rastreamento do parto pré-termo
- Rastreamento, diagnóstico e tratamento da RCFS
- Manejo da gravidez múltipla complicada por óbito de um dos fetos
- Complicações específicas das gravidezes monócóricas
  - Rastreamento, diagnóstico e manejo da STFF
  - Rastreamento, diagnóstico e manejo da TAPS
  - Manejo da sequência TRAP
  - Manejo da gestação gemelar monócórica monoamniótica (MCMA)
  - Diagnóstico e manejo dos gemelares conjugados

## **IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS**

Ensaio clínico randomizado controlado, revisões sistemáticas e metanálises relevantes foram buscados na Biblioteca Cochrane e no Registro Cochrane de Ensaio Clínico Controlado, além de uma pesquisa no MEDLINE entre 1966 e 2014. A data da última pesquisa foi 15 de Novembro de 2014. Além disso, anais de conferências e resumos relevantes foram pesquisados. As bases de dados foram pesquisadas utilizando os termos MeSH relevantes, incluindo todos os seus subtítulos. Este foi combinado com a pesquisa das palavras-chave 'gêmo', 'múltipla', 'gravidez', 'ultrassonografia', 'síndrome de transfusão feto-fetal', 'restrição do crescimento fetal',

'sequência da anemia-policitemia', 'sequência da perfusão arterial reversa', 'gêmeo acárdico', 'monocoriônica monoamniótica', 'conjugados', 'morte'. A Biblioteca Nacional de Saúde e as Diretrizes Nacionais Clearing House também foram pesquisadas para revisões e diretrizes relevantes. Literatura Cinza (não publicada) foi identificada através de pesquisa dos sites de avaliação das tecnologias em saúde e agências relacionadas, coleções de diretrizes de prática clínica e registros de estudos clínicos. A pesquisa foi limitada para o idioma Inglês. Quando possível, as recomendações foram baseadas e explicitamente ligadas às evidências que as suportam, enquanto as áreas em que há falta de evidências recebem a anotação 'boa prática clínica'. Os detalhes dos graus de recomendações e níveis de evidência utilizados nestas Diretrizes estão no Apêndice 1.

## **RECOMENDAÇÕES**

### **Datação da gravidez gemelar**

- Gestações gemelares devem, idealmente, ser datadas quando o comprimento cabeça-nádega (CCN) está entre 45 e 84 mm (ou seja, 11 + 0 a 13 + 6 semanas de gestação) (Grau de recomendação: D).
- Nas gestações concebidas de forma espontânea, o maior dos dois CCNs deve ser utilizado para estimar a idade gestacional (Grau de recomendação: C).

Outros estudos têm recomendado o uso do CCN menor ou o CCN médio, que leva em consideração ambos os fetos (13-15). A desvantagem em se usar o CCN menor é a possibilidade de o operador acreditar que o gêmeo maior é grande para a idade gestacional, e, portanto, ser falsamente tranquilizado que o gêmeo menor ainda está crescendo adequadamente. A prática mais comum consiste em usar o CCN maior. Se a paciente estiver com mais de 14 semanas, a maior circunferência craniana deve ser utilizada (1). Gestações gemelares concebidas por fertilização in-vitro devem ser datadas usando a data de captação dos oócitos ou a idade embrionária da fertilização (nível de evidência: 2+).

### **Determinando a corionicidade / amnionicidade na gestação múltipla**

- A corionicidade deve ser determinada antes de 13 + 6 semanas de gestação utilizando a espessura da membrana amniótica no local de sua inserção placentária, a identificação do sinal do T ou sinal do lambda, e o número de massas placentárias. Uma imagem ultrassonográfica demonstrando a corionicidade deve ser mantida armazenada para referência futura (Grau de recomendação: D).
- Se não for possível determinar a corionicidade por ultrassonografia transabdominal ou transvaginal no local de avaliação de rotina, uma segunda opinião deve ser procurada em um centro de referência terciário (BOA PRÁTICA CLÍNICA).
- No momento em que é determinada a corionicidade, a amnionicidade também deve ser determinada e documentada. Gestações gemelares MCMA devem ser encaminhadas para um centro terciário com experiência na sua condução (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

Todo esforço deve ser empreendido para se determinar a corionicidade de uma gravidez múltipla. A corionicidade deve ser determinada entre 11 + 0 e 13 + 6 semanas de gestação utilizando a espessura da membrana amniótica no local de sua inserção placentária, identificando o sinal do T ou sinal do lambda (Figura 1) e o número de massas placentárias visualizadas pela ultrassonografia (1). É importante examinar a membrana divisória com cuidado; na gravidez dicoriônica, os gêmeos são separados por uma camada espessa de membranas coriônicas fundidas com duas membranas amnióticas finas, uma em cada lado, dando a aparência de uma 'lambda completo', em comparação com apenas duas camadas amnióticas finas (o sinal do T) que separam os dois fetos

na gestação gemelar monocoriônica diamniótica (MCDA). Nas mulheres avaliadas pela primeira vez após 14 semanas de gestação, a corionicidade é mais bem determinada utilizando os mesmos sinais ecográficos, em particular por meio da contagem das camadas da membrana interamniótica e pela observação de sexos fetais discordantes. A confiabilidade do número de massas placentárias é questionável, pois placentas dicoriônicas estão comumente adjacentes umas às outras, aparentando ser uma massa única, e 3% das gestações gemelares monocoriônicas apresentam duas massas placentárias ao ultrassom, cuja observação não permite excluir a presença de anastomoses vasculares (16). É provável que a utilização de uma combinação de características ecográficas, ao invés de uma única, seria mais precisa (1).

Se não for possível determinar a corionicidade ecograficamente pela via transabdominal, deve-se tentar pela via transvaginal. Se ainda assim não for possível determinar a corionicidade, uma segunda opinião deve ser procurada em um centro de referência terciário. Se o centro não conseguir identificar a corionicidade é mais seguro classificar a gravidez como monocoriônica (1) (nível de evidência: 3).

No momento em que é determinada a corionicidade, a amnionicidade (isto é, se os gêmeos compartilham ou não a mesma bolsa amniótica) deve ser determinada e documentada. Em caso de dúvida, a ausência da membrana interamniótica é mais bem confirmada pela via transvaginal. Outro achado útil é demonstração do envelhecimento do cordão umbilical usando o Doppler de cor e pulsátil, que é quase universal nos gemelares MCMA. Usando Doppler pulsátil, dois padrões de onda arterial distintos com diferentes frequências cardíacas são vistos dentro da mesma amostra-volume (nível de evidência: 4).

Todas as gestações gemelares MCMA devem ser encaminhadas para um centro terciário com experiência na sua condução (1). Recomenda-se que uma imagem ecográfica demonstrando a corionicidade seja armazenada eletronicamente e que uma cópia seja adicionada aos registros médicos. Como a determinação da corionicidade é mais precisa em uma gestação de 11-14 semanas, quando âmnio e córion ainda não estão fundidos, a ultrassonografia de primeiro trimestre na gestação gemelar é fundamental (nível de evidência: 4).

### **Identificação dos gêmeos**

- A identificação dos fetos deve seguir uma estratégia confiável e consistente e deve ser documentada de forma clara no cartão pré-natal da paciente (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

É importante seguir uma estratégia confiável e consistente para identificação pré-natal dos gêmeos. As opções incluem: identificação de acordo com o posicionamento intrauterino, ou esquerda e direita, ou superior e inferior; ou o mapeamento no primeiro trimestre das inserções dos cordões em relação às margens placentárias e à inserção da membrana. Em alguns serviços, estabelece-se que o feto A é o do lado direito e o feto B é o do lado esquerdo. Esta informação deve ser documentada claramente no cartão pré-natal da mulher, a fim de assegurar a identificação consistente durante as avaliações subsequentes (17). É aconselhável descrever cada gêmeo usando tantas características quanto for possível, de modo a permitir que outros possam identificá-los com precisão. Por exemplo, 'Gêmeo A (feminino) está à direita materna, com placenta posterior e inserção do cordão umbilical marginal'. Para gestações com discordância de peso, a identificação deve ser acompanhada de uma descrição, tal como "Feto A, potencial receptor". É importante reconhecer que a identificação é menos precisa nas gestações MCMA, particularmente no primeiro trimestre.

### **O fenômeno da troca perinatal**

Deve-se ter em mente que os gêmeos rotulados como 'feto A' e 'feto B' durante as ecografias pré-natais podem não necessariamente nascer nessa ordem, em particular se a via de parto é a cesariana (18). É importante alertar

os pais e profissionais de saúde que assistem o parto deste fato, especialmente em gestações em que os gêmeos são discordantes para anomalias estruturais que não são óbvias ao exame externo, como por exemplo, hérnia diafragmática congênita ou defeitos cardíacos. Em tais casos, uma ultrassonografia deve ser realizada imediatamente antes do parto e também antes da realização de qualquer intervenção neonatal específica.

### **Monitorização ultrassonográfica rotineira das gestações múltiplas**

- As gestantes gemelares dicoriônicas não complicadas devem ser avaliadas ultrassonograficamente no primeiro trimestre, detalhadamente no segundo trimestre e a cada 4 semanas a partir de então. Gestações dicoriônicas complicadas devem ser avaliadas com maior frequência, dependendo da condição intercorrente e da sua gravidade (BOA PRÁTICA CLÍNICA).
- Gestações gemelares monocoriônicas não complicadas devem ser avaliadas ultrassonograficamente no primeiro trimestre e, a partir de então, a cada 2 semanas após a 16ª semana, a fim de detectar STFF e TAPS em tempo hábil. Gestações monocoriônicas complicadas devem ser avaliadas com maior frequência, dependendo da condição intercorrente e sua gravidade (Grau de recomendação: C).

Na gestação gemelar dicoriônica não complicada, a ultrassonografia deve ser realizada no primeiro trimestre, repetida por volta de 20 semanas (pesquisa de anomalias do segundo trimestre) e, depois, a cada 4 semanas (a menos que uma complicação seja detectada que possa exigir exames mais frequentes) (Figura 2) (1). Nas gemelares monocoriônicas sem complicações, uma ultrassonografia deve ser realizada no primeiro trimestre. A partir daí, as avaliações devem ser repetidas a cada 2 semanas a partir das 16 semanas, já que a detecção oportuna da STFF e TAPS demonstrou melhorar os resultados perinatais (Figura 3) (19,20) (Nível de Evidência: 4).

Em cada avaliação ultrassonográfica, deve ser avaliado o seguinte: biometria fetal, volume de líquido amniótico e Doppler da artéria umbilical (a partir de 20 semanas de gestação) para ambos os fetos. A discordância entre os pesos fetais estimados (PFE) deve ser calculada e documentada em cada exame após a 20ª semana. Na gestação gemelar monocoriônica, o pico de velocidade sistólica (PVS) da artéria cerebral média (ACM) deve ser armazenado a partir de 20 semanas, a fim de rastrear TAPS. Em gêmeos MCDA, o volume do líquido amniótico (bolsão vertical mais profundo) deve ser avaliado e documentado em cada ecografia para triagem de STFF. A avaliação do comprimento cervical deve ser realizada preferencialmente na mesma visita da verificação de anomalias no segundo trimestre, a fim de identificar mulheres em risco de parto pré-termo extremo (nível de evidência: 2 +, 2 ++).

### **Rastreamento das anomalias cromossômicas nas gestações múltiplas**

- O rastreio para trissomia 21 pode ser realizado no primeiro trimestre utilizando o teste combinado [espessura da translucência nucal (TN), níveis da beta-gonadotrofina coriônica livre ( $\beta$ -hCG) e da proteína plasmática associada à gravidez (PAPP-A)]. Uma alternativa é a combinação apenas da idade materna e da TN (Grau de recomendação: B).
- No caso do desaparecimento de um gemelar (*vanishing twin*), se ainda existir um pólo fetal mensurável, apenas a TN em combinação com a idade materna deve ser usada para a estimativa de risco (21) (Grau de recomendação: B).
- A taxa de detecção (TD) do teste pré-natal não invasivo para trissomia 21 pode ser menor nas gestações gemelares do que nas únicas, mas estes dados ainda são limitados (Grau de recomendação: B).

