



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Gravidez Trigemelar

Ana Rita Vergueira Magalhães

Julho 2020



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Gravidez Trigemelar

Ana Rita Vergueira Magalhães

Orientado por:

Dra. Mónica Centeno

Julho 2020

Resumo

Num contexto histórico, a frequência de gestações trigemelares atingiu o seu auge nos finais do século XX e diminuiu significativamente a partir de então, registando-se atualmente uma frequência de 0,2 por 1000 grávidas. Atualmente, os grandes fatores etiológicos que estão na origem da trigemelaridade são o adiamento da maternidade e o recurso a técnicas de procriação medicamente assistida.

De entre as possíveis complicações obstétricas, é de salientar a prematuridade, como a principal, seguida da pré-eclâmpsia, anemia, e diabetes gestacional. Do conjunto de possíveis complicações fetais, destacam-se as malformações, o compromisso do crescimento e a morte fetais. Pode ainda falar-se de riscos intrínsecos à monocorionicidade, tais como a Síndrome de Transfusão Feto Fetal, *Twin Anemia Polycythemia Syndrome*, ou *Twin Reversed Arterial Perfusion*; e outros exclusivos da monoamnionidade, como o enrolamento dos cordões umbilicais.

Atendendo à multiplicidade de variáveis que acompanham a progressão e desfecho destas gestações de risco, é pertinente que a sua abordagem seja individualizada e intensiva com promoção da prevenção e terapêutica precoces, de modo a otimizar o prognóstico da grávida e de cada um dos fetos.

Palavras-Chave: *Gestação trigemelar/tripla/múltipla, Procriação Medicamente Assistida, Idade Materna, Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, Sequência Anemia Policitemia, Sequência Twin Reversed Arterial Perfusion, Monoamniótica*

Abstract

In a historical context, the rate of triplet gestations attained its peak in the late XX century and has significantly decreased since then, with a current frequency of 0,2 per 1000 pregnant women. These days, the major etiological factors in the origin of triplet gestations are the maternity postponement, and widespread use of Assisted Reproductive Technology.

Amongst the possible obstetric complications, preterm labor is by far the most common, followed by preeclampsia, anemia and gestational diabetes. On the set of possible fetal complications, it is to highlight the fetal malformations, the impairment of fetal growth and fetal death. There are also risks concerned with monochorionicity such as *Twin-twin Transfusion Syndrome*, *Twin Anemia Polycythemia Syndrome*, or *Twin Reversed Arterial Perfusion*; and some other exclusive of monoamnionicity, such as the cord entanglement.

Considering the multiplicity of variables that are involved in the progression and outcome of these complicated gestations, it is of value that their approach is individualized and intensive, to prevent and/or treat in the optimal time, to optimize the prognosis of the mother and the fetuses.

Key Words: *Triplet/multiple gestation, Assisted Reproductive Technology, Maternal age, Twin-Twin Transfusion Syndrome, Anemia-Polycythemia Sequence, Twin Reversed Arterial Perfusion, Monoamniotic*

Índice

Resumo	4
Lista de acrónimos	6
Introdução	7
Epidemiologia.....	8
Fatores de risco	9
Classificação e diagnóstico.....	11
Complicações da gestação trigemelar.....	12
Abordagem e seguimento das gestações trigemelares.....	20
Casuística do hospital de santa maria	22
Conclusão.....	25
Agradecimentos	26
Bibliografia	28

Lista de Acrónimos

CTG: Cardiotocografia

CRH: *Corticotropin releasing hormone*

DG: Diabetes gestacional

EUA: Estados Unidos da América

HIG: Hipertensão induzida pela gravidez

HSM: Hospital de Santa Maria

ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva

IG: Idade Gestacional

IMC: Índice de massa corporal

IP-ACM: índice de pulsatilidade da Artéria Cerebral Média

IP-AU: Índice de pulsatilidade da artéria umbilical

FIV: Fertilização *in vitro*

FSH: *Follicle-stimulating hormone*

LH: *Luteinizing hormone*

PA: Pressão arterial

PMA: Procriação medicamente assistida

PPT: Parto pré-termo

PTGO: Prova de tolerância à glicose oral

RCF: Restrição de crescimento fetal

RPM: Rotura prematura de membranas

RPMPT: Rotura prematura de membranas pré-termo

STFF: Síndrome de transfusão feto-fetal

TAPS: *Twin anemia polycythemia sequence*

TP: Trabalho de Parto

TRAP: *Twin reversed atrial perfusion*

UCIP: Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos

Introdução

As gestações múltiplas traduzem, simultaneamente, o sucesso e o fracasso da Medicina. *Sucesso* porque a sua ocorrência está intrinsecamente relacionada com marcos de inegável importância no âmbito da saúde da mulher, de que é exemplo o desenvolvimento da procriação medicamente assistida. *Fracasso* porque, atendendo aos riscos materno-fetais que acarreta, a trigemelaridade é também vista pela ciência como uma forma de iatrogenia, quando surge como resultado da PMA. A possibilidade de ocorrência de uma vasta miríade de complicações impõe ao Obstetra uma atitude intensiva nas áreas da prevenção e da abordagem precoce.

É, por isso, necessária uma revisão da literatura atual, que permita não apenas a agregação de informação dispersa sobre todos os aspetos de interesse clínico que às gravidezes triplas diz respeito, como também permita o destaque dos aspetos em que mais investigação é necessária, para interesse científico e clínico, e para o exercício de uma medicina moderna e individualizada.

Epidemiologia

A frequência das gestações trigemelares tem sofrido, ao longo do tempo, oscilações significativas a nível global, às quais parecem corresponder marcos e tendências importantes na área da ginecologia/obstetrícia, como são a disseminação da utilização da pílula contraceptiva e o recurso a técnicas de Procriação Medicamente Assistida.

