

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

Síndrome de Transusão Feto-Fetal

Joana Isabel Morais Dias Correia Rebelo

Orientadora: Dr.^a Filomena Maria Taborda de Araújo Costa

Porto 2011

Lista de abreviaturas

AA - Anastomoses arterioarteriais

ANP - Péptido natriurético atrial

AR - Anastomoses residuais

AV - Anastomoses arteriovenosas

BNP - Péptido natriurético cerebral

GD - Gémeo dador

GR - Gémeo receptor

MC - Gravidez monocoriónica

STFF - Síndrome de transfusão feto-fetal

TAPS - Twin anemia-polycythemia sequence

TN – Translucência da nuca

TRAPS - Twin reversed arterial perfusion sequence

VA - Anastomoses veno-arteriais

VV - Anastomoses venovenosas

RESUMO

A Síndrome de Transfusão Feto- Fetal é uma complicação que afecta 15 a 20% das gravidezes monocoriónicas diamnióticas. É uma condição na qual gémeos genotipicamente semelhantes podem adquirir fenótipos distintos. Quando não tratada, tem mau prognóstico, com taxas de mortalidade perinatal de 80-100%. Os fetos sobreviventes têm risco aumentado de distúrbios neurológicos, cardíacos e de alterações do desenvolvimento.¹

A síndrome é definida por critérios ultrassonográficos, com ênfase na discrepância entre os líquidos amnióticos e em alterações do fluxo avaliadas com *Doppler*.²

Caracteriza-se por um amplo espectro de apresentação, desconhecendo-se a totalidade da fisiopatologia que a caracteriza. Ocorrerá um desequilíbrio entre as anastomoses arteriovenosas unidireccionais não compensadas por anastomoses bidireccionais na placenta, ocasionando desenvolvimento desigual dos gémeos.¹

Apesar da apresentação habitual da síndrome ser crónica e progressiva, há casos agudos. Tipicamente desenvolve-se entre as 15 e as 26 semanas de gestação. Quintero *et al* estabeleceram um sistema de classificação, em 5 estádios, correlacionando-os com o prognóstico.²

As técnicas de tratamento incluem a amnioredução, septostomia, oclusão do cordão umbilical e fetoscopia com coagulação a laser das anastomoses vasculares.³

A fetoscopia a laser é muitas vezes curativa, constituindo um tratamento causal, ao invés da amnioredução⁴, que apesar de ser tecnicamente mais acessível, apresenta resultados inferiores ao laser.⁵

PALAVRAS-CHAVE:

Síndrome de Transfusão Feto-Fetal; gravidez gemelar; amnioredução; septostomia; fotocoagulação a laser

OBJECTIVOS:

O presente artigo pretende tratar-se de uma revisão bibliográfica do estado da arte e dos dados relevantes publicados na literatura sobre a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal. Procurou-se abordar sinteticamente o tema, explorando sumariamente a fisiopatologia, formas de apresentação, critérios de diagnóstico e abordagem terapêutica.

METODOLOGIA:

Foram pesquisadas diversas bases de dados, partindo da *Biblioteca do Conhecimento Online (b-on)*: *Academic Search Complete (EBSCO)*, *Annual Reviews*, *Current Contents (ISI)*, *Elsevier PubMed*, *SpringerLink(Springer/Kluwer)*, *Web of Science (ISI)*, *Wiley Online Library (Wiley)* e ainda no *Scirus*. Foram também consultadas várias revistas científicas de Obstetrícia e Ginecologia e de Neonatologia e o *Uptodate*. Como métodos de pesquisas, foram utilizadas diferentes combinações dos termos Síndrome de Transfusão Feto- Fetal, gravidez gemelar; amnioredução; septostomia; fotocoagulação a laser, entre outros.

ABSTRACT

The twin-twin transfusion syndrome is a complication that affects 15 to 20% of monochorionic pregnancies. It is a condition where twins genotypically similar, may acquire distinct phenotypes. When left untreated, it has a poor prognosis, with perinatal mortality rates of 80-100%. Surviving fetuses are at increased risk of neurological, cardiac and developmental disorders.

The syndrome is defined by ultrasonographic criteria, with emphasis on the discrepancy between the amniotic fluid and flow changes measured by Doppler.

It is characterized by a broad spectrum of presentation. The pathophysiology isn't totally known. Twin-twin transfusion syndrome is caused by the relative imbalanced interfetal transfusion, leading to unequal development of twins.

Despite the usual presentation of the syndrome is chronic and progressive, there are acute cases. Typically, the syndrome develops between 15 and 26 weeks of gestation. Quintero *et al* have established a staging system in five degrees, correlating with the prognosis.

Several therapies are currently used for twin-twin transfusion syndrome: amnioreduction, septostomy, umbilical cord occlusion and fetoscopy and laser ablation of vascular anastomoses.

Fetoscopy laser is often curative, providing a causal treatment. On the other hand, the amnioreduction, even if technically easier, provides a poorer outcome.