Na gravidez múltipla, o rastreamento para trissomia 21 pode ser realizado no primeiro trimestre utilizando o teste combinado, que inclui a idade materna, a medida da TN e níveis séricos do  $\beta$ -hCG e da PAPP-A. Uma alternativa é a combinação da idade materna e da TN medida entre 11 + 0 e 13 + 6 semanas de gestação (1). No caso de perda de um dos gemelares (*vanishing twin*), se ainda existir um pólo fetal mensurável, as avaliações do  $\beta$ -hCG e da PAPP-A ficam sujeitas a viéses e apenas a TN deve ser usada para a estimativa de risco. O risco de trissomia 21 na gestação gemelar monocoriônica é calculado *por gravidez*, com base no risco médio de ambos os fetos (porque os gêmeos compartilham o mesmo cariótipo), enquanto na gestação gemelar dicoriônica o risco é calculado *por feto* (devido a cerca de 90% serem dizigóticos, portanto com diferentes cariótipos).

A TD para síndrome de Down pode ser menor nas gestações gemelares do que nas únicas (1). No entanto, uma metanálise recente relatou desempenho semelhante [89% para únicas, 86% para gemelares dicoriônicas e 87% para gemelares monocoriônicas, a uma taxa de falso-positivos (TFP) de 5% (22) (nível de evidência: 2++)].

A probabilidade de ser oferecido teste invasivo com base no resultado do rastreamento combinado é maior na gravidez gemelar em comparação com a única (1). Além disso, testes invasivos estão relacionados a maiores riscos em gêmeos (23-25). Uma metanálise mostrou que a taxa global de perda gestacional após a biópsia de vilos coriais (BVC) em gestação gemelar foi de 3,8%, e após a amniocentese foi de 3,1% (23). Outras pesquisas relataram taxas mais baixas de perda: 2% após a BVC e 1,5-2% após a amniocentese (26). O risco encontrado foi semelhante para as abordagens transabdominal e transcervical, para o uso de uma única agulha ou sistema com agulha dupla e invasão uterina única ou dupla (23) (nível de evidência: 2++).

Rastreamento e testes diagnósticos para trissomia são mais complexos nas gestações gemelares comparados com as únicas. É importante, portanto, que o aconselhamento pré-teste seja fornecido por profissionais de saúde com experiência na área (1). É importante informar previamente as mulheres e os seus parceiros das decisões potencialmente complexas que eles precisarão tomar com base nos resultados da triagem combinada, tendo em conta o aumento do risco dos testes invasivos em gêmeos, a eventual discordância entre gêmeos dicoriônicos para aneuploidia fetal, e os riscos da redução fetal seletiva (1) (nível de evidência: 2+).

A análise do DNA livre das células (DNALc) no sangue materno para avaliação do risco de trissomia do 21 fetal é cada vez mais usada na prática clínica. Tem o potencial para sobrepor muitos destes problemas complexos, porque tem uma TD muito maior e TFP menor do que o teste combinado (27). Em uma recente metanálise, a TD ponderada de trissomia 21 em gestação única foi de 99% para uma TFP de 0,1% (28). Os valores correspondentes para gestação gemelar foram 94,4% e 0%. No entanto, até agora o número relatado de casos de trissomias do 21 em gestações gemelares diagnosticada através de testes DNALc é muito menor do que nas gestações únicas (nível de evidência: 2++).

### **Diagnóstico pré-natal invasivo nas gestações múltiplas**

- BVC é o método preferido na gestação gemelar dicoriônica (Grau de recomendação: D).

Testes invasivos para análise cromossômica ou genética de gêmeos devem ser realizados por um especialista em medicina fetal. BVC é preferida na gravidez dicoriônica porque pode ser realizada mais cedo do que a amniocentese. O diagnóstico precoce de qualquer aneuploidia é particularmente importante durante a gravidez múltipla, dado o menor risco de interrupção selectiva no primeiro trimestre comparado com o segundo (risco de 7% de perda de toda a gravidez e risco de 14% de parto antes das 32 semanas) (29). É importante mapear cuidadosamente a posição dos gêmeos dentro do útero. Durante a amniocentese em gemelares monocoriônicos, se a monocorionicidade foi confirmada antes de 14 semanas de gestação e os fetos parecem concordantes para o crescimento e anatomia, é aceitável obter amostra de apenas uma cavidade amniótica. Caso contrário, ambas as bolsas amnióticas devem ser puncionadas devido à possibilidade de raras anomalias cromossômicas discordantes

na gravidez monocoriônica. A BVC na gravidez monocoriônica irá obter amostra única da placenta, assim irá perder estas raras anomalias cromossômicas discordantes. A discordância para a maioria das aneuploidias humanas mais comuns (trissomias do 13, 18 e 21, síndrome de Turner e Triploidia) tem sido relatada em pares de gêmeos monocoriônicos (30). No caso de gravidez monocoriônica heterocariotípica, redução seletiva pela oclusão do cordão umbilical pode ser oferecida a partir de 16 semanas, com uma taxa de sobrevivência de mais de 80% para o gêmeo saudável (31,32). Quando gêmeos monocoriônicos são discordantes para uma anormalidade, antes do procedimento invasivo uma discussão deverá ocorrer a respeito da complexidade da interrupção seletiva, caso se torne necessária (32) (nível de evidência: 3).

### **Implicações da discordância da TN ou CCN no primeiro trimestre**

- O manejo da gestação gemelar com discordância de CCN  $\geq 10\%$  ou discordância de TN  $\geq 20\%$  deve ser discutido com um especialista em medicina fetal (Grau de recomendação: B).

Embora alguns estudos tenham relatado uma associação entre discordância na TN, ou no CCN, ou onda A reversa no ducto venoso (DV) avaliados em gêmeos no primeiro trimestre e o desenvolvimento da STFF, seu valor preditivo é baixo (17,33-35). Discordância de TN  $\geq 20\%$  apresenta uma sensibilidade de 52-64% e uma especificidade de 78-80%, um valor preditivo positivo de 50% e um valor preditivo negativo de 86% para o desenvolvimento da STFF (36,37). A discordância de TN  $\geq 20\%$  é encontrada em aproximadamente 25% dos gêmeos monocoriônicos e o risco de OUF precoce ou o desenvolvimento da STFF grave neste grupo é maior do que 30% (37). O risco de complicações é inferior a 10% se a discordância de TN é  $< 20\%$  (37). Um DV anormal vai detectar apenas 38% de todas as gestações que posteriormente desenvolverão STFF e, desses previstos como sendo de alto risco, apenas 30% acabarão por desenvolver STFF (35). Da mesma forma, embora a discordância no CCN entre os fetos de uma gestação de 11-13 semanas esteja significativamente associada ao risco de perda da gravidez [área sob a curva (AUC) ROC: 0,5], discordância do peso ao nascer (AUC: 0,6), RCFS (AUC: 0,6) e parto pré-termo antes de 34 semanas de gestação (AUC: 0,5), novamente o valor preditivo é pobre (risco preditivo agrupado de 52%) (38,39). No entanto, o manejo das gestações gemelares com discordância do CCN  $\geq 10\%$  ou discordância da TN  $\geq 20\%$  devem ser discutidas com um especialista em medicina fetal e, nestas gravidezes, deve-se realizar avaliação ultrassonográfica detalhada e testes para detectar aneuploidias. O risco de anomalias fetais foi de 25% nas gestações com discordância de CCN  $\geq 10\%$  em comparação com 4% nas gestações com discordância de CCN  $< 10\%$  (40). No entanto, discordância de CCN em uma gestação de 7 + 0 a 9 + 6 semanas é um preditor de risco para a morte de um único feto no primeiro trimestre (TD de 74% para uma TFP de 5%) (41) (nível de evidência: 2 ++).

### **Rastreamento ultrassonográfico para detecção das anomalias estruturais nas gestações múltiplas**

- Fetos de gestações múltiplas devem ser avaliados quanto à presença de anomalias graves no ultrassom de primeiro trimestre e a avaliação rotineira de anomalias no segundo trimestre deve ser realizada em torno de 20 (18 a 22) semanas de gestação (BOA PRÁTICA CLÍNICA).
- O rastreamento de anormalidades cardíacas deve ser realizado em gêmeos monocoriônicos (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

Na avaliação do primeiro trimestre (entre 11 + 0 e 13 + 6 semanas), os fetos devem ser avaliados para a presença de qualquer anormalidade maior (42). A ultrassonografia rotineira do segundo trimestre para rastreamento de anomalias em gêmeos deve ser realizada por um operador experiente em torno de 20 (18 a 22) semanas de gestação (1,43). Este exame pode ser mais difícil do que o habitual devido à presença de um segundo feto, sendo importante programar um período adequado de tempo (isto é, aproximadamente 45 min). O risco de anomalia

fetal é maior na gestação gemelar comparado com a única (44). A taxa por feto nos gêmeos dizigóticos é provavelmente a mesma que nas gestações únicas, entretanto, aumenta de duas a três vezes nos gêmeos monozigóticos. A taxa de anomalia congênita maior, que normalmente afeta apenas um gêmeo, é de cerca de 1 em 25 dicoriônicos, 1 em 15 MCDA e 1 em cada 6 gestações gemelares monoamnióticas (45,46). Portanto, o rastreo para anomalias deve ser considerado na gestação gemelar monocoriônica, tendo em conta que anormalidades cerebrais e cardíacas podem tornar-se mais evidentes no terceiro trimestre. Alterações associadas com a gemelaridade incluem defeitos do tubo neural, defeitos da parede abdominal anterior, fendas faciais, anomalias cerebrais, malformações cardíacas e anomalias gastrointestinais. Portanto, o rastreo ecocardiográfico deve ser realizado de acordo com as recomendações ISUOG (47), incluindo a lateralidade, situs e quatro câmaras, vias de saídas ventriculares e observação do arco aórtico. É importante conscientizar a paciente das limitações do rastreamento ecográfico, que variam de acordo com o tipo de anomalia. Os benefícios do rastreo de anomalias fetais no segundo trimestre incluem dar aos pais a oportunidade de se preparar para o nascimento de um bebê com um problema em potencial, oferecer-lhes a opção de interrupção da gestação, permitir a transferência para um centro especializado para o nascimento e, potencialmente, facilitar o tratamento intrauterino (1) (nível de evidência: 3).

### **Manejo das gestações gemelares discordantes para anomalias fetais**

- Gestações gemelares discordantes para anomalias fetais devem ser encaminhadas para um centro de medicina fetal regional (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

1-2% das gestações gemelares cursará com uma anomalia presente em apenas um feto, levando à difícil decisão entre a conduta expectante e o feticídio seletivo do gêmeo afetado. Mesmo na gemelaridade monozigótica, a concordância para uma anomalia estrutural ocorre em menos de 20% dos casos. Estas gestações devem ser encaminhadas para um centro regional de medicina fetal para condução especializada (1). Nos gêmeos monocoriônicos discordantes para uma anormalidade estrutural, a discordância para a presença de aneuploidia é muito rara (embora não impossível). Nestas situações, tornam-se essenciais a avaliação ultrassonográfica especializada em um centro terciário com a possibilidade de avaliação fetal invasiva cromossômica ou genética, se indicado, além de uma discussão sobre o provável prognóstico para ambos os gemelares, o afetado e o normal. Para as anormalidades letais e as que apresentam elevado risco de morte intrauterina, o tratamento conservador é o preferido nas gestações dicoriônicas. Por outro lado, nas monocoriônicas justificaria uma intervenção para proteger o gêmeo saudável contra os efeitos adversos da morte espontânea do afetado.

### **Feticídio seletivo na gestação gemelar**

- Na gestação gemelar dicoriônica, o feticídio seletivo é realizado por injeção intracardíaca ou intrafunicular de cloreto de potássio ou lidocaína guiada por ultrassonografia, preferencialmente no primeiro trimestre (Grau de recomendação: B).
- Quando o diagnóstico é feito no segundo trimestre, as mulheres podem optar por interrupção seletiva no final do terceiro trimestre, se a lei permitir (BOA PRÁTICA CLÍNICA).
- O feticídio seletivo nas gestações monocoriônicas é realizado por oclusão do cordão umbilical, ablação intrafetal por laser ou por radiofrequência (ARF) (Grau de recomendação: B).