Atualmente a frequência com que ocorrem gestações múltiplas é francamente superior ao que se registava no período pré-FIV - nos Estados Unidos, em 2017, as gestações múltiplas ocorriam com uma frequência de 101.6 por 100.000 nascimentos, ao passo que, em 1977, a sua taxa era de apenas 32.3 por 100.000 nascimentos^{1, 2}.

Não obstante este claro incremento, a análise da variação desta taxa ao longo do tempo permite aferir dois grandes padrões de crescimento:

- ✓ Até 1998, assistiu-se a um impressionante aumento no número de gestações triplas, tendo-se registado, nesse ano, o valor máximo de 193.5 por 100.000 nascimentos³. Efetivamente, entre os anos 70 e 1998, as taxas de gestações trigemelares aumentaram mais de 300% em países europeus, e quase 700% nos Estados Unidos⁴, o que poderá ser atribuído à difusão da utilização da pílula contraceptiva, e conseqüente aumento da idade média materna aquando da primeira gravidez, o que condiciona um aumento do risco de gravidezes múltiplas. A facilitação de acesso a técnicas de PMA (e implantação intrauterina de três ou mais embriões) a partir de 1985 foi o grande cofator e impulsionador do crescimento destas taxas.
- ✓ Após este pico, verificou-se uma tendência de redução destes valores, de modo que em 2018 a frequência de gestações múltiplas era já de 93.0 por 100.000 nascimentos, uma diminuição de 52% em relação ao registado em 1998³. Esta mais recente tendência de diminuição parece ser conseqüência da implementação de normas decretando a transferência de 2 embriões em vez de 3 após estimulação ovárica/FIV.

Atualmente, no panorama nacional e europeu, a frequência de gestações triplas parece localizar-se nos 20 por 100.000 nascimentos².

Fatores de Risco

Idade Materna

Após a Segunda Guerra Mundial, a idade materna na altura do parto diminuiu substancialmente, resultando numa diminuição na taxa de nascimentos de gémeos e trigémios. Ainda no século XX, outras inovações como a pílula contraceptiva e o desenvolvimento de técnicas de PMA vieram reverter a tendência anterior, facilitando a gravidez em idades maternas mais avançadas, e contribuindo significativamente para o aumento da frequência de gestações múltiplas. Dados americanos revelam que foi atingido em 2018 o novo máximo de idade materna na primeira gravidez – 26,8 anos³, produto do que tem vindo a ser uma tendência sempre crescente.

Biologicamente, isto é explicado pelo fato de, com o aumento da idade da mulher⁵, aumentarem também os níveis de FSH e, com isso, probabilidade de desenvolvimento e maturação de mais do que um folículo até à ovulação, por cada ciclo menstrual⁶.

Iatrogenia/Técnicas de PMA

Pela análise epidemiológica das gestações trigemelares ao longo do tempo, conclui-se que existe íntima relação entre o aparecimento e adaptações das técnicas de PMA com oscilações significativas nas taxas de gravidezes múltiplas. É, ainda hoje, notável, a diferença da frequência com que ocorrem gestações triplas comparativamente com períodos prévios à utilização destas técnicas de apoio à fertilidade. Em 2011, a taxa de gestações múltiplas situava-se nos 137 por 100.000 nascimentos, sendo que 77% das mesmas foram atribuídas a técnicas de PMA⁷.

Biologicamente, é intuitivo pensar que a estimulação ovárica isoladamente ou a transferência intrauterina de mais do que dois embriões (pós FIV) aumentam muito significativamente a probabilidade de haver gestação simultânea de múltiplos embriões.

Efetivamente, a idade materna avançada e o recurso a técnicas de PMA constituem fatores de risco independentes para a ocorrência de uma gestação múltipla, mas têm também um efeito cumulativo. É de realçar, portanto, que, apesar de o aumento da idade materna ter sido responsável por aumento impressionante de 25-30% nas taxas de gravidezes múltiplas, a estimulação ovárica isoladamente (sem FIV) terá tido uma contribuição ainda mais notória de 40% para o aumento da frequência de gravidezes de elevada ordem na década de 90⁵.

Outros fatores biológicos relacionados

Há um conjunto de fatores de ordem biológica, genética e geográfica que poderão exercer alguma influência na variação da frequência do nascimento de trigêmeos no tempo e no espaço, mas cuja relação com a ocorrência de gestação múltipla não é ainda inteiramente compreendida. Exemplo disto é haver, aparentemente, uma maior incidência de gravidez múltipla no seio das populações africanas do que nas caucasianas, sendo os asiáticos os que têm menores taxas de gemelaridade. Destaca-se ainda o papel da genética e história familiar e ainda o índice obstétrico, sendo a multiparidade fator propiciador de gravidez múltipla, atendendo aos valores mais altos de FSH circulante⁵.

Classificação e Diagnóstico

Entende-se por gestação trigemelar aquela em que, independentemente do número de fetos nascidos, existe desenvolvimento simultâneo três embriões.

Uma gestação monozigótica decorre da existência de um só óvulo fecundado, que, posteriormente, se dividiu em três unidades embrionárias que contêm o mesmo material genético.

A dizigotia corresponde à fecundação de dois oócitos libertados no mesmo ciclo menstrual, por dois espermatozoides distintos. Assim, como os gâmetas que deram origem a cada embrião transportam património genético distinto, os embriões serão geneticamente diferentes.

A trizigotia define-se como a gestação de três embriões geneticamente distintos, originados pela união de três espermatozoides com três ovócitos, num contexto de super-ovulação (possivelmente em contexto de concentrações mais elevadas de FSH em circulação⁸) ou após PMA. Recentemente tem-se assistido a um aumento marcado dos trizigóticos, o que provavelmente reflete a iatrogenia da implantação uterina de múltiplos embriões.