Índice

| | |
|-------------------------------------|----|
| INTRODUÇÃO | 1 |
| FISIOPATOLOGIA | 3 |
| ESPECTRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO..... | 8 |
| TRATAMENTO | 13 |
| CONCLUSÃO | 20 |
| REFERÊNCIAS | 21 |

INTRODUÇÃO

A gravidez gemelar associa-se a riscos acrescidos de mortalidade e morbidade perinatal.^{1,5} A gravidez monocoriónica corresponde a cerca de 2/3 das gestações monozigóticas, sendo os referidos riscos 3 a 10 vezes superiores em gravidezes monocoriónicas relativamente às dicoriónicas.¹

A Síndrome de Transfusão Feto- Fetal (STFF) é uma complicação característica da gravidez gemelar, que ocorre entre 15 a 20% das gravidezes monocoriónicas.¹ Esta incidência varia de acordo com as séries, podendo este valor ser uma subestimativa da realidade.

Pensa-se que a primeira referência bibliográfica a esta complicação foi feita por Friedrich Schatz, um obstetra alemão do século XIX, que estudou intensamente as gravidezes gemelares e especulou sobre a fisiopatologia da STFF.

A história natural da STFF é bastante ampla. Nos primeiros estudos sobre esta complicação, deu-se especial ênfase à discordância entre os pesos e os níveis de hemoglobina.² Esses critérios viriam a ser abandonados depois de se ter demonstrado que essas discrepâncias são bastante comuns entre gémeos monocoriónicos.

Posteriormente, com o desenvolvimento da ultrassonografia, definiram-se novos critérios diagnósticos. A síndrome passaria então de um diagnóstico neonatal para um diagnóstico intra-uterino.

Em 1999, Quintero *et al*, publicaram um estudo de referência, onde descreveram o espectro de apresentação da STFF. Segundo estes autores, apesar da história natural da síndrome ser variável, há uma forma crónica, mais frequente. Verificaram também que apesar de nem todos os gémeos afectados seguirem um curso inexorável de deterioração, a morbimorbidade aumentava quando se adoptava uma atitude expectante. Baseados nessa forma de apresentação mais comum, definiram um sistema de classificação, em cinco estádios, correlacionado com o prognóstico. Esta classificação, apesar de incompleta, continua a ter um papel fundamental na abordagem da síndrome.²

Do ponto de vista da fisiopatologia, é consensual o papel das anastomoses placentárias na STFF.³ Sabe-se que as comunicações vasculares são transversais a todas as gravidezes monocoriónicas e que podem criar *shunts* entre os fetos. Na maioria dos casos, obtém-se um equilíbrio dinâmico entre os fluxos fetais. Contudo, em gestações diamnióticas, pode haver anastomoses arterio-venosas mais profundas, que geram um fluxo unidireccional não compensado. Mantendo-se esta desigualdade, um dos gémeos torna-se receptor e o outro

dador. Com o agravamento deste desequilíbrio, o gêmeo dador pode ficar anêmico, com restrição do crescimento e oligohidrâmnios, ao invés do gêmeo receptor, que pode tornar-se pletórico, com policitemia, polihidrâmnios e hidrópsia.^{1,2,5}

Curiosamente, apesar das anastomoses vasculares se encontrarem virtualmente em todos os gêmeos MC, só uma pequena parte destes desenvolverá a STTF. A explicação para este achado ainda não está completamente esclarecida, desconhecendo-se a totalidade dos factores desencadeantes que poderão intervir na aquisição do fenótipo da doença.¹

Como veremos adiante, a STTF é genericamente abordada por duas técnicas terapêuticas: amnioredução e fotocoagulação a laser. A remoção de volume de líquido amniótico, através de amnioredução, visa obter melhoria da pressão intravascular e da circulação placentária. Esta conduta permite reduzir o risco de parto pré-termo secundário ao polihidrâmnios.⁵

A interrupção das anastomoses placentárias, através de cirurgia de fotocoagulação a laser, procura interromper o *shunt* entre os gêmeos. É um método complexo, realizado apenas em centros de referência, e nos estádios mais avançados da síndrome. Kypros Nicolaides é a uma grande referência neste campo, tendo sido um dos pioneiros da cirurgia fetal.

A fotocoagulação a laser, associa-se a menor taxa de complicações neurológicas e melhoria da sobrevida e actualmente é realizada entre as 16 e as 26 semanas de gestação.⁵

Apesar dos resultados da fotocoagulação a laser, parecerem superiores à amnioredução, são necessários estudos de seguimento a longo prazo de gêmeos tratados por cada uma das técnicas, de forma a esclarecer a fisiopatologia da síndrome. Será então possível reformular os critérios de diagnóstico e as abordagens terapêuticas mais acertivos para esta condição.⁵

FISIOPATOLOGIA

As anastomoses placentares vasculares parecem ser transversais nas gravidezes monocoriónicas (MC), participando na génese de várias complicações, nomeadamente na síndrome de transfusão feto-fetal (STFF).⁴

Já Schatz, com os primeiros estudos sobre a STFF, apontou para a existência destas anastomoses⁶, que justificariam que sangue proveniente de um dos gémeos, o gémeo dador (GD), fosse desviado para o gémeo receptor (GR).

