

Ultrassonografia obstétrica entre a 11^a e a 14^a semanas: além do rastreamento de anomalias cromossômicas

Obstetric ultrasound between the 11th and 14th weeks: beyond the screening for chromosomal abnormalities

Revisão

Palavras-chave

Primeiro trimestre
Ultrassonografia obstétrica
Malformação fetal
Aberrações cromossômicas
Medição da translucência nuchal
Gravidez múltipla
Cardiopatas congênitas
Pré-eclâmpsia

Keywords

First trimester
Obstetric ultrasonography
Fetal malformation
Chromosome aberrations
Nuchal translucency measurement
Pregnancy, multiple
Heart defects, congenital
Pre-eclampsia

Resumo

Esta é uma revisão tradicional (narrativa) que teve como objetivo salientar a contribuição da ultrassonografia (USG) obstétrica entre a 11^a e a 14^a semana de gravidez, comumente denominada ultrassonografia morfológica de primeiro trimestre. Além do rastreamento de anomalias cromossômicas, a USG pode ser empregada neste período para: confirmação ou determinação da idade gestacional; avaliação da anatomia fetal; diagnóstico de malformações; rastreamento de anormalidades estruturais maiores e de síndromes gênicas; definição do prognóstico da gravidez; diagnóstico e caracterização das gestações múltiplas; e rastreamento da pré-eclâmpsia e da restrição de crescimento intrauterino. Foram incluídos os principais estudos sobre o tema publicados entre 1990 e 2010, pesquisados nas bibliotecas eletrônicas Cochrane e PubMed, e que podem ser incorporados nos níveis de evidência científica I a III.

Abstract

This is a traditional (narrative) review with the objective of highlighting the contribution of obstetric ultrasonography (US) between the 11th and 14th week of pregnancy, commonly called first trimester anomaly scan. In addition to being used for the screening of chromosomal anomalies, US can be employed during this period to confirm or determine gestational age, evaluate fetal anatomy, diagnose malformations, screen major structural abnormalities and genetic syndromes, define the prognosis of pregnancy, diagnose and characterize multiple pregnancies, and screen preeclampsia and intrauterine growth restriction. The most important studies about this subject published between 1990 and 2010 in the Cochrane and PubMed libraries were included. The selected studies can be classified with scientific levels I to III.

Correspondência:

Cleisson Fábio Andrioli Peralta
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Centro de Atenção
à Saúde da Mulher – da Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas (SP), Brasil
Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária Zeferino Vaz
Distrito de Barão Geraldo
CEP 13083-970 – Campinas (SP), Brasil
E-mail: cfoperalta@hotmail.com

Recebido

10/1/2011

Aceito com modificações

31/1/2011

Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil

¹ Médico Assistente; Doutor; Pesquisador e Professor do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

² Livre Docente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas (SP), Brasil.

Introdução

Desde meados da década de 1960, a ultrassonografia (USG) obstétrica vem gradativamente se consolidando como ferramenta propedêutica fundamental no acompanhamento da gravidez^{1,2}. Nesse contexto, a USG morfológica realizada da 18^a a 24^a semana tem se firmado como exame imperioso, principalmente por permitir a identificação da maioria das anormalidades estruturais fetais³⁻⁵. A partir do início da década de 1990, após a observação de que o aumento na espessura da translucência nucal (TN) fetal associava-se à ocorrência de malformações e aneuploidias, o papel da USG obstétrica no final do primeiro trimestre (11 a 14 semanas) passou a ser extensamente investigado^{6,7}. Atualmente, a importância desse exame é inegável no rastreamento (cálculo de risco) das principais anomalias cromossômicas compatíveis com a evolução da gestação até o termo (trissomias dos cromossomos 21, 18 e 13)⁸⁻²¹. A medida da espessura da TN em combinação com a análise de outras características fenotípicas fetais (aspecto dos ossos nasais, medida do ângulo facial, padrões de fluxo no ducto venoso e na valva tricúspide) e maternas, como idade, idade gestacional (IG), história prévia de cromossomopatias, níveis séricos da subunidade β da gonadotrofina coriônica humana (β -HCG) e da proteína A associada à gestação (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) permite a detecção de aproximadamente 95% das anormalidades cromossômicas mencionadas, quando 2,5% das gestantes com maior risco calculado são submetidas a procedimentos invasivos diagnósticos (biópsia de vilosidades coriônicas ou amniocentese)⁸⁻²¹.

Esta revisão teve como objetivo salientar a contribuição da USG entre a 11^a e a 14^a semana de gravidez, comumente denominada USG morfológica de primeiro trimestre, além do rastreamento de anomalias cromossômicas: para confirmação ou determinação da IG; na avaliação da anatomia fetal; no diagnóstico de malformações; no rastreamento de anormalidades estruturais maiores e de síndromes gênicas; para definição do prognóstico da gravidez; no diagnóstico e caracterização das gestações múltiplas; para o rastreamento da pré-eclâmpsia (PE) e da restrição de crescimento intrauterino (RCIU).

Trata-se de revisão tradicional (narrativa)²² na qual foram incluídos os principais estudos sobre o assunto, publicados entre 1990 e 2010, e que podem ser incorporados

nos níveis de evidência científica I a III, de acordo com Eccles e Mason²³ (Quadro 1).