O momento da interrupção seletiva na gestação gemelar influencia o risco de abortamento e/ou parto pré-termo. Isto é particularmente relevante em gestações gemelares discordantes para anomalias, nas quais a interrupção seletiva no segundo trimestre está associada a um maior risco de abortamento e parto pré-termo em

comparação com o primeiro trimestre (7% de risco de perda de toda a gravidez e 14% do risco de parto antes de 32 semanas) (29). Quando o diagnóstico é feito no segundo trimestre, as pacientes podem optar por uma interrupção seletiva tardia no terceiro trimestre, se permitido por lei, idade na qual o procedimento está associado ao risco de parto pré-termo, ao invés da perda do gêmeo não afetado. Os prós e contras de cada opção devem ser considerados (prematuridade, taxa de perda, estresse dos pais, disponibilidade de um especialista em medicina fetal para realizar o procedimento na eventualidade de um parto pré-termo e risco das complicações associadas com a anomalia específica) (nível de evidência: 2 ++).

O feticídio seletivo na gestação gemelar dicoriônica é realizado por injeção intracardíaca ou intrafunicular de cloreto de potássio 'forte' ou lidocaína a 1% guiada por ultrassonografia. Quando se faz a opção pela interrupção seletiva de um dos gêmeos de um par monocoriônico, a injeção de cloreto de potássio não é uma opção por causa do risco para gemelar saudável. Alternativamente, realiza-se a oclusão do cordão umbilical do gêmeo afetado pela ablação intrafetal por laser ou ARF (48,49). Este procedimento resulta na morte do gêmeo afetado, protegendo o gêmeo saudável contra a perda de parte do seu volume sanguíneo para a circulação do feto morto. A taxa de sobrevivência do gemelar sem alterações é de aproximadamente 80% e o risco de ruptura prematura das membranas e parto pré-termo antes de 32 semanas é de 20% (49). O risco de sequelas neurológicas no gêmeo sobrevivente também pode estar aumentado quando comparado às gestações não complicadas (49-52) (nível de evidência: 2 ++).

### **Rastreamento para o risco de parto pré-termo nas gestações múltiplas**

- A medida do comprimento do colo uterino é o método de rastreamento preferido para o risco de parto pré-termo nas gestações gemelares. O ponto de corte mais comumente usado é 25 mm no segundo trimestre (Grau de recomendação: B).

Tanto os nascimentos pré-termos espontâneos quanto os iatrogênicos são mais comuns nas gestações gemelares do que nas únicas (2). Mais da metade dos gêmeos nascem antes das 37 semanas de gestação (60% e 12% dos nascimentos de gêmeos ocorrem antes de 37 e 32 semanas de gestação, respectivamente; estas taxas são 5,4 e 7,6 vezes maiores que as taxas equivalentes para gestações únicas, respectivamente) (2). Pacientes assintomáticas com detecção de colo curto na ecografia do segundo trimestre apresentam sabidamente maior risco de parto pré-termo espontâneo (53,54). No entanto, a sensibilidade deste achado é baixa e o ponto de corte do comprimento cervical usado para definir aumento do risco de parto pré-termo é controverso. Um comprimento cervical <25 mm em uma gestação gemelar entre 18-24 semanas é um preditor moderado de parto pré-termo antes de 34 semanas, mas não antes de 37 semanas (53,54). Em mulheres assintomáticas, um comprimento cervical  $\leq 20$  mm entre 20-24 semanas foi o preditor mais preciso para parto pré-termo antes de 32 e 34 semanas (sensibilidades, especificidades e razões de probabilidades positivas e negativas combinadas foram de 39% e 29%; 96% e 97%; 10,1 e 9,0; e 0,64 e 0,74, respectivamente). Um comprimento cervical  $\leq 25$  mm entre 20-24 semanas apresentou uma razão de probabilidade positiva combinada de 9,6 para a previsão de parto pré-termo antes de 28 semanas (53,54). A acurácia preditiva do comprimento cervical para o parto pré-termo em mulheres sintomáticas é baixa (53,54) (nível de evidência: 2 ++).

Além disso, não existe uma estratégia eficaz para evitar o parto pré-termo nas gestações múltiplas. Repouso no leito, progesterona, pessário cervical de Arabin ou tocolíticos orais não reduzem o risco de parto pré-termo nessas pacientes (1,55-60). No entanto, o uso da progesterona pode reduzir o risco de morbidade e mortalidade neonatal (55). Pesquisas em andamento poderão esclarecer como conduzir esta situação, assim que publicadas (nível de evidência: 1+).

## Rastreamento, diagnóstico e manejo da restrição do crescimento fetal (RCF)

Critérios diagnósticos e investigações para RCF seletiva (RCFS)

- RCFS, por convenção, é definida como uma condição em que um feto tem PFE < percentil 10 e a discordância interfetal de PFE é > 25% (BOA PRÁTICA CLÍNICA).
- O ponto de corte para discordância de 20% parece aceitável para a distinção de gestações de risco aumentado para resultados adversos (grau de recomendação: B).

A definição, o diagnóstico e o manejo da RCF são pontos inconsistentes entre os clínicos. Se ambos os gêmeos apresentam PFE < percentil 10, os fetos devem ser denominados pequenos para a idade gestacional. Por convenção, RCFS é um termo aplicado para as gestações gemelares em que um feto tem PFE < percentil 10 e a discordância interfetal de PFE é > 25% (61,62). O Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras considera que a diferença de PFE de 15-25% constitui crescimento fetal discordante. O ponto de corte de 18% para discordância dos pesos ao nascimento prediz o resultado adverso de forma otimizada (64). Alguns médicos não levam em consideração a discordância interfetal do PFE (e simplesmente usam PFE < percentil 10 em um gemelar). Além disso, o ponto de corte para discordância mais preditivo de resultado adverso provavelmente varia com a idade gestacional (65). O ponto de corte para discordância de 20% parece uma escolha pragmática para distinguir gravidezes em risco aumentado de resultados adversos (consenso dos autores da Recomendação). A discordância de PFE é calculada pela seguinte fórmula:  $[(\text{peso do maior feto} - \text{peso do menor feto}) \times 100] / \text{peso do maior feto}$  (nível de evidência: 2 ++).

Assim que o diagnóstico for firmado, uma causa deve ser procurada (62). Esta pesquisa deve incluir uma ultrassonografia detalhada para pesquisa de anomalias e rastreamento para infecções virais (citomegalovírus, rubéola e toxoplasmose). A amniocentese também pode ser necessária para excluir anormalidades cromossômicas como causa da RCF (62). RCFS na gestação gemelar monocoriônica ocorre principalmente devido à divisão desigual da massa placentária e da sua vascularização (66) (nível de evidência: 3).

### Rastreamento para RCF nas gestações múltiplas

- A combinação das medidas da cabeça, abdome e fêmur apresentam o melhor desempenho no cálculo do PFE (Grau de recomendação: B).
- Se a discordância interfetal é  $\geq 25\%$ , uma referência deve ser feita para um centro terciário de medicina fetal (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

A avaliação ecográfica do PFE é menos precisa nas gestações gemelares que nas únicas (67). Tabelas de PFE que incluem uma combinação de medidas da cabeça, abdome e fêmur apresentam melhor desempenho tanto nas gestações gemelares quanto nas únicas (67). Atualmente, as tabelas utilizadas para monitorar o crescimento fetal durante as gestações gemelares são as mesmas utilizadas para as de fetos únicos. No entanto, há uma redução no crescimento fetal das gestações gemelares quando comparadas com as únicas, em particular no terceiro trimestre (68). Isto é especialmente evidente nas gestações MCDA. Isso sugere que tabelas de crescimento específicas para gemelares deveriam ser utilizadas para documentar e monitorar o crescimento nestas gestações. No entanto, o uso de tabelas de crescimento específicas é controverso, devido à preocupação de que o crescimento reduzido no terceiro trimestre observado na maioria das gestações gemelares possa ser causado por algum grau de insuficiência placentária, culminando com a necessidade de observação mais frequente (nível de evidência: 2 ++).

A discordância de PFE entre gêmeos é significativamente associada ao risco de óbito perinatal (69). A razão dos riscos para o risco de perda perinatal total em gêmeos com uma discordância de PFE  $\geq 25\%$  foi estimada em 7,3.

De acordo com o National Institute for Health and Care Excellence, a discordância de PFE deve ser calculada e documentada em cada ultrassonografia realizada a partir de 20 semanas. Se esta discordância atingir 25% ou mais, uma referência deve ser feita a uma unidade de medicina fetal de nível terciário para a avaliação, o aumento da vigilância fetal, incluindo Doppler fetal, e o planejamento do parto quando apropriado (1) (nível de evidência: 2 ++).

### **Classificação de gravidez gemelar monocoriônica complicada por RCFS**

- A Classificação da RCFS em gêmeos monocoriônicos depende do padrão da velocidade diastólica final no Doppler da artéria umbilical (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

A classificação da RCFS depende do padrão da velocidade diastólica final na artéria umbilical (Figura 4) (70). No Tipo I, o Doppler da artéria umbilical apresenta velocidade diastólica final positiva. No Tipo II, há velocidade diastólica final ausente ou reversa (VDFAR). No Tipo III, existe um padrão cíclico/intermitente de VDFAR. A taxa de sobrevivência na RCFS Tipo I é maior do que 90% (taxa de mortalidade intrauterina de até 4%). A RCFS Tipo II está associada a um risco elevado de OUF do gêmeo com restrição de crescimento e/ou parto pré-termo extremo com risco associado de atraso do desenvolvimento neurológico, caso o outro gêmeo sobreviva (OUF de qualquer gêmeo em até 29% e o risco de sequelas neurológicas em até 15% dos casos nascidos antes de 30 semanas). A RCFS Tipo III está associada a um risco de 10-20% de morte súbita do feto com restrição de crescimento, o que é imprevisível (mesmo nos casos em que os parâmetros ecográficos permaneciam estáveis). Existe também uma elevada taxa associada (até 20%) de morbidade neurológica no feto maior que sobreviveu (61,71) (Evidência: 2 ++).

### **Conduzindo a gestação gemelar complicada por RCFS**

- Nas gestações dicoriônicas, a RCFS deve ser conduzida como nas gestações únicas com restrição de crescimento (BOA PRÁTICA CLÍNICA).
- As evidências são limitadas para orientar a condução dos gêmeos monocoriônicos afetados por RCFS (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

Na gestação gemelar dicoriônica complicada por RCFS, o momento do parto deve ser determinado com base numa avaliação risco-benefício e de acordo com os desejos dos pais, orientados por aconselhamento obstétrico e neonatal. Como estes gêmeos têm circulações separadas, a condução pode ser feita como na gestação única com restrição de crescimento, monitorando a deterioração progressiva do Doppler da artéria umbilical, ACM e DV, além do perfil biofísico fetal. Essas gestações devem ser conduzidas por profissionais experientes em centros especializados. Há evidências limitadas para orientar a condução dos gêmeos monocoriônicos afetados por RCFS. As opções incluem: tratamento conservador seguido de parto pré-termo, ablação a laser ou oclusão do cordão do feto restrito (a fim de proteger o outro feto) (72). (Nível de evidência: 2-).

### **Acompanhamento da gravidez gemelar complicada por RCFS**

- Na gravidez dicoriônica complicada por RCFS, o Doppler fetal deve ser avaliado aproximadamente a cada 2 semanas, dependendo da gravidade do caso. Na gestação gemelar monocoriônica complicada por RCFS, o Doppler fetal deve ser avaliado, pelo menos, semanalmente (BOA PRÁTICA CLÍNICA).
- Se houver risco substancial de morte fetal de um gêmeo antes de 26 semanas, a interrupção seletiva pode ser considerada (Grau de recomendação: D).

Na gestação gemelar monocoriônica complicada por RCFS, o crescimento fetal deve ser avaliado, pelo menos, a cada 2 semanas e o Doppler fetal (artéria umbilical e ACM), pelo menos, semanalmente. Se o Doppler da artéria umbilical estiver anormal, a avaliação do DV deve ser realizada. O objetivo na condução destas gravidezes é prolongá-las, pelo menos, até que a viabilidade seja alcançada, enquanto ao mesmo tempo, evitar o OUF e as suas graves consequências associadas para o gêmeo sobrevivente. Na gestação gemelar dicoriônica complicada por RCFS, as visitas de acompanhamento poderiam ser menos frequentes, já que o parto geralmente não é recomendado antes das 32-34 semanas de gestação.

Nos casos em que a avaliação Doppler conclui que existe um risco real de morte fetal de um gêmeo antes de 26 semanas de gestação, a opção de interrupção seletiva deve ser explorada, a fim de proteger o feto com crescimento normal dos danos graves secundários à morte do gêmeo menor. O manejo desses casos é complexo e deve ser coordenado por um Centro de Medicina Fetal de nível terciário (72) (Nível de Evidência: 2-).