O número, dimensão e tipo de anastomoses parece ter um papel etiológico fundamental.^{7,8} Estudos da placenta no pós-parto, com injeção de contraste, identificaram quatro tipos de anastomoses placentárias: arteriovenosas (AV), veno-arteriais (VA), arterioarteriais (AA) e venovenosas (VV).

Estas anastomoses classificam-se em superficiais e profundas. As primeiras assentam no prato coriónico, sendo verdadeiras anastomoses entre pares de artérias (AA) ou veias (VV) das diferentes circulações. As anastomoses profundas são entre uma artéria coriónica e uma veia coriónica do outro gémeo, estabelecendo a transfusão sob a placa coriónica dentro de um cotilédone. Estas são anastomoses arteriovenosas (AV), têm fluxo unidireccional, mas como geralmente são múltiplas, o fluxo sanguíneo é balanceado por anastomoses AV com fluxo contrário.⁸ As anastomoses AA ou VV são bi-direccionais, sendo o sentido e o volume do fluxo dependentes da pressão entre as duas circulações.

Fisk *et al* (2009), referem que as anastomoses AV são encontradas em 90-95% e as anastomoses AA em 85-90% das placentas MC, enquanto as anastomoses VV são encontradas em apenas 15-22%, associando-se a pior prognóstico peri-natal, mas não à STFF.⁸ Na ausência de anastomoses AA, 43-78% dos casos desenvolvem a síndrome, enquanto que 14% dos gémeos apenas com uma anastomose AA desenvolverão esta complicação.

Parece haver assim um papel protector das anastomoses AA para o desenvolvimento da STFF, também constatado com a ultrassonografia com *Doppler*. O estudo com *Doppler* tem uma sensibilidade de 85% para imagens funcionais das anastomoses AA, quando uma anastomose está presente.⁸ A detecção, por *Doppler*, de uma anastomose AA nos gémeos com STFF confere uma vantagem de sobrevivência e a detecção de uma trombose de uma destas anastomoses prediz um início de STFF.

Não existem modelos animais que permitam um estudo *in vivo* da STFF; foram criados alguns modelos computacionais na tentativa de uma melhor compreensão.⁹

Observações fetoscópicas *in vivo* mostraram a existência de pelo menos uma anastomose AV, nos casos de STFF, com múltiplas anastomoses AV em sentido contrário. Nos casos tratados por fotocoagulação a laser, observou-se que a coagulação das anastomoses tratava grande parte dos gémeos com a síndrome.

Apesar dessa constatação, inúmeros estudos têm apontado para a existência de anastomoses residuais (AR), que poderão justificar recidivas da STFF. Lopriore *et al* (2008), afirmam que em até 33% das placentas sujeitas a laser se podem encontrar AR e que estas anastomoses podem levar a 14% de recorrência da STFF.¹⁰

Apesar dos avanços nas últimas décadas, na compreensão desta síndrome, a fisiopatologia exacta ainda está por esclarecer.

Outra hipótese explicativa é a frequência superior de inserção velamentosa do cordão nas gravidezes MC, estabelecendo-se uma distribuição desigual do fluxo sanguíneo para cada um dos fetos, visto que o cordão inserido nas membranas é mais facilmente comprimido.¹¹

Para outros investigadores, a STFF é um estado angiogénico.¹² Sabe-se que a angiogénese tem um papel fundamental no desenvolvimento da placenta, já tendo sido comprovada uma associação entre alguns factores angiogénicos e patologia da gravidez. Recentemente detectou-se a presença de um factor angiogénico no sinciotrofoblasto do dador, ausente no gémeo receptor.

Resposta cardiovascular:

O evento precipitante da STFF parece relacionar-se com a hipovolemia relativa em um dos gémeos, o gémeo dador (GD), conseqüente a um desequilíbrio de fluxo nas anastomoses, que se traduzirá clinicamente por discordância entre os líquidos amnióticos.¹³

Em resposta à hipovolemia, o GD atinge valores de vasopressina três vezes superiores aos do GR.¹³ A resposta exagerada do sistema renina-angiotensina-aldosterona no GD, induz oligúria, que em casos extremos resulta em anidríamnios e no *stuck twin*. Portanto, apesar da activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona poder ser inicialmente vantajosa na resposta adaptativa à hipovolemia do dador, o aumento conseqüente da angiotensina II pode diminuir o fluxo renal e placentário, agravando paradoxalmente a oligúria, o oligohidrâmnios e a restrição do crescimento.¹⁴ A fraca perfusão e a falência renal podem originar atrofia tubular renal difusa e disgenesia renal e até falência renal observada apenas ao nascimento.^{8,15}