Os artigos foram obtidos por meio de pesquisa nas bibliotecas eletrônicas Cochrane e PubMed, com a utilização de combinações entre as seguintes palavras-chave: *gestational age; preterm pregnancy; postterm pregnancy; perinatal mortality; perinatal morbidity; early pregnancy; fetal assessment; first trimester; second trimester; anomaly scan; fetal malformation; diagnosis; screening; nuchal translucency; nasal bone; ductus venosus; tricuspid flow; tricuspid regurgitation; facial angle; intracranial translucency; twin pregnancy; twin-twin transfusion syndrome; pregnancy outcome; cardiac anomalies; cardiac malformations; termination of pregnancy; abortion; preeclampsia; hypertensive disorders; pregnancy; chromosomal abnormality; aneuploidy*. Alguns estudos publicados antes de 1990 foram incluídos devido à relevância histórica para o desenvolvimento do tema.

Confirmação ou determinação da IG

A correta determinação da IG é um passo fundamental para o bom seguimento da gravidez, pois permite apropriada avaliação do desenvolvimento do conceito²⁴⁻²⁶. Dessa forma, contribui para a identificação dos distúrbios de crescimento fetal, bem como para a suspeição das diversas condições que desencadeiam esses desvios (diabetes gestacional, insuficiência placentária e uma gama variada de doenças genéticas)²⁷⁻²⁹. Além disso, possibilita melhor programação para o parto e eventuais procedimentos invasivos diagnósticos e terapêuticos durante a gestação²⁴⁻²⁶.

Embora a maioria das gestações termine entre a 37^a e a 42^a semana, quando possíveis erros na datação podem ser considerados clinicamente irrelevantes, uma definição precisa da IG é fundamental nos extremos da viabilidade fetal. A distinção entre um feto prematuro viável ou não se apoia na variação de dias da IG estimada²⁵. No outro lado do espectro, uma inadequada programação para a resolução da gravidez pode influenciar os riscos de morbidade e mortalidade associados à gestação prolongada^{25,26}. Quando comparada à data do primeiro dia do último ciclo menstrual (DUM) ou a parâmetros ultrassonográficos no segundo ou terceiro trimestres, a USG de primeiro trimestre permite redução significativa no número de induções de parto por diagnóstico equivocado de pós-datismo²⁴⁻²⁶.

A falta de precisão na estimativa da IG por meio da DUM se deve principalmente à lembrança inadequada do evento e à ocorrência de ciclos menstruais irregulares ou ocasionalmente anovulatórios^{30,31}. Aproximadamente 45% das pacientes que referem certeza sobre a DUM apresentam discrepâncias significativas entre as IG calculadas com o uso dessa data e por meio dos dados obtidos com a USG³².

Quadro 1 – Níveis de evidência científica²³

Nível Ia: metanálises e ensaios clínicos randomizados e controlados;
Nível Ib: pelo menos um ensaio clínico randomizado e controlado.
Nível IIa: pelo menos um estudo não-randomizado e controlado;
Nível IIb: pelo menos um estudo quase experimental bem desenhado;
Nível III: estudos bem desenhados descritivos de coorte e Caso Controle;
Nível IV: relatórios de comitês de especialistas ou opiniões embasadas em experiência clínica.

Ao longo de toda a gestação, o erro absoluto na estimativa da IG a partir de parâmetros ultrassonográficos aumenta progressivamente, embora o erro percentual mantenha-se constante, em torno de 8% (dois desvios-padrão) da IG calculada^{33,34}.

Assim sendo, a predição da IG a partir da medida do comprimento crânio-caudal (CCC) fetal entre a 11ª e a 14ª semana tem um erro de, no máximo, uma semana³³. Estimando-se a IG com o uso de múltiplos parâmetros ultrassonográficos (medida do diâmetro biparietal, circunferência craniana e comprimento do fêmur) por volta da 20ª ou da 30ª semana, esse erro passa para uma semana e meia e duas semanas e meia, respectivamente³⁴.

Avaliação da anatomia fetal

Alguns estudos demonstram ser possível a identificação da maioria das estruturas anatômicas fetais por meio da USG realizada entre a 11ª e a 14ª semana de gravidez. Souka et al.³⁵ relatam adequada visualização da anatomia fetal não cardíaca (calota craniana, cérebro, face, coluna, parede abdominal, estômago, rins, bexiga e membros) por vias abdominal e/ou transvaginal em mais de 70% dos fetos com CCC de 45 a 54 mm (11 a 12 semanas) e em mais de 96% dos fetos com CCC maior do que 65 mm (13 semanas). Ebrashy et al.³⁶ referem completa avaliação da anatomia fetal em 64% e 82% dos casos respectivamente avaliados por vias abdominal e transvaginal, entre 13 e 14 semanas de gravidez.

A análise da anatomia cardíaca também tem sido descrita durante esse período. Gembruch et al.³⁷ obtiveram visualização satisfatória das quatro câmaras em 88% dos casos avaliados no decorrer da 12ª semana, e em 100% dos casos durante a 14ª semana. A identificação das vias de saída foi possível em 75% e 100% das pacientes nos respectivos períodos. Huggon et al.³⁸ estudaram fetos antes da 14ª semana completa de gravidez e relataram a obtenção de imagens satisfatórias do coração em 87% dos casos, utilizado-se as vias abdominal e transvaginal.