Enquanto a zigotia reflete o número de oócitos fecundados, a placentação assinala o momento em que ocorreu a separação do embrioblasto em duas unidades embrionárias distintas: antes da formação do córion, que ocorre pelo 3º dia, nas gestações dicoriónicas; após o 3º dia e antes da formação do saco amniótico (8º dias) nas monocoriónicas diamnióticas; entre o 8º e o 13º dias, nas gestações monocoriónicas monoamnióticas. A divisão após o 13º dia resulta em separação incompleta do tecido embrionário originando gémeos siameses.

Atualmente, o diagnóstico definitivo de zigotia é feito através da análise de minissatélites de DNA, que são múltiplas sequências repetitivas de 10 a 15 pares de bases, e que serão exatamente iguais entre os gémeos monozigóticos, e apenas semelhantes entre os gémeos dizigóticos ou trizigóticos⁹.

A placentação é aferida ecograficamente e confirmada histologicamente.

Complicações da Gestação Trigemelar

A gravidez trigemelar partilha os riscos associados à gestação bigemelar bicoriônica, nomeadamente o de Parto Pré-Termo, Diabetes Gestacional, Hipertensão Induzida pela Gravidez, Alteração do Crescimento Fetal e *Vanishing Twin*.

Caso haja partilha de placenta por dois ou pelos três fetos, acrescem os riscos associados à monocorionicidade, como a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, a Restrição de Crescimento Fetal, a Síndrome Anemia-Policitémia e a Síndrome de gémeo acárdico.

Complicações Gerais das Gestações Multifetais

Parto Pré-Termo

O parto pré-termo constituiu a principal causa de morbimortalidade em gestações triplas, e ocorre de forma extraordinariamente frequente, quer espontânea quer iatrogénica. Dados dos EUA de 2018 revelam que 98.32% das gestações trigemelares terminaram antes das 37 semanas (pré-termo), e em 63.09% das gestações ocorreu o parto antes das 34 semanas de gestação³. Efetivamente, a idade gestacional média em que ocorre o parto na gravidez trigemelar é às 32 semanas¹⁰ e fatores como a nuliparidade e o recurso a PMA parecem estar associada a maior risco de PPT^{11, 12}.

Embora não seja ainda completamente claro qual o motivo pelo qual as gestações trigemelares registam taxas superiores de PPT, assume-se que a maior predisposição destas para incorrer em PPT tenha a ver com a sobre-representação dos estímulos fetais que o desencadeiam, nomeadamente a distensão uterina, os níveis de CRH circulantes ou a secreção de proteínas de surfactante pelos pulmões fetais¹².

Não há evidência clara de benefício de medidas como *cérclage*, teste da fibronectina fetal, ou administração de progesterona na previsão e prevenção de PPT em gestações triplas. O benefício da medição do comprimento do colo uterino como preditor de PPT é controversa^{11, 12} e a tocólise não demonstra resultados positivos sobre a morbi-mortalidade neonatal. Posto isto, a abordagem do risco de PPT assenta, fundamentalmente, na administração de corticóides para indução da maturação pulmonar dos fetos quando se prevê que o parto possa ocorrer na semana seguinte.

Diabetes Gestacional

A idade materna avançada, comumente relacionada com recurso a técnicas de PMA, e a ocorrência de gestação trigemelar constituem fatores facilitadores da ocorrência de diabetes gestacional. O aumento da massa placentária e associado aumento dos níveis de hormonas placentárias em circulação parecem associar-se a um aumento da resistência periférica à insulina nas gestações múltiplas, o que é comprovado pelo facto de os níveis de glicose circulante após a PTGO serem significativamente superiores ao registados em gestações unifetais¹³.

A hiperglicémia em gravidezes complicadas por diabetes gestacional pode provocar efeitos deletérios por dois mecanismos: ao induzir macrosomia predispõe grávida e feto a complicações intraparto; e a hiperinsulinémia contribui para um aumento das necessidades de oxigénio, podendo conduzir a hipóxia fetal e acidémia particularmente grave se sobreposta a restrições de crescimento fetal ou discordância de crescimento fetal (por insuficiência placentária ou patologia vascular). Os efeitos da hiperglicémia foram associados a um aumento das taxas de intervenções médicas por CTG não tranquilizadores, aumento do risco de síndrome de dificuldade respiratória e alterações metabólicas neonatais e maior mortalidade fetal/perinatal.

Posto isto, preconiza-se o rastreio adequado da DG nestas grávidas e atuação de acordo com os valores encontrados.

Hipertensão Induzida pela Gravidez

A hipertensão induzida pela gravidez define-se como PA $\geq 140/90$ mmHg após as 20 semanas de idade gestacional e que retornam à normalidade dentro de 12 semanas após o parto. É uma importante causa de morbimortalidade materna perinatal, em muito devido à sua relação com parto pré-termo¹⁴. A hipertensão gestacional, a pré-eclâmpsia e a síndrome HELLP são mais frequentes em gestações multifetais. Por este motivo é premente que a avaliação sistemática da tensão arterial na grávida seja iniciada de forma precoce, idealmente na primeira consulta.

Para prevenção de pré-eclâmpsia, pode administrar-se aspirina na dose 100-150mg/dia a partir das 12 semanas.