No gêmeo receptor (GR), a hipervolemia vai desencadear hipertrofia e/ou dilatação ventriculares e aumento da liberação de péptido natriurético atrial (ANP) e péptido natriurético cerebral (BNP). Os valores destes péptidos estão três e duas vezes, respectivamente, aumentados em relação aos GD.¹³ Estas hormonas têm acções natriurética e vasodilatadora potentes (resultando em poliúria e polihidrâmnios) e podem levar à supressão da vasopressina aumentando ainda mais a poliúria.⁸

Ilustrando este mecanismo, Guilherme *et al* (2009), publicaram um caso de discordância do sistema renina-angiotensina no primeiro trimestre, com morte de ambos os fetos às 13,5 semanas. O grupo encontrou um GD pálido, com coração normal e rins ligeiramente hipoplásicos e um GR com cardiomegalia e rins hipertróficos. A análise imunohistoquímica dos rins mostrou secreção de renina no dador, mas não no receptor, com expressão mais intensa de um receptor da angiotensina II no dador. A renina apareceu em níveis qualitativamente superiores no território placentário do receptor.¹⁶

O grupo interpretou assim que na STFF o dador hipovolémico produz hormonas vasoactivas que paradoxalmente atingem o GR ao atravessarem as anastomoses placentárias, exacerbando a hipervolemia deste.¹⁶

As alterações cardiovasculares tendem a ser progressivas, procurando compensar a hipervolemia.¹³ Quando se instala hipertensão venosa há mobilização do líquido intravascular para espaços intersticiais e obstrução linfática, podendo haver hidrósia fetal.

Como se disse, a STFF leva a alterações funcionais e estruturais do coração do GR: hipertrofia unilateral ou bilateral ventricular, dilatação ventricular, insuficiência da válvula tricúspide, insuficiência mitral, disfunção sistólica e obstrução do trato de saída do ventrículo direito e estenose/ atrésia da válvula pulmonar.^{8,13,15,17}

O *output* cardíaco biventricular dos receptores não é maior que o encontrado em controlos. A cardiomegalia é devida sobretudo à hipertrofia miocárdica e não à dilatação cardíaca; a disfunção diastólica está presente em aproximadamente 2/3 dos receptores em fases precoces e a hipertrofia ventricular e a disfunção diastólica precedem a disfunção sistólica na maioria dos casos. A própria evidência de hipertensão sistémica em GR com insuficiência tricúspide e em recém-nascidos com ou sem insuficiência atrioventricular, são evidência de aumento da pós-carga.^{15,18}

Algumas destas alterações do GR aliviam com a terapia laser. Paradoxalmente, alguns estudos documentaram, imediatamente após o laser, agravamento da função cardíaca nos GD (fluxo anormal do ducto venoso e insuficiência tricúspide), o que eventualmente se deve à hipovolemia relativa que o receptor experimenta após a interrupção das anastomoses.¹⁸

A STFF constitui assim um exemplo paradigmático de uma situação onde gémeos genotipicamente semelhantes, desenvolvem fenótipos cardiovasculares distintos.⁸ Como Matias (2000) refere, a STFF constituiu um modelo experimental humano privilegiado para estudar um quadro de insuficiência cardíaca em ambos os fetos.¹¹

Evidências recentes sugerem que a rigidez arterial tem um valor preditivo independente para eventos cardiovasculares. Kateb e Ville (2008) especulam que as adaptações fisiológicas *in utero* aos níveis elevados de angiotensina podem estar na génese de um aumento da rigidez vascular em crianças que foram dadoras na gestação.¹

A avaliação dos péptidos natriuréticos tem importância crescente na abordagem de várias patologias cardíacas. O seu papel diagnóstico e prognóstico na STFF ainda não está definido.¹⁷ Num estudo que incluiu 157 GR e 6 controlos, verificou-se existir uma correlação estatisticamente significativa entre os níveis de NT-proBNP e uma maior gravidade da cardiomiopatia, com uma sensibilidade de 70-87% e especificidade de 42-67%. A detecção deste péptido poderá ter utilidade diagnóstica futura nos casos onde não é possível pela ecocardiografia avaliar a disfunção cardíaca. A identificação de biomarcadores que traduzam a cardiomiopatia será extremamente útil, sobretudo nos estádios precoces.