O momento do parto deve ser decidido com base na avaliação do bem-estar e crescimento dos fetos, perfil biofísico fetal, avaliação do DV e/ou cardiocotografia computadorizada (CTG), quando disponível. No entanto, como o risco de OUF nestas gravidezes é aumentado, a resolução da gestação pode ser indicada até mesmo antes das anormalidades no Doppler do DV ou CTG computadorizada tornarem-se evidentes. Além disso, a incidência de lesão cerebral grave nos gêmeos monocoriônicos complicados por RCFS é de aproximadamente 10% e está associado ao Doppler anormal da artéria umbilical, OUF e idade gestacional precoce ao nascimento (73). Curiosamente, os riscos de morbidade neonatal (38% vs 19%), particularmente síndrome do desconforto respiratório (32% vs 6%) e lesões cerebrais, são mais elevados no gemelar maior que no menor (74) (Evidência: 2 ++).

### **Conduzindo o gêmeo sobrevivente após o óbito de um dos fetos**

- Quando o OUF ocorre em uma gravidez gemelar, a paciente deve ser encaminhada para um centro de nível terciário, com equipe experiente (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

Subsequentemente ao OUF, as seguintes complicações são encontradas nas gestações monocoriônicas e dicoriônicas, respectivamente (75-77):

- Morte do outro gêmeo: 15% e 3%.
- Parto pré-termo: 68% e 54%.
- Alteração ecográfica craniana pós-natal do gêmeo sobrevivente: 34% e 16%.
- Atraso no neurodesenvolvimento do gêmeo sobrevivente: 26% e 2% (nível de evidência: 2 ++).

Quando um gêmeo monocoriônico morre durante a gravidez, o gêmeo sobrevivente pode perder parte do seu volume circulante para o gêmeo morto, levando à hipotensão potencialmente grave no sobrevivente. Consequentemente, pode haver hipoperfusão do cérebro e outros órgãos, o que pode causar danos cerebrais ou o óbito (nível de evidência: 3).

Quando OUF ocorre em uma gestação gemelar monocoriônica, a paciente deve ser conduzida em um centro de nível terciário, com equipe experiente. Deve-se realizar a avaliação do Doppler fetal, especialmente PVS-ACM, a fim de procurar por sinais de anemia fetal no gêmeo sobrevivente. O tratamento conservador (ou seja, manutenção da gravidez) é muitas vezes a conduta mais apropriada. O nascimento imediato geralmente não é indicado, pois, se o gêmeo sobrevivente sofreu algum dano neurológico, isto frequentemente já aconteceu no momento em que a morte foi diagnosticada. Nas gestações a termo, não há sentido em atrasar o parto, mas se for pré-termo, a manutenção da gravidez para o benefício do gêmeo sobrevivente (em termos de aumento da

maturidade) é geralmente recomendada. Aconselhamento detalhado dos pais é necessário. Este deve incluir uma explicação sobre a possibilidade de haver significativa morbidade em longo prazo (neurológica ou de outra forma) para o gêmeo sobrevivente, mas que este dano já pode ter ocorrido e o nascimento urgente pode ser muito tardio para evitar tais danos. No curto prazo, a vitalidade do gêmeo sobrevivente deve ser avaliada usando CTG ou ACM Doppler para avaliar a anemia fetal (78). Se o tratamento conservador for escolhido, biometria fetal e avaliação Doppler da artéria umbilical e ACM devem ser agendados a cada 2-4 semanas, enquanto o parto deve ser considerado entre 34-36 semanas, após um curso de corticoesteróides maternos. Se o PVS-ACM é normal nos primeiros dias, é improvável que a anemia fetal ocorra mais tarde. O cérebro fetal deve ser examinado em torno de 4-6 semanas após a morte do outro gemelar em busca de evidências de morbidade cerebral. Nos casos em que há fortes indícios de que o gêmeo sobrevivente possa ter sofrido sérios danos neurológicos, interrupção tardia da gravidez deve ser considerada como uma opção. A avaliação do desenvolvimento neurológico do gêmeo sobrevivente com a idade de 2 anos deve ser recomendada. Há alguns relatos sobre transfusão intrauterina em um gêmeo sobrevivente anêmico, mas não se sabe se ela impede a morbidade neurológica a longo prazo (79-81) (nível de evidência: 3).

## COMPLICAÇÕES ÚNICAS DAS GESTAÇÕES MONOCORIÔNICAS

As complicações que ocorrem apenas nas gestações gemelares monocoriônicas incluem STFF, TAPS, sequência TRAP, gravidez monoamniótica e gêmeos conjugados.

### Rastreamento, diagnóstico, estadiamento e manejo da STFF

Até um terço das gestações gemelares são monocoriônicas. Em quase todas as monocoriônicas, a placenta contém anastomoses vasculares que conectam as duas circulações fetais. É a angioarquitetura destas anastomoses vasculares que determina o perfil de risco. Os gêmeos monocoriônicos estão em risco de desenvolver STFF quando há desequilíbrio hemodinâmico e do líquido amniótico (82-85). O diagnóstico da STFF requer a presença de um desequilíbrio significativo de líquido amniótico. O gêmeo 'doador' tem um bolsão vertical mais profundo (BVP) < 2 cm (oligodrâmnio) e o "receptor" tem um BVP > 8 cm (polidrâmnio). Na Europa, o diagnóstico de polidrâmnio é feito quando BVP  $\geq$  8 cm em  $\leq$  20 semanas de gestação e  $\geq$  10 cm após 20 semanas. A discordância entre os tamanhos dos fetos é um achado comum, mas não é essencial para o diagnóstico. A STFF afeta 10-15% das gestações gemelares monocoriônicas e está associada ao aumento da mortalidade e morbidade perinatal; se não tratada, leva à morte fetal em até 90% dos casos, com taxas de morbidade nos sobreviventes de mais de 50% (84,85). O diagnóstico precoce, no entanto, pode permitir a intervenção fetoscópica com a ablação por laser, o que melhora significativamente o prognóstico. O tratamento com laser nestas gestações resulta em 60-70% de sobrevivência de ambos os fetos e 80-90% de sobrevivência de pelo menos um deles (85-87).

### Estadiamento da STFF

- Embora o estadiamento de Quintero nem sempre preveja acuradamente o resultado ou a evolução cronológica da STFF, ele continua a ser o sistema de classificação de escolha (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

A STFF é atualmente classificada utilizando o sistema de estadiamento de Quintero (Tabela 1) (82,83). Debate-se sobre a validade do estadiamento da STFF de Quintero. Tem-se observado que a doença estágio I não é necessariamente associada com os melhores resultados. Por exemplo, alguns gêmeos receptores em gestações classificadas como estágio Quintero I de STFF podem ter um grau de disfunção cardíaca (88-90). Outra crítica é

que ele não representa uma ordem cronológica de deterioração, por exemplo, estágio 1 pode se tornar estágio 5 sem passar pelos estágios 2, 3 e 4, e não prevê bem a sobrevivência após o tratamento. Enquanto a incorporação de parâmetros cardiovasculares adicionais estratifica recursos adicionais da doença independente do estadiamento de Quintero, estes não melhoram a previsão dos resultados após o tratamento. No entanto, o sistema de estadiamento de Quintero continua a ser o mais utilizado para a classificação da gestação gemelar complicada por STFF (nível de evidência: 2+).

### **Rastreamento da STFF**

- Na gestação gemelar monocoriônica, o rastreamento para STFF deve começar na 16ª semana, repetindo-se exames posteriormente a cada 2 semanas (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

O monitoramento para a ocorrência da STFF na gestação gemelar monocoriônica deve começar com uma ultrassonografia na 16ª semana, sendo repetida a cada 2 semanas. Em cada avaliação, o operador deve procurar e registrar a presença de dobras na membrana amniótica e medir o BVP de líquido amniótico para cada feto. Se houver discordância significativa entre os BVP ou se existirem dobras na membrana, a vigilância ecográfica subsequente deverá ser mais frequente. STFF é muito menos comum na gemelaridade MCMA do que na MCDA. Na MCMA, os achados diagnósticos à ultrassonografia incluem polidrâmnio na bolsa amniótica comum e tamanhos vesicais discordantes.

### **Prognóstico para gestação gemelar monocoriônica com discordância de líquido amniótico**

- Gestações gemelares monocoriônicas com discordância de líquido amniótico não complicadas podem ser seguidas semanalmente para excluir a progressão para STFF (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

Gestações gemelares monocoriônicas com discordância entre as bolsas de líquido amniótico, que não preenchem o critério de 8 cm / 2 cm (em outras palavras, que estejam dentro da faixa "normal"), e com Doppler da artéria umbilical normal estão associadas a bom resultado (93% sobrevivência global) e baixo risco (14%) de progressão para STFF grave (91-93). No entanto, é prática comum para essas gravidezes o seguimento inicial semanal para garantir que não haja progressão para STFF (Evidência: 2+).

### **Tratamento da STFF**

- A ablação por laser é o tratamento de escolha para STFF nos estágios Quintero II e superiores (Grau de recomendação: A).
- O manejo conservador com vigilância frequente ou a ablação por laser podem ser considerados no estágio Quintero I (Grau de recomendação: B).
- Quando o tratamento laser não estiver disponível, a amniorredução seriada é uma alternativa aceitável após 26 semanas de gestação (grau de recomendação: A).

O melhor tratamento para a STFF diagnosticada antes de 26 semanas de gestação é a ablação a laser, pois há evidências sugerindo que ela leva a melhores resultados que a amniorredução ou a septostomia (85) (Nível de Evidência: 1+). Geralmente, admite-se que os estágios Quintero II ou superiores exigirão tratamento e muitos centros irão conduzir o estágio Quintero I de forma conservadora. No entanto, se não houver disponibilidade de equipe experiente na ablação por laser, a amniorredução é uma alternativa aceitável em gravidezes diagnosticadas

após 26 semanas de gestação (85). De fato, há alguma evidência de que a ablação a laser ainda é a melhor forma de tratamento para STFF independentemente de o diagnóstico ser mais precoce (antes de 16 semanas) ou tardio (gestação após 26 semanas) (93,94). No estágio I de STFF, ambos os tratamentos conservador com vigilância frequente e tratamento a laser são considerados opções razoáveis, enquanto se aguarda os resultados de ensaios clínicos randomizados que comparam o tratamento conservador com a terapia laser. Se o tratamento conservador for escolhido para o estágio Quintero I, agravamento do polidrâmnio, desconforto materno e encurtamento do comprimento cervical são considerados critérios de 'resgate' sinalizando a necessidade de prosseguir com o tratamento a laser por fetoscopia. Em uma revisão sistemática do manejo das gestações no estágio I de STFF, a sobrevida global pareceu ser semelhante para as submetidas à terapia a laser ou tratamento conservador (85% e 86%, respectivamente), mas foi um pouco menor para as submetidas à amnioredução (77%) (95) (Nível de evidência: 2-).

Após o tratamento a laser, a taxa de recorrência de STFF é de até 14%, o que provavelmente ocorre devido às anastomoses não tratadas no momento da terapia laser inicial (96) (Evidência: 2-). O risco de recorrência da STFF e ocorrência de TAPS são reduzidos pelo uso da técnica de Solomon (dicorionização equatorial a laser) em comparação com a técnica altamente seletiva (86,87) (Nível de Evidência: 1+).

Outra opção para o manejo da STFF grave é a interrupção seletiva da gravidez usando diatermia bipolar, coagulação a laser ou ARF de um dos cordões umbilicais. Isto significa que este feto será sacrificado na esperança de proteger o outro gêmeo da morte ou dano cerebral. Raramente, os pais podem optar pela interrupção de toda a gravidez.