Restrição de Crescimento Fetal

A RCF é a segunda principal causa de morbimortalidade fetal, logo a seguir à prematuridade¹⁵. Muito mais frequente nas gestações triplas do que nas unifetais, esta condição pode ser produto das limitações fisiológicas da unidade útero-placentária, cujos recursos são mais facilmente excedidos numa gestação múltipla, não traduzindo necessariamente patologia relacionada como a gravidez. Além disto, uma instalação precoce de RCF poderá ser manifestação de uma anomalia congénita.^{15, 16}

A ecografia é o método mais utilizado atualmente para monitorização do crescimento fetal. As curvas de *Hadlock* (incluindo a avaliação do perímetro cefálico e abdominal e comprimento do fémur) são o método mais fiável de rastreio para anomalias de crescimento em gestações triplas. É, no entanto, de destacar que, ao se aplicarem os critérios utilizados para gestações unifetais, se obtenha um resultado subóptimo no que toca ao diagnóstico de RCF em trigémeos.

A conjugação de métodos ecográficos com estudos doppler maximiza a sensibilidade do diagnóstico. A insuficiência placentária reflete-se em alterações das trocas gasosas ao nível da placenta com conseqüente hipóxia e acidose fetais, o que contribui para a definição de verdadeira RCF, permitindo o diagnóstico diferencial com fetos pequenos para a idade gestacional (cuja fisiopatologia não envolve a placenta)¹⁵.

A abordagem da RCF consiste na identificação do risco, diagnóstico precoce e tentativa de identificação e resolução da causa subjacente; avaliação regular do bem estar fetal, exclusão de pré-eclâmpsia (de que a RCF pode ser a primeira manifestação)¹⁴, e decisão ponderada da melhor altura para o parto.

Discordância de Crescimento Fetal

Tal como a RCF, a discordância de crescimento fetal é um marcador de compromisso do crescimento fetal. Os seus fatores de risco incluem monocorionicidade, primiparidade, pré-eclâmpsia e hemorragia pré-parto.

A prevalência de discordância de crescimento fetal ronda os 30% das gestações trigemelares^{14, 17}. Pode representar um achado fisiológico/variação do normal (visto que cada um dos fetos do conjunto trigemelar parece ter uma curva de crescimento individualizada); ou medida adaptativa à exaustão do ambiente uterino; ou surgir em contexto patológico na medida em que constitui um

forte preditor da presença de RCF ou de feto pequeno para a idade gestacional e representa maior risco de morbimortalidade fetal, tanto maior quanto maior o nível de discordância.

O diagnóstico é feito recorrendo à seguinte fórmula (peso estimado do feto maior – peso estimado do feto mais pequeno)/peso estimado do feto maior, e é estabelecido perante uma diferença $\geq 20\%$. Valores de discordância superiores a 40% representam discordância extrema, presente em cerca de 10% das gestações triplas¹⁷.

Vanishing Twin (ou Redução Fetal Espontânea)

A literatura relata uma frequência de redução espontânea antes das 12 semanas, em gestações múltiplas, que varia entre 14 e mais de 50%^{10, 18}. A probabilidade deste evento é tanto maior quanto maior o número inicial de sacos gestacionais e a idade materna.

O nome da síndrome deriva do facto de, muitas vezes, a perda espontânea de um ou mais fetos ser resolvida com completa reabsorção do material fetoplacentário, não deixando quaisquer evidência da sua existência, e sem quaisquer consequências para o(s) feto(s) sobreviventes¹⁴.

Complicações Intrínsecas à Monocorionicidade

Síndrome de Transfusão Feto-Fetal

A STFF é uma patologia exclusiva das gestações monocoriônicas que complica 8-15% destas^{19, 20}. Atualmente, o diagnóstico é ecográfico e assenta na verificação de discordância na quantidade de volume de líquido amniótico (sequência polihidrâmnios/oligohidrâmnios).

A terapêutica que tem revelado melhores desfechos perinatais é a fotocoagulação a laser das anastomoses placentárias, e como alternativas a amniorredução, septostomia da membrana ou, em casos de doença grave, redução fetal seletiva.

Twin Anemia Polycythemia Sequence

À semelhança do que sucede na STFF, é uma transfusão trans-anastomótica crónica entre gémeos monocoriônicos que se encontra na base da fisiopatologia da TAPS. Esta patologia ocorre na sequência de uma passagem lenta (5-15mL em 24h) de sangue do feto dador para o recetor, com

consequente anemia no primeiro e policitemia no segundo. Distingue-se da STFF pela ausência de oligo-poli-hidrâmnios, e a deterioração é mais lenta na TAPS²¹.

O diagnóstico é feito por Eco-Doppler, perante achados na artéria cerebral média sugestivos de policitemia (no gêmeo recetor) e de anemia (no gêmeo dador). Após o parto, é estabelecido com base numa diferença de concentração de hemoglobinas entre os gêmeos $\geq 8\text{g/dL}$ ²¹.

O tratamento é semelhante ao da STFF^{1, 21}.

Twin Reversed Atrial Perfusion (Gêmeo Acárdico)

A síndrome TRAP é uma outra complicação exclusiva da monocorionicidade, e, à semelhança da STFF e da TAPS, consequência de um defeito na vasculatura que conecta o(s) feto(s) e a placenta, resultando numa inversão do fluxo sanguíneo para um dos fetos, que recebe sangue do irmão “bombeador”. É frequente a presença de anomalias graves no recetor, nomeadamente coração pouco desenvolvido ou acardia, e anencefalia. Estes são achados detetáveis em ecografia, e que permitem estabelecer o diagnóstico, juntamente com verificação por Doppler de circulação reversa.

As possibilidades terapêuticas incluem interrupção da circulação do gêmeo recetor, cirurgicamente, ou através de coagulação seletiva das anastomoses coriônicas por laser ou oclusão seletiva do cordão umbilical^{22, 23}.