Diagnóstico de malformações

Saltvedt et al.⁵ compararam a sensibilidade (taxas de detecção) dos exames morfológicos de primeiro e segundo trimestres para a identificação das malformações fetais. Randomizaram 39.572 gestantes para a realização de uma única USG durante a gravidez, de 12 a 14 semanas ou de 15 a 22 semanas. No primeiro grupo, a taxa de detecção foi de 38%, e, no segundo, de 47% (p=0,06).

A maioria dos autores sugere que a avaliação detalhada da anatomia fetal por ocasião do exame da TN, seguida por nova abordagem no segundo trimestre, é a melhor opção para a identificação da maior parte das anormalidades estruturais congênicas^{36,39-46}. Segundo os autores, a USG morfológica no primeiro trimestre permite a detecção de 51,8% (18% a 68%) do total das malformações diagnosticáveis no pré-natal. Complementada pela avaliação morfológica no segundo trimestre, a taxa de detecção passa para 81,7% (48% a 100%) (Tabela 1)^{36,39-46}.

Em meio às malformações mais frequentemente identificadas no primeiro trimestre encontram-se acrania com exencefalia, encefalocele, holoprosencefalia, microcefalia, ventriculomegalias, espinha bífida aberta, hérnia diafragmática congênita, malformação adenomatoide cística dos pulmões, alguns tipos de cardiopatias, onfalocele, gastrosquise, algumas alterações em rins e vias urinárias e alguns tipos de displasias esqueléticas^{36,39-46}. O diagnóstico de algumas dessas malformações em fases precoces da gravidez pode oferecer vantagens sobre a detecção mais tardia. Em condições incompatíveis com a sobrevivência pós-natal, a interrupção da gravidez (após autorização judicial em alguns países) pode ser menos traumática na primeira metade da gestação^{47,48}. Indiretamente, essa conduta reduz a incidência de anomalias congênicas ao nascimento, e, por conseguinte, a morbidade e a mortalidade perinatais²¹. Por outro lado, devido aos contínuos avanços observados na terapêutica fetal, a detecção de algumas doenças como a hérnia diafragmática congênita e as obstruções urinárias baixas (válvula de uretra posterior) ainda no primeiro trimestre permite mais adequada programação para o tratamento intrauterino⁴⁹.

Tabela 1 - Principais estudos sobre as taxas de detecção de malformações fetais entre a 11ª e a 14ª semanas e ao longo de toda a gestação

Autor (Ano)	Número de pacientes	Número total de malformações (Incidência %)		Diagnóstico pré-natal	
				11- 14 semanas (%)	Total (%)
Hernadi e Torocsik (1997) ⁴⁰	3991	64	1,6	35 / 64 (54,7)	54 / 64 (84,4)
D'Ottavio et al. (1998) ⁴¹	4078	88	2,2	54 / 88 (61,4)	78 / 88 (88,6)
Economides e Braithwaite (1998) ⁴²	1632	13	0,8	7 / 13 (53,8)	10 / 13 (76,9)
Whitlow et al. (1999) ⁴³	6443	63	1,0	37 / 63 (58,7)	51 / 63 (81,0)
Carvalho et al. (2002) ⁴⁴	2853	66	2,3	25 / 66 (37,8)	52 / 66 (78,8)
Taipale et al. (2004) ³⁹	4855	33	0,7	6 / 33 (18,2)	16 / 33 (48,5)
Chen et al. (2004) ⁴⁵	1609	26	1,6	14 / 26 (53,8)	20 / 26 (76,9)
Souka et al. (2006) ⁴⁶	1148	14	1,2	7 / 14 (50)	13 / 14 (92,9)
Ebrashy et al. (2010) ³⁶	2876	31	1,1	21 / 31 (67,7)	31 / 31 (100)
Total	29.485	398	1,4	206 / 398 (51,8)	325 / 398 (81,7)

Rastreamento de anormalidades estruturais maiores e de síndromes gênicas

A avaliação da TN e dos padrões de fluxo na valva tricúspide e no ducto venoso durante a USG morfológica de primeiro trimestre pode contribuir para a suspeita de várias doenças fetais, e não somente as anormalidades cromossômicas mais comuns ao nascimento⁵⁰⁻⁵⁴.

A TN aumentada (espessura acima do percentil 95 para a IG) é uma expressão fenotípica que resulta de uma série de processos fisiopatológicos diferentes, os quais podem ter como fatores desencadeantes: defeito ou falência cardíaca; anomalias no sistema linfático; composição alterada da matriz extracelular da derme; compressão do mediastino por malformações na caixa torácica ou conteúdos intratorácicos anômalos; anemia; hipoproteinemia e infecções⁵⁵. Os quatro primeiros frequentemente contribuem, isoladamente ou em conjunto, para o aumento da espessura da TN nos fetos cromossomicamente anormais, não sendo, no entanto, exclusivos dessas condições. De forma semelhante, diferentes doenças em fetos sem alterações cromossômicas podem levar ao aumento da TN por meio de um ou mais mecanismos fisiopatológicos distintos⁵⁵.

Alguns autores relatam que a prevalência de malformações estruturais graves em fetos sem anomalias cromossômicas cresce com o aumento da espessura da TN: aproximadamente 1,6% em fetos com TN abaixo do percentil 95 para a IG; 2,5% naqueles com TN entre os percentis 95 e 99 (TN=3,5 mm); 10% quando a TN mede de 3,6 a 4,4 mm; 19% quando a TN mede de 4,5 a 5,4 mm; 24% em fetos com TN entre 5,5 e 6,4 mm; e 46% quando a TN é maior do que 6,5 mm^{50,56-60}.