Morbilidade neurológica:

Relacionando a morbilidade cardiovascular com a neurológica, verifica-se que os GR com disfunção cardíaca têm risco superior para padecer de paralisia cerebral.¹⁷ No entanto, Lopriore *et al*, num estudo de revisão, referem que o risco de prognóstico neurológico adverso é igual em GD e GR.⁶

Pensa-se que a maioria das lesões neurológicas dos recém-nascidos que tiveram STFF tem uma origem pré-natal,¹⁹ apesar de se relacionar também com a prematuridade. Como durante a vida fetal, o ventrículo esquerdo é responsável pela perfusão cerebral, a sua disfunção pode levar a hipoperfusão cerebral, o que poderá explicar parte da morbilidade neurológica observada nos sobreviventes da síndrome, mesmo após o tratamento a laser com sucesso.¹⁸

Num estudo pós- parto, Wee e Fisk (2002) reportaram lesões da substância branca, adquiridas antes do parto, em 35% dos gémeos, não condicionando necessariamente atraso no desenvolvimento. A maioria das lesões era *minor*, afectando de igual modo GR e GD

(ventriculomegalia moderada, pseudocistos subependimários, quistos da substância branca, ecogenicidade dos gânglios da base, vasculopatia do lenticuloestriado).¹⁹

A morbidade neurológica é 7 vezes superior nos gémeos monocoriónicos do que nos gémeos dicoriónicos.⁶ Parece haver menos alterações imagiológicas cerebrais, nas crianças que foram tratadas com a fotocoagulação a laser, do que por amnioredução.⁶

Lenclen *et al* (2009), seguiram um conjunto de crianças até aos 2 anos, que tinham sido tratadas por amnioredução ou fotocoagulação a laser. O grupo verificou que o desenvolvimento neurológico foi semelhante nas crianças tratadas por laser comparativamente aos controlos dicoriónicos, mas os sobreviventes tratados por amnioredução apresentaram maior morbidade neurológica.²⁰

Ainda assim, serão necessários mais estudos que acompanhem gémeos com STFF no pós-parto por períodos mais prolongados, para que se possa perceber melhor a magnitude das sequelas neurológicas e o impacto dos diferentes tratamentos.

ESPECTRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

O espectro de clínico da STFF é amplo. Geralmente a grávida está assintomática, detectando-se discordância entre os volumes amnióticos, com hipovolemia e oligohidrâmnios no gêmeo dador e hipervolemia e polihidrâmnios no gêmeo receptor.¹³

O diagnóstico é então definido por critérios ecográficos: sequência de oligo-polihidrâmnios (por exemplo, medição da bolsa maior do líquido amniótico no saco do dador \leq 2cm e >8 cm no saco do receptor). Após as 20 semanas, a medição da bolsa maior para o polihidrâmnios deve ser superior a 10 cm.¹³

Em casos extremos, o oligohidrâmnios pode cursar como *stuck twin*, situação em que o gêmeo dador é comprimido contra a parede uterina dada a quase ausência de líquido amniótico no seu saco, enquanto o gêmeo receptor se move livremente num grande volume de líquido amniótico. Havendo progressão da síndrome podem surgir ainda hidrópsia e morte fetal.¹⁶

A STFF faz diagnóstico diferencial com outras complicações, nomeadamente transfusão aguda intraparto e restrição do crescimento intra-uterino. Na primeira situação, o *stress* fetal durante o trabalho de parto induz uma queda abrupta da tensão arterial em um dos gêmeos, havendo uma transfusão inter-gêmeos aguda através das anastomoses placentárias. No parto, um dos gêmeos está pálido e o outro pletórico.¹⁹ A distinção da STFF com a restrição do crescimento intra-uterino baseia-se na ausência de polihidrâmnios e edema do cordão, *Doppler* venoso normal e dimensões vesicais normais no gêmeo maior.¹⁹

Existem várias formas de apresentação da síndrome: crónica, aguda *perimortem*, aguda perinatal e *Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence* (TRAPS).²¹ A forma crónica é a mais frequente.

Quintero *et al* propuseram, em 1999, um sistema de classificação da STFF, baseando-se nos achados da ecografia bidimensional e na velocimetria *Doppler*. Esta classificação foi primariamente desenvolvida com o objectivo de correlacionar a clínica com o prognóstico. Com esta publicação ficou claro que a idade gestacional não é preditiva de pior prognóstico.²

A classificação tem vindo a ser alterada, sendo a que a seguir se segue uma versão actualizada:⁸

| Classificação de Quintero | |
|---------------------------|---|
| Estádio I | Sequência oligohidrâmnios/ polihidrâmnios. Discordância entre os líquidos amnióticos. |
| Estádio II | Sequência oligohidrâmnios/ polihidrâmnios Não visualização da bexiga do dador. <i>Doppler</i> normal. |
| Estádio III | Sequência oligohidrâmnios/ polihidrâmnios Não visualização da bexiga do dador. <i>Doppler</i> anormal, em qualquer um dos gémeos (alterações do fluxo da artéria umbilical com ausência/ inversão das frequências telediastólicas, fluxo invertido no ducto venoso, fluxo venoso umbilical pulsátil). |
| Estádio IV | Hidrósia em um ou ambos os fetos |
| Estádio V | Morte de um ou ambos os fetos |

Do ponto de vista fisiopatológico, nos estádios I-II há desequilíbrio dos líquidos amnióticos, enquanto que nos estádios III-IV há manifestações cardiovasculares.⁴