### **Acompanhamento e idade gestacional ideal para o parto nas gestações gemelares com STFF**

- Uma prática comum é a avaliação ultrassonográfica semanal nas primeiras 2 semanas após o tratamento, reduzindo para semanas alternadas após observação clínica de resolução (BOA PRÁTICA CLÍNICA).
- No caso de morte de um feto (pós-laser), a avaliação por imagem do cérebro do gêmeo sobrevivente deve ser considerada após 4-6 semanas e a avaliação do desenvolvimento neurológico deve ocorrer aos 2 anos de idade (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

Não há nenhuma evidência que oriente a frequência do acompanhamento ecográfico após o tratamento da STFF. No entanto, o tratamento deve resultar na normalização do líquido amniótico em 14 dias (97). A disfunção cardíaca no receptor geralmente normaliza dentro de 1 mês, enquanto no doador esta deficiência é temporária (98) (nível de evidência: 2 +). Uma prática comum é a avaliação ultrassonográfica semanal nas primeiras 2 semanas após o tratamento, reduzindo para semanas alternadas após observação clínica de resolução. Cada ecografia deve avaliar o BVP, biometria (a cada 2 semanas) e Doppler da artéria umbilical, ACM (PVS) e DV em ambos os fetos. Entretanto 8% de todos estes gêmeos, ambos receptores e doadores, terão estenose da artéria pulmonar aos 10 anos de idade (99) e 4% dos sobreviventes sofrem danos cerebrais antenatais (100) (nível de evidência: 3). Deve-se realizar avaliação detalhada do cérebro, coração e membros (pelo risco de amputação secundária à formação de trombo ou banda amniótica) durante estes exames de acompanhamento. Os problemas da função cardíaca e as lesões cerebrais pré-natais podem se tornar evidentes apenas no terceiro trimestre. Alguns centros de medicina fetal oferecem ressonância magnética (RNM) cerebral fetal na 30ª semana a todos os sobreviventes após o tratamento a laser, de modo a detectar anomalias encefálicas, tais como distúrbios de proliferação e de migração. No entanto, as evidências são limitadas para apoiar esta prática e, além disso, não se conhece a especificidade do diagnóstico e como ele se traduz em morbidade neurológica a longo prazo (101). Existe evidência limitada sobre o momento e via de parto ideal para gêmeos monocoriônicos previamente tratados para STFF, mas o consenso geral é que aquele deve ser de 34 semanas de gestação, após um curso de corticoesteróides (102). No entanto, também é razoável adotar uma estratégia semelhante à para

todos os gêmeos monócóricos, com o parto às 34 semanas de gestação para anormalidades persistentes e até 37 semanas nas que cursam com resolução completa. A via de parto ideal após tratamento a laser não foi determinada.

Gestações gemelares tratadas a laser para STFF devem ser consideradas como de alto risco para resultados adversos, mesmo se ocorrer normalização do líquido amniótico (nível de evidência: 2-). Nas gestações complicadas pela morte de um feto (pós-laser), avaliação cerebral por imagem deve ser considerada após 4-6 semanas e avaliação do desenvolvimento neurológico deve ocorrer na idade de 2-3 anos.

### **Risco de anormalidades cerebrais e atraso no desenvolvimento neurológico nas gestações gemelares com STFF**

Gestações gemelares monócóricas complicadas por STFF, OUF, RCFS ou TAPS apresentam maior risco de anormalidades cerebrais e deficiências no desenvolvimento neurológico. Nas gestações complicadas por STFF, anormalidades cerebrais foram relatadas em 5% daquelas submetidas à coagulação a laser, 14% após amniorredução seriada e 21% após a conduta expectante (nível de evidência: 2-). Ambos os doadores e os receptores estão em risco de desenvolver lesões isquêmicas ou hemorrágicas (104). Em uma idade média de 34 meses após o tratamento a laser para STFF 7% das crianças apresentaram anormalidades neurológicas maiores (106,107) (Nível de Evidência: 2-). O resultado do desenvolvimento neurológico aos 6 anos de idade foi semelhante ao observado na idade de 2 anos e 10 meses, com 9% das crianças diagnosticadas com atraso do desenvolvimento neurológico grave (108) (Nível de Evidência: 2-).

### **Rastreamento, diagnóstico e tratamento da sequência da anemia-policitemia em gêmeos (TAPS)**

- O diagnóstico pré-natal da TAPS é baseado na constatação de anormalidades discordantes ao Doppler da ACM (grau de recomendação: D).
- Há poucas evidências sobre o resultado e o manejo otimizado da TAPS; portanto, as opções de tratamento devem ser individualizadas e discutidas com os pais (BOA PRÁTICA CLÍNICA).

A compreensão da história natural e das implicações fetais e neonatais da TAPS nas gestações monócóricas ainda está em evolução. Além disso, o tratamento ideal, a frequência e o modo de vigilância ainda não foram padronizados. A incidência da ocorrência espontânea da TAPS em gêmeos MCDA é de até 5%. No entanto, pode complicar até 13% dos casos de STFF submetidas à ablação a laser (96). Acredita-se que a TAPS ocorra devido à presença de anastomoses arteriovenosas minúsculas (<1 mm), que permitem a lenta transfusão de sangue do doador ao receptor, culminando com concentrações de hemoglobina altamente discordantes ao nascimento (Nível de Evidência: 3). O diagnóstico pós-natal da TAPS é firmado com base na constatação de anemia crônica (incluindo reticulócitos) no doador e policitemia no receptor. Os critérios para o diagnóstico incluem uma diferença na concentração de hemoglobina entre os gêmeos maior que 8 g/dL e, pelo menos um entre a razão da contagem de reticulócitos maior que 1,7 ou pequenas anastomoses vasculares (<1 mm de diâmetro) na placenta (109,110). O diagnóstico pré-natal da TAPS é baseado na constatação de anormalidades discordantes do Doppler da ACM, incluindo PVS-ACM > 1,5 múltiplos da mediana (MoM) no doador, sugerindo anemia fetal, e PVS-ACM < 1,0 MoM no receptor, sugerindo policitemia. Achados ultrassonográficos adicionais na TAPS incluem diferenças na ecogenicidade e espessura placentária, com uma porção espessa e brilhante associada ao doador e outra fina e ecolucente associada ao receptor. O gêmeo policitêmico pode ter o fígado com uma aparência de "céu estrelado", devido à ecogenicidade diminuída do parênquima hepático e ao aumento do brilho das paredes das vênulas portais. As classificações de estadiamento pré-natal e pós-natal baseadas na gravidade são apresentadas na Tabela 2 (109,110) (nível de evidência: 3).

O resultado das gestações gemelares complicadas pela TAPS é variável. TAPS graves podem resultar no OUF ou de ambos os gêmeos. Na outra extremidade do espectro, TAPS leves ainda podem permitir o nascimento de dois recém-nascidos saudáveis (a despeito de haver uma diferença significativa no nível de hemoglobina entre ambos). Parece que as principais morbidades neonatais são a anemia (com necessidade de transfusão) e a policitemia (possivelmente requerendo transfusão de troca parcial) (111). No entanto, casos de danos cerebrais graves têm sido relatados em neonatos com TAPS (112). Evidências recentes sugerem que, nos gêmeos monocoriônicos complicados por TAPS, o risco de atraso do neurodesenvolvimento é aumentado (20%) (113). Portanto, a avaliação cerebral por imagem durante o terceiro trimestre e avaliação do desenvolvimento neurológico com a idade de 2 anos são recomendadas (nível de evidência: 3).

As opções do manejo dependem da idade gestacional no momento do diagnóstico, da escolha dos pais, da gravidade da doença e da viabilidade técnica para a terapia intrauterina. Portanto, a condução das gestações gemelares complicadas por TAPS deve ser individualizada. As opções mais comuns incluem o tratamento conservador, antecipação do parto, ablação por laser ou transfusão sanguínea intrauterina (TIU) para o gêmeo anêmico, TIU combinada para o gêmeo anêmico e transfusão de troca parcial para diluir o sangue do gêmeo policitemico. Para o rastreamento da TAPS, o PVS-ACM deve ser medido em ambos os fetos a partir de 20 semanas em diante e durante o acompanhamento dos casos tratados por STFF. A prevenção da TAPS pela modificação da técnica de ablação fetoscópica a laser continua a ser a melhor maneira de prevenir a morbidade (87.115) (nível de evidência: 3).

### **Sequência da perfusão arterial reversa gemelar (TRAP)**

- As chances de sobrevivência do gêmeo que bombeia o sangue são aumentadas através da utilização de técnicas minimamente invasivas (por exemplo, coagulação ou ligadura do cordão umbilical e fotocoagulação das anastomoses, bem como métodos intrafetais), de preferência, antes de 16 semanas de gestação (grau de recomendação: D).

A sequência TRAP é uma complicação rara da gestação gemelar monocoriônica (1% das gestações gemelares monocoriônicas e 1 em 35000 gestações totais). Caracteriza-se pela presença de uma massa TRAP ou feto acárdico perfundido por um gêmeo aparentemente normal (gêmeo-bomba) (Figura 5) (116). A perfusão ocorre de forma retrógrada através das anastomoses arterioarteriais, geralmente através de um sítio comum de inserção dos cordões (117). Este arranjo vascular característico predispõe a uma circulação hiperdinâmica e insuficiência cardíaca de alto débito progressiva no gêmeo-bomba (117). O risco de morte do gêmeo-bomba na sequência TRAP conduzida de forma conservadora é de até 30% na 18ª semana gestacional (118) (nível de evidência: 3).

Diferentes técnicas minimamente invasivas, tais como a coagulação do cordão umbilical, ligadura do cordão e fotocoagulação das anastomoses, assim como métodos intrafetais como ARF e terapia a laser intrafetal, são realizadas com o objetivo de prevenir o óbito (Figura 5) (119). A taxa de sobrevivência usando essas modalidades de tratamento é de aproximadamente 80%. Gestações com sequência TRAP geralmente são monitoradas de forma seriada, com o objetivo de realizar a terapia intrauterina se o comprometimento cardíaco ficar evidente no gêmeo-bomba ou se houver aumento da perfusão (incluindo a ocorrência de polidrâmio) e crescimento da massa TRAP (119). Portanto, estão indicadas a monitorização cuidadosa e o acompanhamento por ultrassonografia em um centro terciário de medicina fetal. Contudo, a monitorização com ultrassonografia e Doppler não previne a morte súbita. Quando o tratamento é necessário, parece ser preferível antes de 16 semanas de gestação (120). A taxa de parto pré-termo antes de 32 semanas de gestação é de aproximadamente 10% (120). Evidências recentes sugerem uma relação inversa entre a idade gestacional no tratamento e a idade gestacional ao nascimento. Portanto, a sobrevivência pode ser melhorada através de intervenção eletiva entre 12-14 semanas de gestação (121). No entanto, é importante reconhecer a natureza observacional desta evidência

e o pequeno tamanho da série de casos, que não permitem a avaliação das taxas de perda fetal em comparação com aquelas que ocorrem posteriormente à intervenção (nível de evidência: 3).

### **Gemelaridade monocoriônica monoamniótica (MCMA)**

- Enovelamento do cordão umbilical está quase sempre presente nos gêmeos MCMA e não parece contribuir para a sua morbidade e mortalidade (grau de recomendação: D).
- Nascimento por cesariana é recomendado entre 32-34 semanas (Grau de recomendação: D).

Gestações gemelares MCMA constituem aproximadamente 5% das gravidezes gemelares monocoriônicas (122). A taxa de perda perinatal relatada abaixo de 16 semanas de gestação atinge 50% (123) (nível de evidência: 3). A maioria das perdas é atribuível a anomalias fetais e abortamento espontâneo (123) (nível de evidência: 3). A condução destas gestações pode ser complexa e deve ser realizada em centros com experiência na área. A taxa de perda melhorou de 40% nos trabalhos mais antigos (124-126) para 10-15% em estudos recentes (Nível de Evidência: 2-). Em um estudo de coorte que incluiu 98 gestações gemelares MCMA, a taxa de mortalidade perinatal (de 20 semanas de gestação até 28 dias de idade) foi de 19% (128). No entanto, a taxa foi de 17% após a exclusão de fetos com anomalia letal. Após 32 semanas de gestação, apenas duas gestações evoluíram com mortalidade perinatal (4%). As incidências da STFF e lesão cerebral foram de 6% e 5%, respectivamente (128) (nível de evidência: 3). O momento recomendado para o parto varia de 32 a 36 semanas de gestação. Evidências recentes sugerem que as gestações gemelares MCMA apresentam maior risco de OUF em comparação com outros tipos de gravidezes de gêmeos e devem ser resolvidas por cesariana entre 32 e 34 semanas de gestação (nível de evidência: 3). Isto é baseado na constatação de que, após 32 semanas de gestação, o risco de OUF é maior na gravidez MCMA em curso em comparação com o risco de complicações neonatais não-respiratórias quando se procede ao nascimento (129). Assim, avaliação individualizada destas gestações deve informar o momento do parto.