A ocorrência de algumas anormalidades estruturais fetais isoladas, como defeitos de fechamento do tubo neural (anencefalias e espinhas bífidas), holoprosencefalia, microcefalia, fendas faciais, gastrosquise, obstruções intestinais e anomalias renais, não é significativamente maior em fetos com TN aumentada quando estes são comparados a fetos com TN normal^{50,55}. No entanto, a prevalência de defeitos cardíacos, hérnia diafragmática, onfalocele, anomalia de body-stalk, sequência de acinesia fetal e uma série de síndromes genéticas (displasias esqueléticas de mau prognóstico, hiperplasia congênita de suprarenal, síndrome de Noonan, síndrome de Smith-Lemli-Opitz e atrofia muscular espinhal) é significativamente maior em fetos com TN alterada^{50,55}.

O aumento da TN em fetos cromossomicamente normais não está associado às infecções por sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes^{55,58}. O único agente infeccioso que tem sido associado à TN alterada e, ocasionalmente, à hidropisia é o eritrovírus (Parvovírus B19), que causa disfunção miocárdica e anemia por supressão da hematopoiese^{55,58}.

Em meio às doenças relacionadas ao aumento da TN, as cardiopatias merecem comentário especial pela

frequência com que ocorrem e por serem as principais causas de óbito neonatal por malformações. Segundo Atzei et al.⁵¹, a incidência de anormalidades estruturais do coração em fetos cromossomicamente normais aumenta com o aumento da espessura da TN: 0,9% em fetos com TN normal; 1,8% em fetos com TN acima do percentil 95 e até 3,5 mm (percentil 99); 3,5% quando a medida da TN se encontra entre 3,6 e 4,4 mm; 6,4% quando a TN mede de 4,5 a 5,4 mm; 12,7% quando a TN é maior do que 5,5 mm. Neste estudo, a prevalência de defeitos cardíacos maiores (aqueles que requerem correção por cirurgia aberta ou por cateterismo durante o primeiro ano de vida da criança) foi significativamente maior (3%) do que a observada em gestantes com história prévia de cardiopatia congênita e/ou diabetes (2%), condições amplamente aceitas como indicações formais para a realização de ecocardiografia fetal.

Essa informação, por si, justificaria a realização do exame morfológico de primeiro trimestre em todas as gestações, mesmo as de baixo risco para cardiopatias fetais. Sabe-se que a ocorrência de óbito nos neonatos cardiopatas é significativamente maior quando estes nascem sem diagnóstico pré-natal, e em centros não especializados para o atendimento dessas malformações.

A avaliação dos fluxos na valva tricúspide e no ducto venoso também contribui de forma relevante para a suspeita e, por conseguinte, para a detecção pré-natal das cardiopatias fetais⁵²⁻⁵⁴. Segundo Faiola et al.⁵², a prevalência de defeitos cardíacos em fetos cromossomicamente normais cresce gradativamente com o aumento da espessura da TN, e independentemente da presença ou não de refluxo na valva tricúspide. No entanto, o refluxo na valva tricúspide é oito vezes mais frequente nos fetos que apresentam cardiopatia do que naqueles sem esse tipo de malformação.

Em uma revisão, Maiz e Nicolaidis⁵⁴ apresentaram os resultados combinados de oito estudos que avaliaram a relação entre o fluxo anormal no ducto venoso (onda "A" reversa ou ausente) em fetos cromossomicamente normais com TN aumentada (acima do percentil 95 para a IG). Demonstraram que o fluxo alterado no ducto venoso esteve presente em 86,7% (68,8% a 100%) dos fetos cardiopatas e em 19,3% (0,0% a 40%) daqueles sem anomalias cardíacas.

Mais recentemente, dois aspectos ecográficos passíveis de avaliação no primeiro trimestre foram associados à ocorrência de disrafismos espinhais fetais, a chamada translucência intracraniana e o ângulo facial (Figura 1). Chaoui et al.⁶⁰ demonstraram que fetos com fechamento normal do tubo neural têm o quarto ventrículo cerebral (denominado neste estudo de translucência intracraniana) facilmente visível em um corte ultrassonográfico sagital estrito do polo cefálico (o mesmo utilizado para a medida da TN), ao passo que fetos com disrafismos espinhais apresentam ausência da imagem

correspondente ao quarto ventrículo. Em 2010, Lachmann et al.⁶¹ demonstraram que 90% dos fetos com defeitos de fechamento da coluna apresentam ângulo frontomaxilar (medido da mesma forma que o padronizado para o rastreamento de aneuploidias no primeiro trimestre) abaixo do percentil cinco para a IG.

Definição do prognóstico da gravidez

Em fetos cromossomicamente normais, a prevalência de óbito espontâneo aumenta exponencialmente com a espessura da TN. Fetos com TN entre os percentis 95 e 99 apresentam um risco de óbito de 1,3%; quando a TN mede de 3,5 e 4,5 mm, o risco é de 2,7%; e fetos com TN maior ou igual a 6,5 mm apresentam risco de óbito de 19%^{56,57}. As chances de uma gestação evoluir sem anormalidades ou qualquer tipo de complicação são de aproximadamente 70% quando a medida da TN se encontra entre 3,5 e 4,4 mm; 50% entre 4,5 e 5,4 mm; 30% se estiver entre 5,5 e 6,4 mm; e 15% quando tiver 6,5 mm ou mais^{56,57}.