	STFF	TAPS	TRAP
<i>Anomalias fetais</i>	Sem malformações características	Sem malformações características	Graves malformações, principalmente do crânio, membros superiores e tórax, acardia ou hemicardia
<i>Caraterísticas fetais</i>	Gémeo dador e gémeo recetor	Gémeo anémico e gémeo policitémico	Gémeo acárdico e gémeo “bombeador”
<i>Anastomoses implicadas</i>	Artério-venosas em quantidade relativa muito superior às artério-arteriais (protetoras)	Artério-venosas. Pequenas dimensões.	Anastomoses veno-venosas (envolvimento das veias umbilicais dos dois fetos)
<i>Fisiopatologia</i>	Defeito na angioarquitetura placentária leva a deslocamento do fluxo sanguíneo preferencial para um dos fetos. Com oligo-polihidrâmnios.	Anastomoses arterio-venosas minúsculas remanescentes de anterior STFF ou <i>de novo</i> possibilitam deslocamento preferencial e lento de sangue na direção do feto recetor.	Feto com coração não funcionando depende hemodinamicamente do irmão, com o qual estabelece anastomose veno-venosa umbilical. Sobrecarga hemodinâmica impõe risco de ICC no gémeo bombeador.
<i>Diagnóstico</i>	Ecográfico: monocorionicidade + oligo-polihidrâmnios + discordância das dimensões vesicais	<u>Pré-natal</u> : PSV-ACM < 1.0 MoM no recetor e > 1.5 MoM no dador <u>Pós-natal</u> : diferença da concentração Hb ≥ 8g/dL e rácio de contagem reticulocitária > 1,7	Ecográfico: batimento cardíaco ausente ou fraco num dos gémeos MC, com severas malformações Doppler: constatação de fluxo sanguíneo inverso na artéria umbilical
<i>Terapêutica</i>	Conservadora Fotocoagulação laser das anastomoses placentárias Amniorredução	Conservadora Transfusão sanguínea intrauterina ± PET Eletrocoagulação laser das anastomoses (técnica de Solomon)	Conservadora Coagulação seletiva do cordão umbilical
<i>Prognóstico</i>	Risco aumentado de parto pré-termo e de sequelas neurológicas e maior mortalidade	Recidiva Sequelas neurológicas	No “bombeador”: ICC, polihidrâmnios, RCIU, RPMPT e PPT

Tabela 1 - Comparação de patologias exclusivas da monocorionicidade: STFF, TAPS e TRAP

Complicações associadas à Monoamnionicidade

As gestações monoamnióticas surgem quando a divisão do blastocisto se dá entre os dias 8 e 13 pós-fecundação, num momento em que a placa coriônica e o saco amniótico já se encontram formados. Ocorrem em 1% das gestações monozigóticas, e parece haver uma predominância do sexo feminino¹⁸. Os fetos partilham a placenta, a localização dos cordões é frequentemente muito próxima e verifica-se um grande número de anastomoses arterio-arteriais²⁴, o que é protetor contra o desenvolvimento de STFF.

O diagnóstico de monoamnionicidade é feito por via ecográfica, com o preenchimento de critérios como observação de placenta única, fetos do mesmo sexo, inexistência de membrana amniótica em divisão, cada feto com líquido amniótico suficiente em seu redor, e ambos os fetos capazes de se mover livremente no interior da cavidade uterina¹⁸. Outros sinais como a presença de apenas uma vesícula vitelina, e ainda a visualização de enrolamento do cordão aumentam a verosimilhança do diagnóstico.

As taxas de mortalidade fetal em gémeos monoamnióticos oscilam entre 30-70%. Quando há morte de um dos fetos, em 25% dos gémeos sobreviventes permanecem sequelas neurológicas¹⁸. A ocorrência de **enrolamento do cordão** é o grande contribuidor para as taxas mais elevadas de mortalidade e morbidade. Esta ocorrência é muito comum nas gestações monoamnióticas, e pode culminar na morte intrauterina de ambos os fetos²⁴.

A monitorização do bem-estar fetal faz-se com recurso a *nonstress testing*, avaliação de perfil biofísico e Eco-Doppler. Deve proceder-se a exclusão de anomalias congénitas, que existem em 18-28% das gestações monoamnióticas, bem como de anomalias cardíacas, com recurso a ecocardiograma fetal²⁵. Como em todas as gestações monocoriônicas, deve ser pesquisada a ocorrência de STFF. O parto é programado para as 32-34 semanas após administração de corticóides, através de cesariana eletiva^{18, 21}.

Gêmeos Siameses

Esta é uma raríssima complicação da monozigotia (1 em cada 50000-100000 nascimentos¹⁸), resultante da divisão embrionária incompleta entre os dias 13 e 15 pós-fecundação, pelo que todos os gêmeos siameses são monocoriônicos e monoamnióticos, e há uma predominância do sexo feminino.

A classificação é feita com base no local mais proeminente de união, com adição do sufixo *pagus* (por exemplo, *craniopagus*), verificando-se uniões ventrais (87%) e dorsais (13%)¹⁸.

O diagnóstico pode ser obtido por via ecográfica no primeiro trimestre, suspeitando-se desta complicação quando numa fase precoce o pólo fetal parecer bífido. Outros sinais sugestivos verificados nos primeiro e segundo trimestres são os seguintes: incapacidade de separar os contornos dos dois corpos, ausência de membrana entre os fetos, presença de mais de três vasos no cordão, cabeças fetais no mesmo nível e plano corporal, extremidades em incomum proximidade e ausência de alteração das posições fetais ao longo do tempo.

Quando o diagnóstico é feito antes da viabilidade, poderá equacionar-se o término da gravidez.

Caso contrário, o parto deve ser por cesariana eletiva e prognóstico é dependente da extensão do envolvimento de órgãos e da concomitância de outras anomalias fetais.