É importante perceber que o entrelaçamento dos cordões umbilicais está presente em quase todos os gêmeos monoamnióticos avaliados sistematicamente pela ultrassonografia e Doppler colorido (130). Uma revisão sistemática incluindo um total de 114 gestações monoamnióticas (228 fetos) com enovelamento dos cordões concluiu que o entrelaçamento não contribui para a morbidade e mortalidade pré-natal na gravidez gemelar monoamniótica (127). Além disso, a presença de incisura na artéria umbilical sem outros sinais de deterioração fetal não é indicativa de resultado adverso perinatal (131) (Evidência: 2-).

Nas gestações gemelares MCMA submetidas à redução seletiva (por causa de anomalia discordante, sequência TRAP, STFF grave ou RCFS) a oclusão e a transecção do cordão umbilical são recomendadas para prevenir o óbito do outro gêmeo devido a acidentes funiculares (132-135). Os resultados perinatais são semelhantes aos dos gêmeos MCDA discordantes tratados com oclusão do cordão umbilical. No entanto, a taxa de ruptura prematura pré-termo das membranas é maior e a idade gestacional no parto é menor nas gravidezes MCMA do que nas MCDA (nível de evidência: 3).

### **Gêmeos conjugados**

A gemelidade imperfeita é muito rara, ocorrendo em cerca de 1 a cada 100000 gravidezes (1% das gestações gemelares monocoriônicas). Gêmeos conjugados são sempre gestações gemelares MCMA. O diagnóstico ultrassonográfico no primeiro trimestre é habitual atualmente (em visualizar aposição próxima e fixa dos corpos fetais, com a fusão das linhas da pele em algum ponto). Uma série recente de 14 casos de um único centro de referência relatou que, após o diagnóstico, 20% dos pais optaram pela interrupção e 10% dos fetos morreram no

útero. Entre aqueles que optaram por continuar a gravidez, a sobrevivência até a alta foi de apenas 25% e a maioria deles apresentou morbidade significativa (136).

A classificação dos gêmeos conjugados depende do local da união. Toracópago é a forma mais comum, na qual os gêmeos estão frente a frente e apresentam conexões entre o tórax e abdome, muitas vezes com compartilhamento dos fígados, corações e estruturas intestinais (136).

Nas gravidezes em curso, avaliação ecográfica detalhada por profissional experiente (com ou sem RNM) é importante a fim de detalhar ao máximo a anatomia cardiovascular (e dos outros sistemas) dos gêmeos antes do parto. Embora o parto vaginal de gêmeos unidos tenha sido relatado, há um risco significativo de parto obstruído, distocia e ruptura uterina, tornando o parto cesáreo eletivo consensual atualmente (137). Tais gravidezes devem ser avaliadas em um centro de medicina fetal de referência, com avaliação e aconselhamento multidisciplinar. O parto deve ocorrer em um centro com experiência na condução médica e cirúrgica pós-natal de tais casos. As taxas associadas de mortalidade pós-natal são altas e quase sempre há morbidade.

## **AUTORES DAS RECOMENDAÇÕES**

A. Khalil, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

M. Rodgers, Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK

A. Baschat, The Johns Hopkins Center for Fetal Therapy, Baltimore, MD, USA

A. Bhide, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

E. Gratacos, Fetal Medicine Units and Departments of Obstetrics, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain

K. Hecher, Department of Obstetrics and Fetal Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, UK

L. Lewi, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

K. H. Nicolaidis, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK

D. Oepkes, Division of Fetal Medicine, Department of Obstetrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, UK

K. Reed, Twin and Multiple Births Association (TAMBA) L. J. Salomon, Hopital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynaecology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

B. Thilaganathan, Fetal Medicine Unit, St George's Hospital, St George's University of London, London, UK

Y. Ville, Hospital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, Paris, France

## CITAÇÃO

Estas recomendações devem ser citadas como: 'Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, Kilby MD, Lewi L, Nicolaides KH, Oepkes D, Raine-Fenning N, Reed K, Salomon LJ, Sotiriadis A, Thilaganathan B, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 247-263.'

## Referências

1. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). Multiple Pregnancy. The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, September 2011.
2. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Mathews TJ. Births: final data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2009; 57: 1-102.
3. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1203-1207.
4. Joseph K, Liu S, Demissie K, Wen SW, Platt RW, Ananth CV, Dzakpasu S, Sauve R, Allen AC, Kramer MS; The Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. A parsimonious explanation for intersecting perinatal mortality curves: understanding the effect of plurality and of parity. *BMC Pregnancy Childbirth* 2003; 3: 3.
5. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman-Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008; 115: 58-67.
6. Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Prospective risk of late stillbirth in monochorionic twins: a regional cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 500-504.
7. Garne E, Andersen HJ. The impact of multiple pregnancies and malformations on perinatal mortality. *J Perinat Med* 2004; 32: 215-219.
8. Luke B, Brown MB. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989-1991, versus 1999-2001. *Pediatrics* 2006; 118: 2488-2497.
9. Chan A, Scott J, Nguyen A, Sage L. Pregnancy Outcome in South Australia 2007. Pregnancy Outcome Unit, SA Health: Adelaide, 2008.
10. Elliott JP. High-order multiple gestations. *Semin Perinatol* 2005; 29: 305-311.
11. Laws PJ, Hilder L. Australia's Mothers and Babies 2006. AIWH National Perinatal Statistics Unit: Sydney, 2008.
12. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329: 675-678.
13. Salomon LJ, Cavicchioni O, Bernard JP, Duyme M, Ville Y. Growth discrepancy in twins in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 512-516.
14. Dias T, Mahsud-Dornan S, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Bhide A. First-trimester ultrasound dating of twin pregnancy: are singleton charts reliable? *BJOG* 2010; 117: 979-984.

15. Chaudhuri K, Su LL, Wong PC, Chan YH, Choolani MA, Chia D, Biswas A. Determination of gestational age in twin pregnancy: Which fetal crown-rump length should be used? *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 761-765.
16. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, Klumper F, Oepkes D, Vandenbussche FP. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 804-808.
17. National Collaborating Center for Women's and Children's Health. Multiple Pregnancy: Evidence Update. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. NICE: Manchester, March 2013.
18. Dias T, Ladd S, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou A, Thilaganathan B. Systematic labelling of twin pregnancies on ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 130-133.
19. Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, Oepkes D, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by biweekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 659-664.
20. de Villiers SF, Slaghekke F, Middeldorp JM, Walther FJ, Oepkes D, Lopriore E. Placental characteristics in monochorionic twins with spontaneous versus post-laser twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta* 2013; 34: 456-459.
21. Sankaran S, Rozette C, Dean J, Kyle P, Spencer K. Screening in the presence of a vanished twin: nuchal translucency or combined screening test? *Prenat Diagn* 2011; 31: 600-601.
22. Prats P, Rodriguez I, Comas C, Puerto B. Systematic review of screening for trisomy 21 in twin pregnancies in first trimester combining nuchal translucency and biochemical markers: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1077-1083.
23. Agarwal K, Alfirovic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128-134.
24. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 330-353.
25. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-Top Guideline No. 8. RCOG Press: London, 2010.
26. Gallot D, Ve' le' mir L, Delabaere A, Accoceberry M, Niro J, Vendittelli F, Laurichesse-Delmas H, Jacquetin B, Le' mery D. Which invasive diagnostic procedure should we use for twin pregnancies: chorionic villous sampling or amniocentesis? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009; 38: S39-44.
27. Hui L. Non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy: charting the course from clinical validity to clinical utility. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 2-6.
28. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 249-266.
29. Evans MI, Goldberg JD, Horenstein J, Wapner RJ, Ayoub MA, Stone J, Lipitz S, Achiron R, Holzgreve W, Brambati B, Johnson A, Johnson MP, Shalhoub A, Berkowitz RL. Selective termination for structural, chromosomal, and mendelian anomalies: international experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 893-897.
30. Machin G. Non-identical monozygotic twins, intermediate twin types, zygosity testing, and the non-random nature of monozygotic twinning: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151C: 110-127.

31. Lewi L, Blickstein I, Van Schoubroeck D, Gloning KP, Casteels M, Brandenburg H, Fryns JP, Deprest J. Diagnosis and management of heterokaryotypic monozygotic twins. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 272-275.
32. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, Perapoch J, Deprest J. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monozygotic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 782-789.
33. Fratelli N, Prefumo F, Fichera A, Valcamonica A, Marella D, Frusca T. Nuchal translucency thickness and crown rump length discordance for the prediction of outcome in monozygotic diamniotic pregnancies. *Early Hum Dev* 2011; 87: 27-30.
34. Memmo A, Dias T, Mahsud-Dornan S, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Prediction of selective fetal growth restriction and twin-to-twin transfusion syndrome in monozygotic twins. *BJOG* 2012; 119: 417-421.
35. Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 860-865.
36. Linskens IH, de Mooij YM, Twisk JW, Kist WJ, Oepkes D, van Vugt JM. Discordance in nuchal translucency measurements in monozygotic diamniotic twins as predictor of twin-to-twin transfusion syndrome. *Twin Res Hum Genet* 2009; 12: 605-610.
37. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527-532.
38. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 621-626.
39. D'Antonio F, Khalil A, Pagani G, Papageorgiou AT, Bhide A, Thilaganathan B. Crown-rump length discordance and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 138-146.
40. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, Berman S, Chasen ST. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1437-1440.
41. D'Antonio F, Khalil A, Mantovani E, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative. Embryonic growth discordance and early fetal loss: the STORK multiple pregnancy cohort and systematic review. *Hum Reprod* 2013; 28: 2621-2627.
42. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, Lau TK, Papageorgiou AT, Raine-Fenning NJ, Stirnemann J, Suresh S, Tabor A, Timor-Tritsch IE, Toi A, Yeo G. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102-113.
43. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, Kalache K, Leung KY, Malinge G, Munoz H, Prefumo F, Toi A, Lee W; ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116-126.
44. Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 362: 735-743.
45. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Done' E, Boes AS, Hecher K, Gratacos E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monozygotic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514.e1-8.

46. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 506-510.
47. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, DeVore GR, Hecher K, Lee W, Munoz H, Paladini D, Tutschek B, Yagel S. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348-359.
48. Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 123-129.
49. Roman A, Papanna R, Johnson A, Hassan SS, Moldenhauer J, Molina S, Moise KJ Jr. Selective reduction in complicated monochorionic pregnancies: radiofrequency ablation vs bipolar cord coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 37-41.
50. Bebbington MW, Danzer E, Moldenhauer J, Khalek N, Johnson MP. Radiofrequency ablation vs bipolar umbilical cord coagulation in the management of complicated monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 319-324.
51. 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; 41: 653-658.
52. Griffiths PD, Sharrack S, Chan KL, Bamfo J, Williams F, Kilby MD. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by in utero MR imaging. *Prenat Diagn* 2015; 35: 583-591.
53. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 583-595.
54. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 128.e1-12.
55. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e1-19.
56. Crowther CA. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD000110.
57. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD004733.
58. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034-2040.
59. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD009166.
60. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7: CD000110.