Diagnóstico e caracterização das gestações gemelares

A gemelaridade ocorre em aproximadamente 1/80 gestações, sendo, em dois terços dos casos, proveniente da fecundação de dois oócitos (gemelaridade dizigótica – gêmeos fraternos) e em um terço dos casos, decorrente da fecundação de um único oócito (gemelaridade monozigótica – gêmeos idênticos)^{62,63}. A mortalidade perinatal nessas gestações é seis vezes mais elevada que a observada nas gestações únicas, e se deve principalmente à prematuridade e às complicações próprias da monocorionicidade^{64,65}.

As gestações monocoriônicas (dois terços das gestações monozigóticas) apresentam morbidade e mortalidade três a quatro vezes mais altas do que as observadas nas gestações dicoriônicas, o que provavelmente resulta das conexões vasculares entre as unidades feto-placentárias e malformações estruturais, que são exclusivas da monocorionicidade^{64,65}. As gestações monocoriônicas, quando comparadas às dicoriônicas e às gestações únicas, apresentam maior risco de aborto espontâneo ou óbito fetal antes da 24ª semana (10,2% e 1%, respectivamente), de parto prematuro espontâneo entre a 24ª e a 32ª semana (10,5% e 1%, respectivamente), e de recém-nascidos com peso abaixo do percentil 5 (30%, 20% e 5%, respectivamente)^{55,64}. A prevalência da pré-eclâmpsia é aproximadamente quatro vezes mais elevada em gestações gemelares do que em gestações únicas, não havendo diferença significativa entre as mono e as dicoriônicas⁶⁶. O óbito espontâneo de um dos fetos em uma gestação dicoriônica impõe riscos de dano neurológico e óbito perinatal ao outro feto de 15% e 20%, respectivamente^{67,68}. Essas complicações decorrem

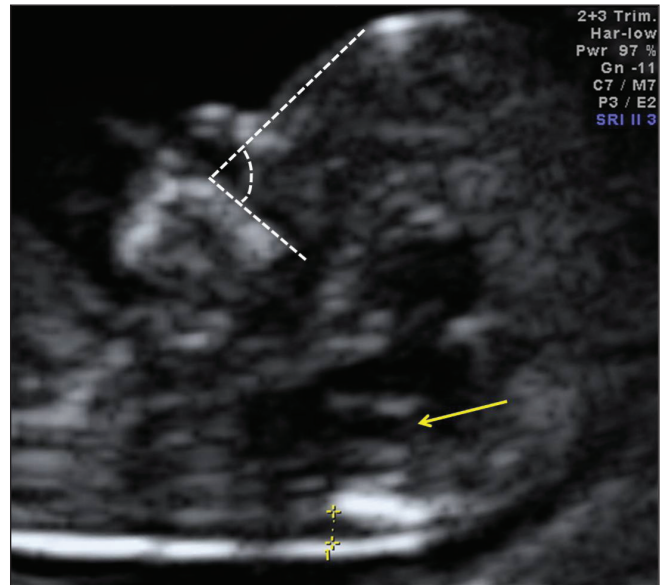


Figura 1 - Imagem ultrassonográfica sagital do polo cefálico e da região cervical de um feto normal com 12 semanas, na qual são observadas a transclerência intracraniana ou quarto ventrículo cerebral (seta amarela), as medidas da transclerência nucal (1) e do ângulo facial (pontilhado branco).

essencialmente da prematuridade^{67,68}. Na monocorionicidade, o risco de óbito perinatal do outro gêmeo pode chegar a 58%, e o de comprometimento neurológico pode chegar a 67%, ambos decorrentes de episódios de hipotensão (transfusão feto-fetal aguda) somada aos riscos do parto prematuro^{67,69-71}.

A prevalência de malformações estruturais é duas a três vezes maior na gestação gemelar monocoriônica do que na dicoriônica, sendo esta com a mesma incidência de anormalidades por feto do que as gestações únicas^{55,72,73}. Por fim, a síndrome da transfusão feto-fetal é uma condição exclusiva da monocorionicidade e, quando não tratada, evolui com óbito de pelo menos um dos fetos em 80% a 100% dos casos, e danos neurológicos nos sobreviventes em 15% a 50% dos casos^{74,75}.

Em vista do exposto, diante de uma gestação gemelar, o diagnóstico da corionicidade (e não da zigticidade) é de fundamental importância para o seguimento da gravidez, e contribui de forma significativa para a melhora no prognóstico. Se duas placentas separadas são observadas durante a ultrassonografia, a gestação é certamente dicoriônica⁷⁶⁻⁷⁸. Entretanto, em metade das gestações dicoriônicas, as placentas encontram-se muito próximas, dificultando sua diferenciação da gemelaridade monocoriônica⁷⁶⁻⁷⁸.