Abordagem e Seguimento das Gestações Trigemelares

Consultas de Seguimento e Vigilância Ecográfica

Relativamente à vigilância das gestações trigemelares, não existe evidência suficiente para propor um protocolo de vigilância. No entanto, a prática atual preconiza um seguimento (em consulta e ecográfico) com uma periodicidade semelhante à das gestações unifetais na primeira metade da gravidez, e semanal ou a cada duas semanas a partir das 20-24 semanas de gestação^{1,26}. Em gestações com partilha de saco amniótico deve fazer-se uma avaliação individualizada²⁶.

É recomendado um ganho de peso específico de acordo com o IMC prévio da grávida: para mulheres com peso normal é recomendado um ganho de 16,78-24,50kg; para mulheres com excesso de peso, de 14,06-22,70kg, e para mulheres obesas, de 11,34-19,05kg²⁷.

A nível nutricional, dadas as necessidades acrescidas, poderá ser necessário – para além da suplementação habitual com ferro e ácido fólico – suplementar adicionalmente, de acordo com eventuais carências detetadas, com cálcio e vitamina B12.

Parto

No que às gestações trigemelares diz respeito sabe-se que 75% das grávidas entram em trabalho de parto antes das 35 semanas, e que gestações trigemelares tricoriónicas/triamnióticas ou dicoriónicas/triamnióticas não complicadas com uma idade gestacional superior a 35s+6d têm risco aumentado de morte fetal. Por este motivo, é aconselhado que seja discutido com as grávidas a programação de cesariana eletiva para as 35 semanas nos casos de gestação trigemelar tricoriónica/triamniótica ou dicoriónica/triamniótica; e em gestações monocoriónicas triamnióticas ou bi- ou monoamnióticas, a decisão do momento do parto deverá ser individualizada. Esta decisão poderá ter de ser revogada após diagnóstico de qualquer complicação gestacional que obrigue a antecipação do parto, ou se a grávida entrar em trabalho de parto espontâneo²⁶.

A esmagadora maioria dos partos trigemelares são realizados por cesariana eletiva. O parto vaginal não é recomendado, atendendo ao maior risco de mortalidade intra-parto, neonatal e infantil^{1, 28}

Redução Fetal Seletiva

As gestações trigemelares acarretam riscos materno-fetais significativamente superiores aos verificados em gestações unifetais ou bigemelares. No intuito de otimizar o seu desfecho, coloca-se a hipótese de se reduzir as gestações trigemelares para dois ou um feto, através da injeção intracardíaca de cloreto de potássio no(s) feto(s) a reduzir.

Os estudos realizados até à data são discordantes em relação ao impacto da redução fetal seletiva na redução do risco de patologias da gravidez, pelo que ainda não está bem estabelecido o grau de benefício e melhoria da morbimortalidade materno-fetal que essa intervenção implica.

Verifica-se uma diminuição de 60 nas taxas de grandes prematuros abaixo das 28 e de 70% abaixo das 32 semanas; redução da mortalidade neonatal, e um peso à nascença em média 500 g superior nas gestações reduzidas para bigemelares. Destaca-se ainda uma redução significativa das taxas de cesariana, e da duração do internamento materno^{31, 34}.

De um modo geral, parece também haver diminuição da prevalência da diabetes gestacional, patologias hipertensivas da gravidez, embora não se tenha verificado em todos os estudos que estas variações sejam estatisticamente significativas. Não foi ainda demonstrado impacto na diminuição das taxas de restrição de crescimento fetal, aborto espontâneo, descolamento de placenta e RPMPT por esta intervenção^{29, 30, 31, 33}.

Na decisão de avançar com este procedimento devem pesar ainda os riscos associados ao mesmo, como indução de aborto espontâneo ou RPM, e também o possível impacto psicológico e ético.

A escolha do(s) feto(s) a ser(em) reduzido(s) é feita com base em considerações técnicas, tais como qual é o feto mais acessível à intervenção, e questões de corionicidade (monocorionicidade pode complicar o procedimento - se um feto de um par monocoriónico é reduzido, os efeitos negativos sobre o outro feto são até à data desconhecidos. Por isso, quando existe um par monocoriónico, é recomendado que sejam ambos reduzidos)³².

Casuística do Hospital de Santa Maria

No âmbito deste projeto, foram analisados dezoito casos de gestações trigemelares seguidas no Hospital de Santa Maria (Centro Hospitalar e Universitário Lisboa Norte) entre os anos 2008-2019.

Após consulta dos processos e análise estatística dos mesmos, concluiu-se que a média de idades das grávidas foi de 34,44 anos (com um mínimo de 30 anos e máximo de 39 anos).

Relativamente a antecedentes obstétricos, em 9 dos casos as mulheres eram primigestas (50%).

Verificou-se a ocorrência de aborto prévio em 8 dos casos (44.44%).

Treze das 18 gestações em estudo ocorreram após técnicas de PMA - 8 destas gestações ocorreram em contexto pós-FIV (44.44%), 4 após indução da ovulação (22.22%), 1 uma após ICSI (5.56%).

Duas das gestações em estudo foram espontâneas (11.11%), e desconhece-se a etiologia nos restantes 4 casos.

Das 18 gestações, 13 eram tricoriónicas/triamnióticas (72.22%) e 5 bicoriónicas/triamnióticas (27.78%).

Apenas 15 gestações resultaram no nascimento de três fetos viáveis, tendo as restantes 3 sido complicadas por *vanishing twin*, aborto espontâneo e feticídio seletivo, pelo que não serão consideradas nas variáveis em análise.

As complicações mais frequentes foram a diabetes gestacional, ocorrendo em 6 dos casos (40%); colo curto em 5 casos (33.33%); diagnóstico de RCF em 4 (26.67%); 2 gestações foram complicadas por colestase intra-hepática da gravidez (13.33%), numa das gestações ocorreu ameaça de parto pré-termo (às 23 semanas de gestação) e também se registou 1 caso de hipertensão induzida pela gravidez (6.67%).