Wee e Fisk (2002) reforçaram que a progressão rápida para um estágio mais avançado da classificação é o melhor preditor de prognóstico.¹⁹ 20-30% dos estádios precoces de STFF regride com tratamento por amnioredução ou septostomia, estádios mais avançados requerem tratamento definitivo com ablação a laser ou oclusão do cordão.⁴

O uso dos critérios de Quintero permite então, fazer uma melhor comparação dos resultados das diferentes abordagens terapêuticas da STFF. Em 2003, Quintero *et al*, aplicaram a classificação a uma série de gestações com STFF, em que um dos grupos foi submetido a amnioredução e outro a fotocoagulação a laser. Definiram como gravidez bem sucedida as gestações nas quais pelo menos um gémeo sobreviveu e correlacionaram-na com o estágio de classificação. Encontraram correlação no grupo sujeito a amnioredução, mas não no tratado com laser. Justificaram este achado pelo facto de a fotocoagulação a laser interromper o fluxo através das anastomoses, enquanto que com a amnioredução o desequilíbrio circulatório permanecia.²²

Pese embora tenham sido sugeridas alterações à classificação, não existe actualmente uma versão que contemple todas as mudanças propostas. De entre as limitações da

classificação, salienta-se o facto de se basear no pressuposto que quanto mais precoce a apresentação e quanto maior a discordância nos tamanhos, pior o prognóstico.² No entanto, actualmente sabe-se que o percurso da síndrome nem sempre obedece a essa progressão. Já foram descritos casos de síndromes que progridem de um estágio I para um estágio III, em dias, e casos de regressão de doença (15% dos estádios I e 60% dos estádios II).¹³ Também pode ocorrer morte de ambos os fetos nos estádios I ou II sem que tenham evoluído para os estádios seguintes.

Efectivamente, a classificação não contempla as apresentações atípicas da síndrome, aplicando-se apenas à forma crónica.

A título de exemplo, é possível que um dos fetos tenha a bexiga visível, mas adicionalmente tenha um fluxo umbilical alterado.

Também não está provado que a não visualização da bexiga no gémeo dador, que constitui o estágio II da classificação, seja representativa da fisiologia fetal. Num estudo de Yamamoto *et al* (2007), estão expostos casos de gémeos dadores, estágio I, onde foi documentada oligúria e anúria.²³

Além disso, deve-se questionar o facto de a classificação se basear na presença de polihidrâmnios e oligohidrâmnios, visto que a relevância deste critério no estabelecimento de um prognóstico perinatal adverso é controversa.²⁴

Diagnóstico precoce:

Têm-se desenvolvido pesquisas no sentido de estabelecer critérios de diagnóstico precoce da STFF.

Matias (2000) na sua tese onde explorou o retorno venoso na avaliação da função cardíaca fetal, fala-nos que a combinação da translucência da nuca (TN) e do fluxo no ducto venoso às 10-14 semanas, pode constituir um teste de rastreio para a STFF visto que traduz a disfunção hemodinâmica associada às anastomoses placentárias e à expressão precoce de insuficiência cardíaca fetal. O seu grupo demonstrou maior prevalência de fluxo anormal do ducto venoso durante a contracção auricular entre as 10-14 semanas em gémeos MC que vieram a desenvolver STFF.¹¹

Sabe-se que o ducto venoso é uma estrutura essencial na distribuição e regulação do sangue umbilical oxigenado, possuindo uma onda muito sensível a alterações da capacidade funcional cardíaca: “onda A”. A equipa de Matias demonstrou a existência de um fluxo nulo ou invertido no ducto venoso durante a contracção auricular do GR, entre as 10-14 semanas, em gémeos MC com discrepância nas TN superior a 0,7 mm (2/13 casos). Este achado mostrou-se

premonitor do desenvolvimento da STFF entre as 18-20 semanas. Nos casos em que não houve diferença da TN e o fluxo do ducto venoso era normal, não se desenvolveu síndrome, o mesmo se verificando em dois casos em que se constatou diferença nas TN mas onde fluxo ductal era normal.¹¹

Todavia, Kateb e Ville (2008) duvidam da possível correlação entre a discordância no primeiro trimestre das TN, do fluxo do ducto venoso e do comprimento crânio-caudal.¹

No entanto, estudos anteriores mostraram uma relação entre o desenvolvimento da STFF e TN acima do percentil 95.²⁵ O mesmo estudo revelou não haver relação entre a discordância do tamanho entre os fetos e progressão para STFF. Contrariamente, um estudo subsequente mostrou que a discordância no tamanho está associada a maior risco de desenvolvimento de STFF e que, quanto mais cedo houver discordância, mais precoce é o seu aparecimento.²⁶

Tal como Matias (2000), Kagan *et al* (2007),²⁷ demonstraram que a discordância na TN ente as 11 e as 14 semanas pode ser usada como preditor da STFF. Segundo estes, uma discordância superior a 20% aumenta o risco de STFF grave, requerendo tratamento intrauterino em 30% dos casos. Para uma discordância menor que 20%, este risco é inferior a 10%.