A gemelaridade dicoriônica é facilmente identificável por meio da ecografia a partir da sexta semana de gravidez, pela presença de um septo espesso hiperecogênico entre os dois sacos gestacionais⁷⁶⁻⁷⁸. Esse septo se torna progressivamente mais fino, mas ainda permanece mais espesso e fácil de ser identificado na sua base junto às

placentas, onde aparece como uma projeção triangular de tecido chamada de “sinal do lambda” (Figura 2)^{77,78}. Na gestação monocoriônica não existe o “sinal do lambda” porque a membrana interamniótica se insere abruptamente na placa corial, levando à formação de uma imagem ultrassonográfica que lembra a letra “T” (“sinal do T”, típico das gestações monocoriônicas) (Figura 2)⁷⁶⁻⁷⁸. Dessa forma, a avaliação da membrana interamniótica próxima à(s) placenta(s), especialmente até o final da 14ª semana, é uma maneira confiável de determinar o número de córions (placentas) da gestação gemelar quando aparentemente existe uma única massa placentária⁷⁶⁻⁷⁸. Com o avançar da gestação, há involução do folheto interno de córion, e o “sinal do lambda” torna-se progressivamente mais difícil de ser identificado⁷⁸. Na 20ª semana, esse sinal pode ser demonstrado em 85% das gestações dicoriônicas⁷⁸. Portanto, a não visualização do “sinal do lambda” a partir de 20 semanas não significa que a gestação gemelar seja monocoriônica, mas a sua identificação em qualquer IG é evidência de uma gestação dicoriônica⁷⁸.

Em estudo envolvendo 512 pacientes com gestações monocoriônicas diamnióticas, Kagan et al.⁷⁹ observaram que, quando a discrepância entre as medidas de TN entre os gêmeos era maior do que 20%, a incidência de abortamento espontâneo e/ou transfusão feto-fetal (TFF) grave era de 30%. Quando a diferença entre as medidas de TN era menor do que 20%, a taxa das mesmas complicações era de aproximadamente 10%.

A avaliação do fluxo no ducto venoso também pode contribuir para a identificação da gestação monocoriônica com maior propensão a apresentar complicações. Dois estudos recentes demonstraram que em 38% a 75% das gestações monocoriônicas que desenvolveram transfusão feto-fetal, pelo menos um dos fetos havia apresentado alteração no fluxo no ducto venoso entre a 11ª e a 14ª semana^{54,80,81}.

Tendo em vista que o prognóstico da TFF depende do estágio da doença e do comprimento do colo uterino no momento em que o tratamento é realizado, parece evidente que a identificação precoce da gestação monocoriônica com maior risco para TFF pode contribuir para a melhor adequação do seguimento da gestante⁸²⁻⁸⁵.

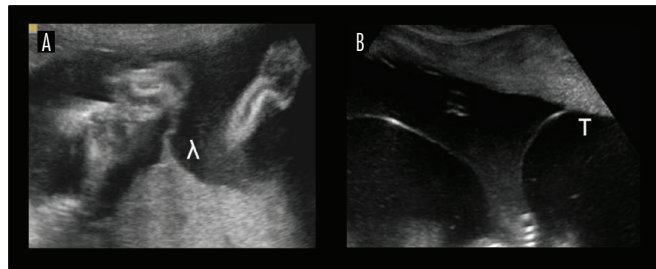


Figura 2 - Imagens ultrassonográficas demonstrando o sinal do lambda (A) e o sinal do T (B), característicos das gestações gemelares di e monocoriônicas, respectivamente.

Rastreamento da pré-eclâmpsia (PE) e da restrição de crescimento intrauterino (RCIU)

A PE e a RCIU são condições frequentemente relacionadas ao aumento na morbidade e mortalidade perinatais. Não há como impedir que aconteçam, mas é possível melhorar a identificação de um grupo de gestantes com maior risco para sua ocorrência por meio da combinação de algumas características fenotípicas e demográficas maternas, com a avaliação da resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias uterinas no primeiro trimestre⁸⁶⁻⁹⁰. Avaliando 5.148 gestantes (107 que desenvolveram PE), Plasencia et al.⁸⁶ observaram que a combinação de características fenotípicas maternas (etnia, índice de massa corporal e história prévia de pré-eclâmpsia) com o índice de pulsatilidade (IP) das artérias uterinas, medindo-se entre a 11ª e a 14ª semana, permitiu uma taxa de detecção de 81,8% (para taxa de falso positivo de 10%) dos casos de pré-eclâmpsia grave, que resultaram em partos antes da 34ª semana de gravidez.

Pilalis et al.⁸⁷, avaliando prospectivamente 878 gestantes consecutivas rastreadas entre a 11ª e a 14ª semana, relataram que a associação das características fenotípicas maternas ao IP médio das artérias uterinas e aos níveis séricos de Pregnancy-Associated Plasma Protein A apresentou melhor desempenho do que a avaliação individual desses marcadores na identificação de pacientes que, subsequentemente, tiveram PE e fetos com RCIU. Em 2008, Akolekar et al.⁸⁸ avaliaram 824 gestantes (609 controles, 127 que desenvolveram PE e 88 que tiveram hipertensão gestacional) e relataram que a combinação das características maternas com o IP das artérias uterinas e a dosagem sérica materna do fator de crescimento placentário (Placental Growth Factor) permitiu a detecção de 90% dos casos de PE precoce (falso positivo de 10%). Recentemente, Poon et al.⁹⁰, avaliando 8.424 gestantes, demonstraram que a combinação das características demográficas maternas com pressão arterial média, IP médio das artérias uterinas e dosagens séricas de Pregnancy-Associated Plasma Protein A e Placental Growth Factor permitiu a detecção de 93,1% dos casos de PE precoce para uma taxa de falso positivo de 5%. Esses resultados tornam-se mais impressionantes quando consideramos que o rastreamento usando somente as características demográficas e história prévia maternas permitem detecção de 30% dos casos para o mesmo valor de falso positivo.