Foi realizada indução maturativa em 10 casos (66.67%).

O parto foi realizado por cesariana eletiva em 9 dos 15 casos (60%). Verificaram-se 6 cesarianas urgentes após início do trabalho de parto (40%). A idade gestacional média na altura do parto foi de 32 semanas, tendo-se registado um mínimo de 26+1 e um máximo de 34+6.

Nos primeiros cuidados aos recém nascidos, não se verificou nenhum caso em que fosse registado um APGAR<7 ao 5º minuto. Relativamente ao peso à nascença, apenas um dos fetos tinha peso normal (2.22%), 23 tinham baixo peso à nascença (51.11%), 13 fetos nasceram com muito baixo peso (28.89%), e 8 com extremo baixo peso (17.78%).

No período neonatal, os principais diagnósticos de internamento em unidades de cuidados intermédios/intensivos neonatais (para além de prematuridade e/ou baixo/muito baixo/extremo baixo peso) foram hiperbilirrubinémia (com necessidade de fototerapia) em 60.8% dos casos, anemia em 29.4% (metades dos quais com necessidade de transfusão), doença de membranas hialinas em 29.4%, e sépsis tardia em 27.5% dos casos. Dez por cento dos recém-nascidos tiveram necessidade de reanimação, e 19.6% estiveram sob ventilação não invasiva com CPAP durante o internamento. Outros diagnósticos frequentes foram síndrome de dificuldade respiratória precoce (15.7%), retinopatia da prematuridade (13.7%), *foramen ovale* patente (11.8%), displasia broncopulmonar (9.8%), hemorragia intraperiventricular (9.8%), sépsis precoce e persistência de canal arterial (7.8%). A duração média dos internamentos foi de 40 dias. Não foram registados casos de mortalidade neonatal.

Número de caso	Modo de engravidar	Idade materna	Complicações	Tipo de parto	IG no parto
1	Espontânea	38		Cesariana eletiva	31+1
2	FIV	38		Cesariana eletiva	34+5
3	FIV	35	Diabetes gestacional	Cesariana eletiva	34+4
4	FIV	31	Colo curto	Cesariana urgente por início de TP	26+2
5	Desconhecida	32	Diabetes gestacional	Cesariana urgente por início de TP	34+6
6	FIV	31	Colo curto	Cesariana eletiva	34+6
7	Desconhecida	38	Colo curto	Cesariana urgente por início de TP	29+5
8	Desconhecida	30	Diabetes gestacional	Cesariana urgente por início de TP	29+0
9	Indução da ovulação	35		Cesariana eletiva	34+2
10	FIV	32	Diabetes gestacional	Cesariana urgente por início de TP	32+0
11	Espontânea	33	Ameaça de parto pré-termo (23s), colo curto, colestase intra-hepática da gravidez	Cesariana urgente por início de TP	26+1
12	FIV	38	RCF	Cesariana eletiva	32+3
13	Indução da ovulação	39	RCF	Cesariana eletiva	33+5
14	FIV	30	RCF	Cesariana eletiva	33+1
15	Indução da ovulação	33	Colestase gravídica, HIG, RCF, colo curto	Cesariana eletiva	34+1

Tabela 2. Características dos casos em estudo – HSM 2008-2019

Conclusão

A otimização da abordagem médica das gestações trigemelares não é ainda suportada por evidência científica robusta, provavelmente pela baixa frequência com que ocorre.

Com efeito, a literatura que discorre acerca desta problemática é bastante escassa, e muito daquilo que se conhece (e se pratica) é extrapolado da experiência das gestações gemelares, excepcionalmente mais frequentes.

Assim, numa realidade em que a idade materna tem aumentado progressivamente e se encontra generalizado o acesso às técnicas de PMA, grandes veículos da multi-gemelaridade, é imperativo que se conheça, com maior detalhe e precisão, que métodos de seguimento, rastreio e terapêutica potenciam o máximo de benefício para grávida/mãe e fetos.

Agradecimentos

Este espaço é dedicado às pessoas que contribuíram para que concluísse esta importante etapa do meu percurso académico.

Em primeiro lugar, quero agradecer à Dra. Mónica Centeno, na qualidade de orientadora, pela experiência e ensinamentos transmitidos, pelas preciosas sugestões e incansáveis revisões de texto, e pelo apoio e orientação prestados ao longo do trabalho.

Às minhas amigas, que fizeram a meu lado esta dura e longa caminhada, e que me mostraram que é mais fácil quando nos rodeamos das pessoas certas, e que, no fim, tudo vale a pena: miúdas, este reconhecimento é para vocês!

Àqueles que nasceram e cresceram comigo – os meus flavienses do coração – que contribuíram para eu fosse a pessoa que hoje sou: o meu muito obrigada!

E, como não podia deixar de ser, àqueles sem os quais não estaria hoje aqui; que me motivaram e inspiraram a ser sempre mais e melhor, estendendo-me sempre a mão quando fui menos ou pior; acreditando na minha capacidade de chegar ao topo da montanha, apesar de todos os passos atrás - João, mãe, pai, avós, Zé – esta conquista é vossa!

Por fim, à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, pela exigência e excelência de ensino fundamentais para um futuro profissional de sucesso.