Stamilio *et al* (2010), realçam que, variáveis de função renal, factores de performance cardiovascular e as anastomoses vasculares placentárias têm demonstrado utilidade enquanto factores de prognóstico na STFF.²⁴ Como já foi referido, as anastomoses AA têm um papel protector no desenvolvimento da STFF, conferindo melhor prognóstico, enquanto as anastomoses AV estarão envolvidas na génese da STFF. Na existência de anastomoses AV, a presença de anastomoses AA associou-se a maior taxa de sobrevivência, independentemente do estágio de Quintero. A detecção de anastomoses AA anteparto, poderia ser útil na triagem dos estádios II que necessitam de vigilância e não de tratamento invasivo.²⁴

As anastomoses AA podem ser detectadas com ecografia bidimensional com *Doppler* a partir das 10 semanas de gestação, contudo como a sua visualização depende do tamanho, a maioria só é detectável a partir das 18 semanas. A ausência de anastomoses AA têm maior sensibilidade e valor preditivo positivo (64 e 71%, respectivamente) que a TN.⁸ No entanto a grande dificuldade em usar este marcador como indicador corrente de prognóstico, reside no facto de nunca ser possível ter a certeza se as anastomoses se encontram realmente ausentes ou se apenas não as conseguimos visualizar até ao terceiro trimestre de gravidez. Assim, este critério torna-se apenas útil quando uma anastomose é visualizada.

Monitorização da Síndrome de Transfusão Feto-Fetal:

Não está estabelecido qual o intervalo ideal na monitorização ecográfica da STFF. Alguns obstetras defendem que se realize uma observação ecográfica a cada duas semanas, com início na 16ª semana até ao parto.^{13 28} A ecografia das 16 semanas deverá avaliar o volume de líquido amniótico e concluir se ambas as bexigas são detectáveis. Às 18 semanas, procede-se a uma avaliação anatómica e reavaliam-se os dois parâmetros anteriores. Nas observações seguintes, alternam entre uma observação simplificada do líquido amniótico e uma observação detalhada dos restantes parâmetros incluindo os marcadores de crescimento fetal (a cada 4 semanas).¹³

TRATAMENTO

O STFF é letal em 80-100% dos casos não tratados, apresentando um risco de 15-50% de incapacidade nos sobreviventes.¹ Há grande controvérsia quanto ao tratamento óptimo da STFF. Carecem critérios de tratamento rigorosos e estudos *randomizados* que comparem as modalidades de tratamento disponíveis.²⁸

As técnicas de tratamento incluem a amnioredução ou amniocentese seriada, septostomia, oclusão do cordão umbilical e fetoscopia com coagulação a laser das anastomoses vasculares.³ Em determinados casos opta-se por uma conduta expectante.

Uma revisão da MEDLINE envolvendo 28 estudos, desde 1966 a 1991, incluiu um total de 68 gravidezes com STFF não tratados. Verificou-se uma sobrevivência perinatal em 30% dos casos, sendo que 9 dos 12 bebês seguidos tiveram um desenvolvimento neurológico normal.²⁹

A avaliação ecográfica semanal é provavelmente uma alternativa mais segura do que a amnioredução nos estádios iniciais da STFF.²⁸ Complicações resultantes de amniocentese podem condicionar negativamente um tratamento futuro com fotocoagulação a laser, que eventualmente poderia ser curativo. De entre essas complicações salienta-se a perfuração não intencional da membrana, separação amnio-coriónica, hemorragia intraamniótica e ruptura prematura de membranas. Constata-se que, mesmo não havendo ruptura prematura de membranas, a simples lesão iatrogénica das membranas aumenta significativamente a dificuldade em introduzir o fetoscópio para proceder à coagulação das anastomoses vasculares.

A deterioração clínica de um dos fetos é a indicação *major* para induzir parto assim que tenha sido atingida uma idade gestacional viável.²⁸

AMNIOREDUÇÃO

Relativamente à abordagem intervencionista na STFF, a amnioredução constitui a técnica mais acessível e de mais fácil execução, útil quando há sintomatologia materna. Apresenta taxas de sobrevivência fetal superiores à conduta expectante, mas taxas de mortalidade e défices neurológicos superiores à fotocoagulação.⁵

Trata-se de uma terapêutica meramente sintomática, eficaz apenas nos casos moderados e com um índice de insucesso de 1 em 3 casos tratados.²⁸

A técnica consiste na remoção de líquido da cavidade amniótica do GR, reduzindo a distensão uterina (que é factor de risco para parto prematuro e ruptura prematura de membranas) e parece melhorar a perfusão uteroplacentária.^{1 28}