Diante do exposto, parece coerente a incorporação do exame morfológico de primeiro trimestre (11 a 14 semanas de gravidez) na rotina obstétrica. Tal avaliação contribui indubitavelmente para a identificação de gestantes com maior risco para complicações e, por conseguinte, um planejamento individualizado para o seguimento de determinadas pacientes.

Referências

1. Willocks J, Donald I, Campbell S, Dunsmore IR. Intrauterine growth assessed by ultrasonic foetal cephalometry. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1967;74(5):639-47.
2. Campbell S. An improved method of fetal cephalometry by ultrasound. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1968;75(5):568-76.
3. Sabbagha RE, Sheikh Z, Tamura RK, DalCompo S, Simpson JL, Depp R, et al. Predictive value, sensitivity, and specificity of ultrasonic targeted imaging for fetal anomalies in gravid women at high risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(7 Pt 1):822-7.
4. Manchester DK, Pretorius DH, Avery C, Manco-Johnson ML, Wiggins J, Meier PR, et al. Accuracy of ultrasound diagnoses in pregnancies complicated by suspected fetal anomalies. *Prenat Diagn.* 1988;8(2):109-17.
5. Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Valentin L, Grunewald C. Detection of malformations in chromosomally normal fetuses by routine ultrasound at 12 or 18 weeks of gestation – a randomised controlled trial in 39,572 pregnancies. *BJOG.* 2006;113(6):664-74.
6. Nicolaides KH, Azar G, Sniijders RJ, Gosden CM. Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther.* 1992;7(2):123-31.
7. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992;304(6831):867-9.
8. Pandya PP, Brizot ML, Kuhn P, Sniijders RJ, Nicolaides KH. First-trimester fetal nuchal translucency thickness and risk for trisomies. *Obstet Gynecol.* 1994;84(3):420-3.
9. Braithwaite JM, Morris RW, Economides DL. Nuchal translucency measurements: frequency distribution and changes with gestation in a general population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(12):1201-4.
10. Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):652-5.
11. Acácio GL, Barini R, Pinto Júnior W, Ximenes RL, Pettersen H, Faria M. Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(1):19-23.
12. Peralta CF, Falcon O, Wegrzyn P, Faro C, Nicolaides KH. Assessment of the gap between the fetal nasal bones at 11 to 13 + 6 weeks of gestation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(5):464-7.
13. Dagklis T, Borenstein M, Peralta CF, Faro C, Nicolaides KH. Three-dimensional evaluation of mid-facial hypoplasia in fetuses with trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(3):261-5.
14. Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH. Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):609-12.
15. Borenstein M, Persico N, Kagan KO, Gazzoni A, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(1):5-11.
16. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod.* 2008;23(9):1968-75.
17. Maiz N, Valencia C, Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(5):512-7.
18. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(3):259-64.
19. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):18-22.
20. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(5):542-7.
21. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):14-8.
22. Cronin P, Ryan F, Coughlan M. Undertaking a literature review: a step-by-step approach. *Br J Nurs.* 2008;17(1):38-43.
23. Eccles M, Mason J. How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technol Assess.* 2001;5(16):1-69.
24. Whitworth M, Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD007058.
25. Caughey AB, Nicholson JM, Washington AE. First- vs second-trimester ultrasound: the effect on pregnancy dating and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):703.e1-5.
26. Bennett KA, Crane JM, O'shea P, Lacelle J, Hutchens D, Copel JA. First trimester ultrasound screening is effective in reducing postterm labor induction rates: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(4):1077-81.
27. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound measurements of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol.* 1993;82(2):230-6.
28. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101(5):422-7.
29. Stratton JF, Scanaill SN, Stuart B, Turner MJ. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(2):114-8.
30. MacGregor SN, Tamura RK, Sabbagha RE, Minogue JP, Gibson ME, Hoffman DI. Underestimation of gestational age by conventional crown-rump length dating curves. *Obstet Gynecol.* 1987;70(3 Pt 1):344-8.
31. Kramer MS, McLean FH, Boyd ME, Usher RH. The validity of gestational age estimation by menstrual dating in term, preterm, and postterm gestations. *JAMA.* 1988;260(22):3306-8.
32. Gardosi J, Vanner T, Francis A. Gestational age and induction of labour for prolonged pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(7):792-7.

33. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US. *Radiology*. 1992;182(2):501-5.
34. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984;152(2):497-501.
35. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis Y, Kosmas Y, Antsaklis P, Antsaklis A. Assessment of fetal anatomy at the 11-14-week ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(7):730-4.
36. Ebrashy A, El Kateb A, Momtaz M, El Sheikah A, Aboulghar MM, Ibrahim M, et al. 13-14-week fetal anatomy scan: a 5-year prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(3):292-6.
37. Gembruch U, Shi C, Smrcek JM. Biometry of the fetal heart between 10 and 17 weeks of gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2000;15(1):20-31.
38. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, Zosmer N, Allan LD, Nicolaides KH. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):22-9.
39. Taipale P, Ammälä M, Salonen R, Hiilesmaa V. Two-stage ultrasonography in screening for fetal anomalies at 13-14 and 18-22 weeks of gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(12):1141-6.
40. Hernádi L, Töröcsik M. Screening for fetal anomalies in the 12th week of pregnancy by transvaginal sonography in an unselected population. *Prenat Diagn*. 1997;17(8):753-9.
41. D'Ottavio G, Mandruzzato G, Meir YJ, Rustico MA, Fischer-Tamaro L, Conoscenti G, et al. Comparisons of first and second trimester screening for fetal anomalies. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;847:200-9.
42. Economides DL, Braithwaite JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(1):53-7.
43. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, Kadir RA, Economides DL. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(9):929-36.
44. Carvalho MH, Brizot ML, Lopes LM, Chiba CH, Miyadahira S, Zugaib M. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. *Prenat Diagn*. 2002;22(1):1-4.
45. Chen M, Lam YH, Lee CP, Tang MH. Ultrasound screening of fetal structural abnormalities at 12 to 14 weeks in Hong Kong. *Prenat Diagn*. 2004;24(2):92-7.
46. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I, Antsaklis P, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):393-6.
47. Korenromp MJ, Christiaens GC, van den Bout J, Mulder EJ, Hunfeld JA, Bilardo CM, et al. Long-term psychological consequences of pregnancy termination for fetal abnormality: a cross-sectional study. *Prenat Diagn*. 2005;25(3):253-60.
48. Wagner N, Abele H, Hoopmann M, Grischke EM, Blumenstock G, Wallwiener D, et al. Factors influencing the duration of late first and second-trimester termination of pregnancy with prostaglandin derivatives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155(1):75-8.
49. Deprest JA, Flake AW, Gratacos E, Ville Y, Hecher K, Nicolaides K, et al. The making of fetal surgery. *Prenat Diagn*. 2010;30(7):653-67.
50. Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;11(6):391-400.
51. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(2):154-7.
52. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13 + 6 week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(1):22-7.
53. Falcon O, Faiola S, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(6):609-12.
54. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monozygotic twin complications. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28(2):65-71.
55. Nicolaides KH, de Figueiredo DB. *O exame ultrassonográfico entre 11 + 0 - 13 + 6 semanas*. London: The Fetal Medicine Foundation; 2004.
56. Souka AP, Krampf E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(1):9-17.
57. Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;17(2):102-5.
58. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1005-21.
59. Westin M, Saltvedt S, Almström H, Grunewald C, Valentin L. By how much does increased nuchal translucency increase the risk of adverse pregnancy outcome in chromosomally normal fetuses? A study of 16,260 fetuses derived from an unselected pregnant population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(2):150-8.
60. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, Heling KS, Nicolaides KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11-13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(3):249-52.
61. Lachmann R, Picciarelli G, Moratalla J, Greene N, Nicolaides KH. Frontomaxillary facial angle in fetuses with spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(3):268-71.
62. Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. 1. *N Engl J Med*. 1973;288(24):1276-84.
63. Chauhan SP, Scardo JA, Hayes E, Abuhamad AZ, Berghella V. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):305-15.
64. Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monozygotic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(10):1203-7.
65. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Qvist I, Schwartz M, Jorgensen C, et al. Naturally conceived twins with monozygotic placentation have the highest risk of fetal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(5):644-52.
66. Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(3):228-31.
67. Bajoria R, Wee LY, Anwar S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monozygotic placenta. *Hum Reprod*. 1999;14(8):2124-30.
68. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet*. 2000;355(9215):1597-602.

69. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;119(1):47-55.
70. Adegbite AL, Castille S, Ward S, Bajoria R. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(1):156-63.
71. Fusi L, McParland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol.* 1991;78(3 Pt 2):517-20.
72. Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. *Ciba Found Symp.* 1991;162:282-96.
73. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. Congenital anomalies in twins: a register-based study. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1306-11.
74. El Kateb A, Ville Y. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(1):63-75.
75. Peralta CFA, Ishikawa LE, Passini Júnior R, Bennini Júnior JR, Nomura ML, Rosa IR, et al. História natural das gestações gemelares monocoriônicas diamnióticas com e sem transfusão feto-fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(6):273-8.
76. Shetty A, Smith AP. The sonographic diagnosis of chorionicity. *Prenat Diagn.* 2005;25(9):735-9.
77. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996;7(6):421-3.
78. Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin-chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1997;89(3):439-41.
79. 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(5):527-32.
80. 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(4):860-5.
81. Matias A, Montenegro N, Loureiro T, Cunha M, Duarte S, Freitas D, et al. Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(2):142-8.
82. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19(8 Pt 1):550-5.
83. Robyr R, Boulvain M, Lewi L, Huber A, Hecher K, Deprest J, et al. Cervical length as a prognostic factor for preterm delivery in twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation of chorionic plate anastomoses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):37-41.
84. Salomon LJ, Nasr B, Nizard J, Bernard JP, Essaoui M, Bussieres L, et al. Emergency cerclage in cases of twin-to-twin transfusion syndrome with a short cervix at the time of surgery and relationship to perinatal outcome. *Prenat Diagn.* 2008;28(13):1256-61.
85. Peralta CFA, Ishikawa LE, Bennini JR, Braga AFA, Rosa IRM, Biondi MC, et al. Ablação dos vasos placentários com laser para tratamento da síndrome de transfusão feto-fetal grave: experiência de um centro universitário no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(5):214-21.
86. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742-9.
87. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):135-40.
88. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732-9.
89. Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2008;51(4):1027-33.
90. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(5):497-502.