Bibliografia

1. Hayes, Edward. *UpToDate*, 2019, www.uptodate.com/contents/triplet-pregnancy.
2. Euro-Peristat Project. European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. Nov 2018. Disponível em www.europeristat.com.
3. Martin, Joyce, et al. *National Vital Statistics Reports Births: Final Data for 2018 Figure 1. Number and Rate of Triplet and Higher-Order Multiple Births: United States, 1980-2018*. 2019.
4. Avraham, Sarit, and Daniel S. Seidman. “The Multiple Birth Epidemic: Revisited.” *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, vol. 62, no. 4. 2012, pp. 386–390.
5. Black, Mairead, and Siladitya Bhattacharya. “Epidemiology of Multiple Pregnancy and the Effect of Assisted Conception.” *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 15, no. 6, Dez. 2010, pp. 306–312.
6. Beemsterboer, S.N., et al. “The Paradox of Declining Fertility but Increasing Twinning Rates with Advancing Maternal Age.” *Human Reproduction*, vol. 21, no. 6, Fev. 2006, pp. 1531–1532.
7. Kulkarni, Aniket D., et al. “Fertility Treatments and Multiple Births in the United States.” *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 23, Dez. 2013, pp. 2218–2225.
8. Hall, Judith G. “Twinning.” *The Lancet*, vol. 362, no. 9385, Aug. 2003, pp. 735–743.
9. Endres, Loraine, and Isabelle Wilkins. “Epidemiology and Biology of Multiple Gestations.” *Clinics in Perinatology*, vol. 32, no. 2, Jun 2005, pp. 301–314.
10. Dickey, Richard P., et al. “Spontaneous Reduction of Multiple Pregnancy: Incidence and Effect on Outcome.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 186, no. 1, Jan. 2002.
11. Razavi, Armin S., et al. “Preterm Delivery in Triplet Pregnancies.” *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 30, no. 21, Fev. 2017, pp. 2596–2600.
12. Stock, Sarah, and Jane Norman. “Preterm and Term Labour in Multiple Pregnancies.” *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 15, no. 6, Dez. 2010, pp. 336–341.

13. Weissman, Amir, and Arie Drugan. "Glucose Tolerance in Singleton, Twin and Triplet Pregnancies." *Journal of Perinatal Medicine*, vol. 44, no. 8, Nov. 2016, pp. 893–897.
14. Norwitz, Errol R., et al. "Maternal Physiology and Complications of Multiple Pregnancy." *Seminars in Perinatology*, vol. 29, no. 5, Oct. 2005, pp. 338–348.
15. Zafra, Rita, et al. "Prognostic Value of Doppler Ultrasound in Triplets Conceived by In Vitro Fertilization: A Case Report and Review of the Literature." *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, vol. 7, Jul 2019.
16. Garite, Thomas J., et al. "Twins and Triplets: The Effect of Plurality and Growth on Neonatal Outcome Compared with Singleton Infants." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 191, no. 3, Sep. 2004, pp. 700–707.
17. Blickstein, Isaac, and Robin B. Kalish. "Birthweight Discordance in Multiple Pregnancy." *Twin Research: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, vol. 6, no. 6, Dec. 2003, pp. 526–531.
18. Graham, George, and Lynn L. Simpson. "Diagnosis and Management of Obstetrical Complications Unique to Multiple Gestations." *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 47, no. 1, Mar. 2004, pp. 163–180.
19. Media, Brent Kirby-Kurb. "Publications & Guidelines | SMFM.Org - The Society for Maternal-Fetal Medicine." www.smfm.org, 2014.
20. Galea, Paula, et al. "Insights into the Pathophysiology of Twin–Twin Transfusion Syndrome." *Prenatal Diagnosis*, vol. 25, no. 9, 2005, pp. 777–785.
21. Tollenaar, Lisanne S. A., et al. "Twin Anemia Polycythemia Sequence: Current Views on Pathogenesis, Diagnostic Criteria, Perinatal Management, and Outcome." *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, vol. 19, no. 3, Jun 2016, pp. 222–233.
22. Isaac Blickstein. Twin reversed arterial perfusion sequence. Prenatal Assessment of Multiple Pregnancy 2007.
23. Martins, Cátia Filipa, et al. "Twin Reversed Arterial Perfusion (TRAP) Sequence: An Acardiac Fetus." *BMJ Case Reports*, vol. 2014, Nov. 2014.

24. Oepkes, Dick, and Marieke Sueters. "Antenatal Fetal Surveillance in Multiple Pregnancies." *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. 38, Jan. 2017, pp. 59–70.
25. Post, Annalisa, and Kent Heyborne. "Managing Monoamniotic Twin Pregnancies." *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 58, no. 3, 2015, pp. 643–653.
26. "Overview | Twin and Triplet Pregnancy | Guidance | NICE." *www.nice.org.uk*, 2019, www.nice.org.uk/guidance/ng137. Consultado a 6 Mar. 2020.
27. Km, Rasmussen, and Yaktine Al. "Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines." *PubMed*, 2009.
28. Lappen, Justin R., et al. "Maternal and Neonatal Outcomes of Attempted Vaginal Compared with Planned Cesarean Delivery in Triplet Gestations." *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 215, no. 4, 2016, pp. 493.e1–493.e6.
29. Boulot, Pierre, et al. "Multifetal Reduction of Triplets to Twins: A Prospective Comparison of Pregnancy Outcome." *Human Reproduction*, vol. 15, no. 7, 2000, pp. 1619–1623.
30. Raval, Donna B., et al. "Outcomes of Triplets Reduced to Twins Versus Non-Reduced Triplet Pregnancies." *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, vol. 4, no. 1, 2015, pp. 160–163.
31. Zipori, Yaniv, et al. "Multifetal Reduction of Triplets to Twins Compared with Non-Reduced Twins: A Meta-Analysis." *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 35, 2017, no. 1.
32. "Practice Bulletin No 144." *Obstetrics & Gynecology*, vol. 123, no. 5, maio 2014, pp. 1118–1132.
33. Zeev, Blumenfeld, et al. "Triplet Gestation-Prevention, Risks, & Management Dilemmas." *Health Journal*, vol. 2, 2008, pp. 11–21.
34. Rochon, Meredith, and Joanne Stone. "UpToDate." *www.uptodate.com*, 2019, consultado a 03/07/2020.