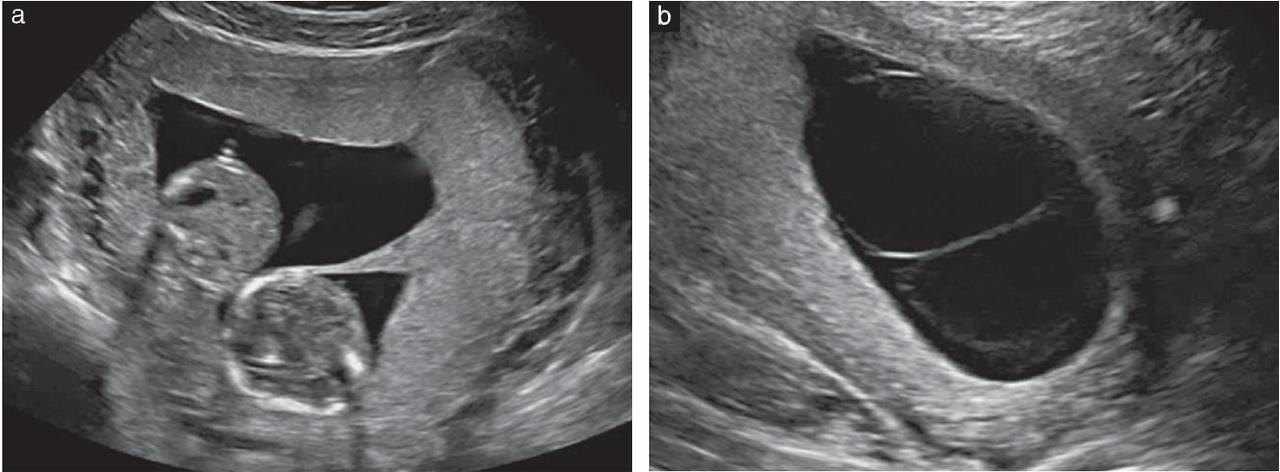
61. Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Crispi F, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic twins: pathophysiology, diagnostic approach and management dilemmas. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 342-348.
62. Sueters M, Oepkes D. Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence. *Best practice and research. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 215-226.
63. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869-883.
64. Breathnach F, McAuliffe F, Geary M, Daly S, Higgins J, Dornan J, Morrison JJ, Burke G, Higgins S, Dicker P, Manning F, Mahony R, Malone FD; Perinatal Ireland Research Consortium. Definition of inter-twin birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 94-103.
65. D'Antonio F, Khalil A, Morlando M, Thilaganathan B. Accuracy of predicting fetal loss in twin pregnancies using gestational age-dependent weight discordance cut-offs: analysis of the STORK multiple pregnancy cohort. *Fetal Diagn Ther* 2015; 38: 22-28.
66. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Donec E, Cannie M, Gratacós E, Diemert A, Hecher K, Lewi P, Deprest J. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 511.e1-7.
67. Khalil A, D'Antonio F, Dias T, Cooper D, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Ultrasound estimation of birth weight in twin pregnancy: comparison of biometry algorithms in the STORK multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 210-220.
68. Stirrup OT, Khalil A, D'Antonio F, Thilaganathan B, on behalf of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Fetal growth reference ranges in twin pregnancy: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 301-307.
69. D'Antonio F, Khalil A, Dias T, Thilaganathan B; Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Weight discordance and perinatal mortality in twins: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 643-648.
70. Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 28-34.
71. Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 159-163.
72. Chalouhi GE, Marangoni MA, Quibel T, Deloison B, Benzina N, Essaoui M, Al Ibrahim A, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Active management of selective intrauterine growth restriction with abnormal Doppler in monochorionic diamniotic twin pregnancies diagnosed in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2013; 33: 109-115.
73. 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; 34: 205-213.

74. 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 Res Hum Genet* 2012; 15: 541-546.
75. Ong SSC, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 992-998.
76. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 928-940.
77. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: Pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 249-263.
78. Senat MV, Couderc S, Bernard J, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1320-1324.
79. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 800-803.
80. Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 360-363.
81. Nakata M, Sumie M, Murata S, Miwa I, Kusaka E, Sugino N. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22: 7-9.
82. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550-555.
83. Quintero RAM, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermu' dez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333-1340.
84. Roberts D, Gates S, Kilby M, Neilson JP. Interventions for twin-twin transfusion syndrome: a Cochrane review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 701-711.
85. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD002073.
86. Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 234.e1-8.
87. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, Klumper FJ, DeKoninck P, Devlieger R, Kilby MD, Rustico MA, Deprest J, Favre R, Oepkes D. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 2144-2151.
88. Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, Gamache S. Early inter-twin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004; 110: 3043-3048.
89. Michelfelder E, Gottliebson W, Border W, Kinsel M, Polzin W, Livingston J, Khoury P, Crombleholme T. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 3: 965-971.

90. Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome: time to forget the Quintero staging system? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 924-927.
91. Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzer T, Hackelöcher BJ, Hecher K. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 48-52.
92. Van Mieghem T, Eixarch E, Gucciardo L, Done E, Gonzales I, Van Schoubroeck D, Lewi L, Gratacos E, Deprest J. Outcome prediction in monochorionic diamniotic twin pregnancies with moderately discordant amniotic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 15-21.
93. Baud D, Windrim R, Keunen J, Kelly EN, Shah P, van Mieghem T, Seaward PG, Ryan G. Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 197.e1-7.
94. Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP, Oepkes D. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 2007; 114: 694-698.
95. Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature. *Am J Perinatol* 2013; 30: 5-10.
96. Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 796-803.
97. Assaf SA, Korst LM, Chmait RH. Normalization of amniotic fluid levels after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1431-1436.
98. Van Mieghem T, Lewi L, Gucciardo L, Dekoninck P, Van Schoubroeck D, Devlieger R, Deprest J. The fetal heart in twin-to-twin transfusion syndrome. *Int J Pediatr* 2010; Article ID 379792, DOI: 10.1155/2010/379792.
99. Herberg U, Bolay J, Graeve P, Hecher K, Bartmann P, Breuer J. Inter-twin cardiac status at 10-year follow-up after intrauterine laser coagulation therapy of severe twin-twin transfusion syndrome: comparison of donor, recipient and normal values. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F380-385.
100. Spruijt M, Steggerda S, Rath M, van Zwet E, Oepkes D, Walther F, Lopriore E. Cerebral injury in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 15-20.
101. Weisz B, Hoffmann C, Ben-Baruch S, Yinon Y, Gindes L, Katorza E, Shrim A, Bar Yosef O, Schiff E, Lipitz S. Early detection by diffusion-weighted sequence magnetic resonance imaging of severe brain lesions after fetoscopic laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 44-49.
102. Stirnemann JJ, Quibel T, Essaoui M, Salomon LJ, Bussieres L, Ville Y. Timing of delivery following selective laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 127.e1-6.
103. Hoffmann C, Weisz B, Yinon Y, Hogen L, Gindes L, Shrim A, Sivan E, Schiff E, Lipitz S. Diffusion MRI findings in monochorionic twin pregnancies after intrauterine fetal death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 212-216.
104. Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 589-597.
105. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 928-940.

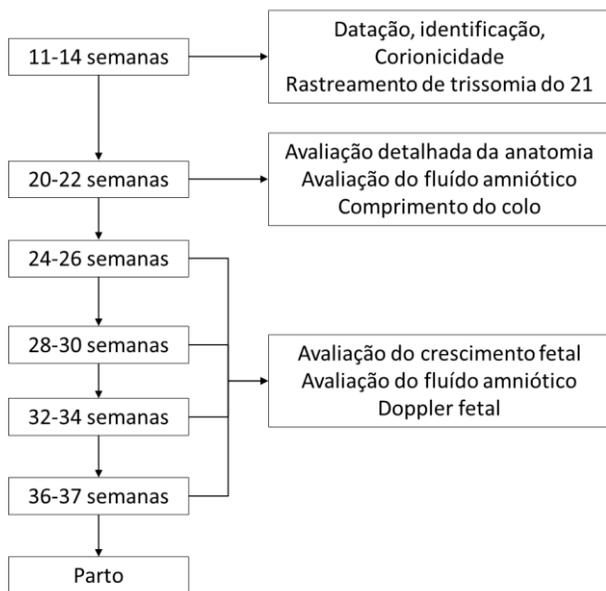
106. Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 876-880.
107. Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackeloer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 303-308.
108. Graeve P, Banek C, Stegmann-Woessner G, Maschke C, Hecher K, Bartmann P. Neurodevelopmental outcome at 6 years of age after intrauterine laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Acta Paediatr* 2012; 101: 1200-1205.
109. Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 181-190.
110. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn* 2010; 30: 251-255.
111. Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 54.e1-5.
112. Lopriore E, Slaghekke F, Kersbergen KJ, de Vries LS, Drogtróp AP, Middeldorp JM, Oepkes D, Benders MJ. Severe cerebral injury in a recipient with twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 702-706.
113. Slaghekke F, van Klink JM, Koopman HM, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Neurodevelopmental outcome in twin anemia-polycythemia sequence after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 316-321.
114. Genova L, Slaghekke F, Klumper FJ, Middeldorp JM, Steggerda SJ, Oepkes D, Lopriore E. Management of twin anemia-polycythemia sequence using intrauterine blood transfusion for the donor and partial exchange transfusion for the recipient. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34: 121-126.
115. Dhillon RK, Hillman SC, Pounds R, Morris RK, Kilby MD. Comparison of Solomon technique against selective laser ablation for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 526-533.
116. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 907-912.
117. Wong AE, Sepulveda W. Acardiac anomaly: current issues in prenatal assessment and treatment. *Prenat Diagn* 2005; 25: 796-806.
118. Lewi L, Valencia C, Gonzalez E, Deprest J, Nicolaides KH. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 213.e1-4.
119. Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409-419.
120. Pagani G, D'Antonio F, Khalil A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 6-14.

121. Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, Kosinski P, Nicolaides KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35: 267-279.
122. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. 1. *N Engl J Med* 1973; 288: 1276-1284.
123. Prefumo F, Fichera A, Pagani G, Marella D, Valcamonico A, Frusca T. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2015; 35: 274-280.
124. Raphael SI. Monoamniotic twin pregnancy. A review of the literature and a report of 5 new cases. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 81: 323-330.
125. Wensinger JA, Daly RF. Monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1254-1256.
126. Timmons JD, Dealvarez RR. Monoamniotic twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 86: 875-881.
127. Rossi AC, Prefumo F. Impact of cord entanglement on perinatal outcome of monoamniotic twins: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 131-135.
128. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, Eggink AJ, Sollie KM, Mol BW, Duvekot HJ, Willekes C, Go AT, Koopman-Esseboom C, Vandenbussche FP, Visser GH. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 353-360.
129. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, Vial Y, Shah PS, Ranzini AC, Mason L, Raio L, Lachat R, Barrett J, Khorsand V, Windrim R, Ryan G. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 498-506.
130. Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A, Papageorghiou AT, Thilaganathan B. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 201-204.
131. Auriolles-Garibay A, Hernandez-Andrade E, Romero R, Garcia M, Qureshi F, Jacques SM, Ahn H, Yeo L, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Presence of an umbilical artery notch in monochorionic/monoamniotic twins. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 305-311.
132. Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E, Kanhai HH, Vandenbussche FP. Selective feticide in monoamniotic twin pregnancies by umbilical cord occlusion and transection. *Fetal Diagn Ther* 2008; 23: 121-125.
133. Quintero RA, Romero R, Reich H, Goncalves L, Johnson MP, Carreno C, Evans MI. In-utero percutaneous umbilical cord ligation in the management of complicated monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 16-22.
134. Valsky DV, Martinez-Serrano MJ, Sanz M, Eixarch E, Acosta ER, Martinez JM, Puerto B, Gratacos E. Cord occlusion followed by laser cord transection in monochorionic monoamniotic discordant twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 684-688.
135. Peeters SH, Devlieger R, Middeldorp JM, DeKoninck P, Deprest J, Lopriore E, Lewi L, Klumper FJ, Kontopoulos E, Quintero R, Oepkes D. Fetal surgery in complicated monoamniotic pregnancies: case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn* 2014; 34: 586-591.
136. Baken L, Rousian M, Kompanje EJ, Koning AH, van der Spek PJ, Steegers EA, Exalto N. Diagnostic techniques and criteria for first-trimester conjoined twin documentation: a review of the literature illustrated by three recent cases. *Obstet Gynecol Surv* 2013; 68: 743-752.
137. Agarwal U, Dahiya P, Khosla A. Vaginal birth of conjoined thoracopagus: a rare event. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 269: 66-67.



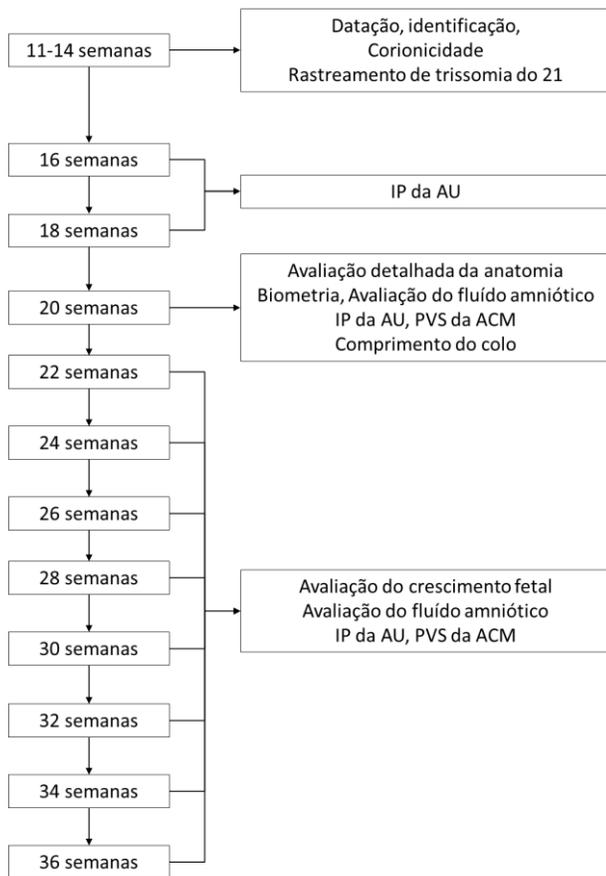
**Figura 1** imagens ultrassonográficas no primeiro trimestre de: (a) uma gestação gemelar dicoriônica diamniótica, em que os gêmeos são separados por uma espessa camada de membranas coriônicas fundidas; (B) uma gestação gemelar monocoriônica diamniótica, em que os gêmeos são separados por apenas duas finas membranas amnióticas.

Gestação gemelar dicoriônica

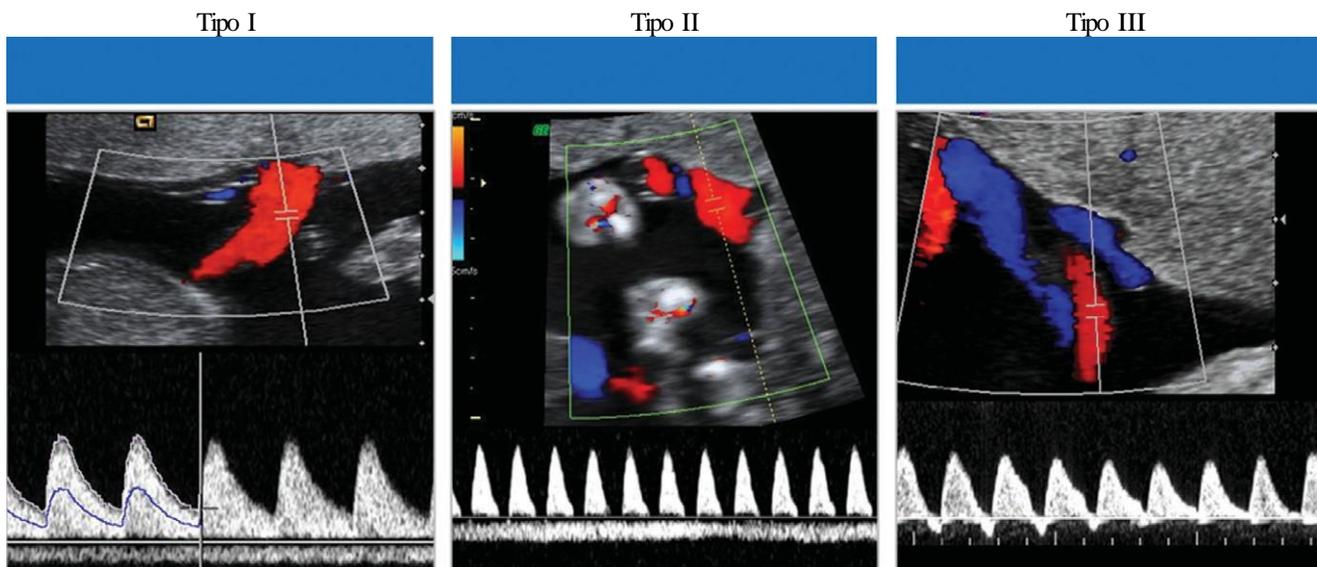


**Figura 2** Monitorização por ultrassonografia na gravidez gemelar dicoriônica não complicada.

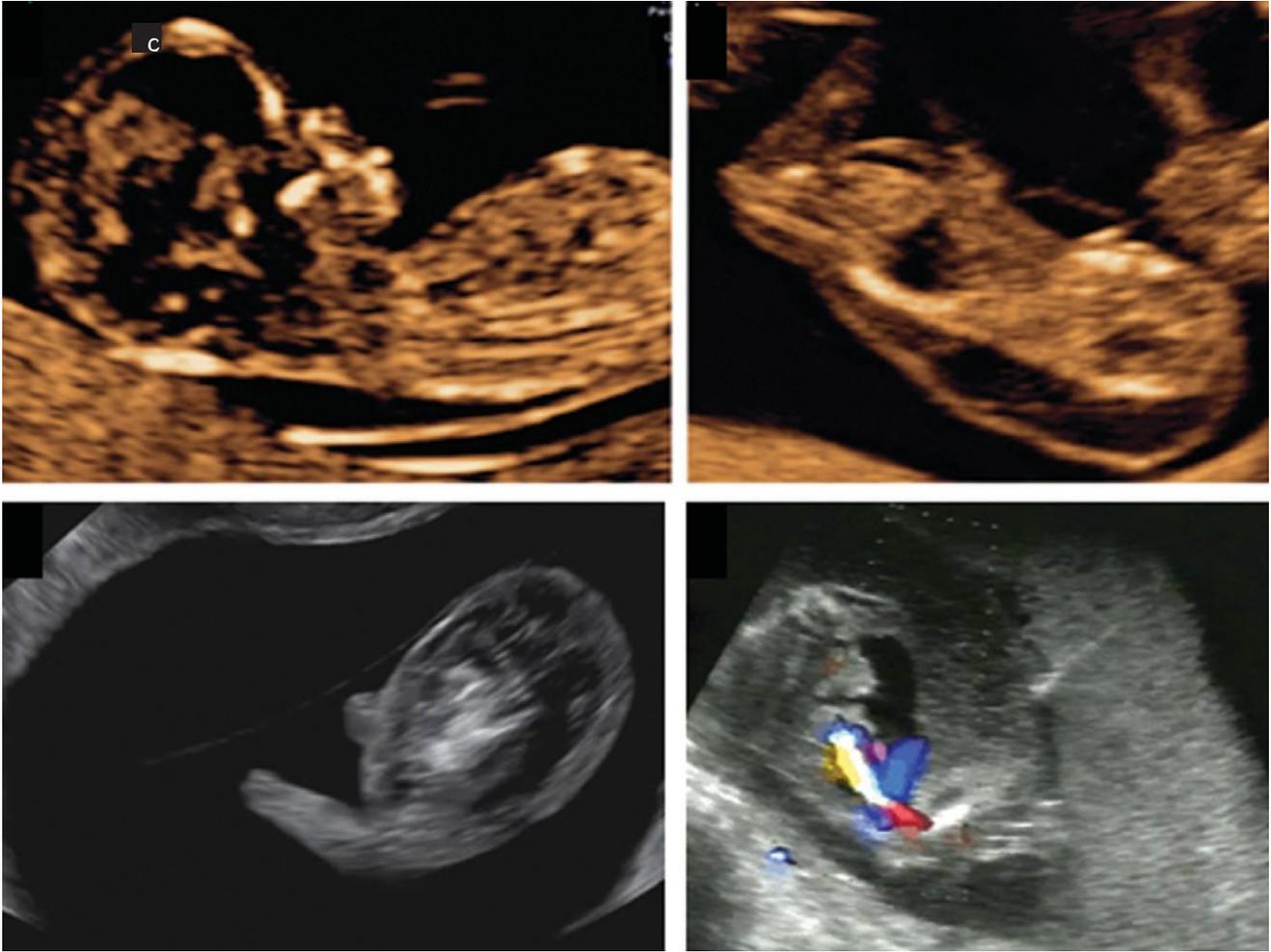
Gestação gemelar monocoriônica



**Figura 2** Monitorização por ultrassonografia na gravidez gemelar monocoriônica não complicada. IP = índice de pulsatilidade; AU = artéria umbilical; PVS = pico de velocidade sistólica; ACM = artéria cerebral média.



**Figura 4** Classificação de restrição de crescimento fetal seletivo nas gestações gemelares monocoriônicas. No tipo I, O Doppler da artéria umbilical apresenta velocidade diastólica final positiva, enquanto no tipo II há velocidade diastólica final ausente ou reversa (VDFAR). No tipo III há um padrão cíclico/intermitente de VDFAR.



**Figura 5** (a) Imagem ultrassonográfica sagittal mediana do gêmeo bomba em uma gestação afetada pela seqüência da perfusão arterial reversa gemelar (TRAP). (b,c) Imagens sagitais da massa TRAP. (d) Tratamento intrafetal utilizando laser como uma forma de interromper o fluxo sanguíneo no interior da massa TRAP. A agulha é posicionada sob visualização ultrassonográfica no interior da massa TRAP, próxima à inserção do cordão umbilical.

**Tabela 1** Sistema de estadiamento de Quintero

<b>Estágio</b>	<b>Classificação</b>
I	Sequencia de polidrâmnio-oligodrâmnio; Maior bolsão vertical > 8 cm no gêmeo receptor e < 2 cm no gêmeo doador
II	Não identificação da bexiga do gêmeo doador ao exame
III	Diástole zero ou reversa da artéria umbilical; Onda a reversa do ducto venoso; fluxo venoso pulsátil da artéria umbilical em qualquer dos gêmeos
IV	Hidropsia de um ou ambos os gêmeos
V	Morte de um ou ambos os gêmeos

**Tabela 2** Estadiamento pré-natal e pós-natal da sequência anemia-policitemia (TAPS)<sup>109,110</sup>

<b>Estágio</b>	<b>Antenatal</b>	<b>Pós natal; diferença na hemoglobina</b>
<b>1</b>	PVS-ACM > 1.5 MoM no doador e < 1.0 MoM no receptor sem outros sinais de comprometimento fetal	> 8,0 g/dL
<b>2</b>	PVS-ACM > 1.7 MoM no doador e < 0.8 MoM no receptor sem outros sinais de comprometimento fetal	> 11,0 g/dL
<b>3</b>	Estágio 1 ou 2 e comprometimento cardíaco do doador (diástole zero ou reverso da AU, VU com fluxo pulsátil, onda a reversa do DV)	> 14,0 g/dL
<b>4</b>	Hidropsia do gêmeo doador	> 17,0 g/dL
<b>5</b>	Morte de um ou ambos os fetos precedida por TAPS	> 20,0 g/dL

PVS = pico de velocidade sistólica; ACM = artéria cerebral média; MoM = múltiplos da mediana; AU = artéria umbilical; VU = veia umbilical; DV = ducto venoso.

## **ANEXO 1** Graus de recomendações e níveis de evidência utilizados nas diretrizes

### **Classificação dos níveis de evidência**

1 ++: Metanálises de alta qualidade, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados ou ensaios clínicos randomizados controlados com muito baixo risco de viés;

1+: Metanálises bem conduzidas, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados ou ensaios controlados randomizados com baixo risco de viés;

1-: Metanálises, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados ou ensaios clínicos controlados com alto risco de viés;

2 ++: Revisões sistemáticas de alta qualidade de estudos de caso-controle ou coorte, ou estudos caso-controle ou de coorte de alta qualidade e com risco muito baixo de confusão, viés e alta probabilidade de relação causal

2+: Estudos de caso-controle ou coorte bem conduzidos com baixo risco de confusão, viés e probabilidade moderada de relação causal

2-: Estudos de caso-controle ou coorte com alto risco de confusão, viés e risco significativo de que a relação não é causal;

3: Estudos não-analítico estudos, por exemplo, relatos de casos, séries de casos;

4: A opinião de especialistas.

### **Graus de recomendações**

A: Pelo menos uma meta-análise, revisão sistemática ou estudo randomizado controlado classificado como 1 ++ e aplicável diretamente para a população-alvo; ou revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados ou um corpo de evidências que consiste principalmente de estudos classificados como 1+ aplicável diretamente para a população-alvo e consistência global dos resultados;

B: Corpo de evidências incluindo estudos classificados como 2 ++ aplicável diretamente para a população-alvo e consistência global dos resultados; ou evidências extrapoladas de estudos classificados como 1 ++ ou 1+

C: Corpo de evidências incluindo estudos classificados como 2+ aplicável diretamente para a população-alvo e consistência global dos resultados; ou evidência extrapoladas a partir de estudos de avaliação como 2 ++

D: Evidências de nível 3 ou 4; ou evidência extrapolada a partir de estudos classificados como 2+

Boa prática clínica: A prática recomendada com base na experiência clínica do grupo de desenvolvimento de diretrizes