Não existem critérios rigorosos que delimitem o momento de início das amniocenteses seriadas. São possíveis indicações: alívio da sintomatologia materna (por exemplo, melhoria da dificuldade respiratória), eventual diminuição do risco de parto pré-termo em grávidas com contracções uterinas frequentes ou diminuição do comprimento do colo do útero.^{1 28}

Existem várias técnicas de amnioredução, sendo que não existem estudos *randomizados* que tenham avaliado qual a ideal. Também não há consenso quanto à quantidade e velocidade na remoção do líquido amniótico, nem quanto ao uso de agentes tocolíticos ou antibióticos.²⁸ Alguns centros recomendam que não se retire mais de 5 litros de líquido amniótico durante uma hora. A remoção de quantidade superior pode levar a descompressão do útero, aumentando o risco de abortamento e bradicardia fetal. Oitenta por cento dos casos vão necessitar de mais de uma amnioredução.¹

Moise *et al* (2010), preconizam uma anestesia de longa acção com um anestésico local, introduzindo uma agulha raquidiana nº18 na cavidade amniótica do feto com polihidrâmnios.²⁸ A agulha deve passar o mais perto possível da linha média do útero, com uma ligeira angulação em direcção ao esterno da grávida, visto que isto reduz a possibilidade de a agulha se deslocar à medida que o volume do útero diminui com a amnioredução.²⁸

O registo internacional de amnioredução, incluiu um total de 223 gestações gemelares, de 20 unidades de medicina fetal, com STFF diagnosticados antes das 28 semanas e tratados com 760 amnioreduções. As complicações inerentes ao procedimento foram a ruptura prematura de membranas (até 48 horas do procedimento, observada em 6% dos casos), abortamento espontâneo em 3%, stress fetal em 2%, morte fetal em 2%, *abruptio placentae* em 1,3% e corioamnionite em 1%. Em 55% dos casos, ambos os gémeos sobreviveram, em 31% dos casos sobreviveu um dos gémeos e houve 14% de nados-mortos. Durante as primeiras quatro semanas de vida, 30% dos gémeos sobreviventes morreu. 24% dos GR e 25% dos GD que atingiram as quatro semanas de vida tinham alterações intracranianas na ecografia cerebral neonatal.²⁸

Apesar de se conseguirem resultados razoáveis com amnioredução nos estádios precoces (I e II), o prognóstico piora nos estádios avançados, onde outras modalidades terapêuticas devem ser preferidas.²⁸

Provavelmente, esta modalidade de tratamento é mais útil nos casos de STFF moderado onde já se atingiu as 26 semanas de gestação.²⁸

SEPTOSTOMIA

A septostomia consiste na perfuração da membrana inter-fetal de forma a equilibrar o volume e pressão dos líquidos amnióticos. Esta técnica parece não reverter as manifestações da STFF, sendo útil para prolongar a gravidez nas mulheres que atingiram as 26 semanas de gestação.²⁸

A técnica consiste na introdução de uma agulha raquidiana de 22 Gauge, guiada por ultrassonografia, do saco com oligohidrâmnios para o saco com polihidrâmnios. Nos casos de *stuck twin*, em que não se visualiza a membrana, a agulha passará tão perto quanto possível do saco deste gêmeo.⁵ Deve ser feita uma única punção; múltiplas punções aumentam o risco de ruptura da membrana inter-fetal e entrelaçamento dos cordões umbilicais. Um dia após o procedimento recomenda-se ultrassonografia, esperando-se que a visualização da membrana inter-fetal seja fácil e que se mova livremente.²⁸

É possível proceder a septostomia e amnioredução conjuntamente, caso haja sintomas maternos. Nessa altura procede-se à amnioredução e em seguida é introduzida uma agulha raquidiana nº 22 G através da agulha introduzida para a amnioredução e faz-se a septostomia.²⁸

Num estudo retrospectivo comparando a amnioredução com a septostomia, verificou-se que a última permitia um intervalo de tempo desde o diagnóstico ao parto significativamente superior. Não houve diferença significativa no número de gémeos sobreviventes dos dois grupos.⁵

Moise *et al* desenvolveram um ensaio *randomizado*, comparando os dois tratamentos. Concluíram, tal como o grupo anterior havia sugerido, que a septostomia tem a vantagem de implicar um procedimento único, ao contrário da amnioredução, no tratamento dos casos graves. Apesar de teoricamente a septostomia se poder associar a risco superior de entrelaçamento dos cordões umbilicais, com conseqüente morte fetal, os autores descreveram complicações mínimas.²⁸

Contudo, a destruição da membrana inter-fetal compromete a monitorização futura visto que o saco do dador já não traduzirá a função urinária do feto e pode dificultar a visualização num eventual tratamento subsequente com laser.^{1 28}

Ainda assim, a amnioredução e septostomia continuam a ser opções válidas nos estádios I e II. Se se verificar progressão após qualquer um destes procedimentos, o laser parece ser o tratamento de escolha.²⁸ Todavia, tendo em conta o risco de síndrome de banda pseudo-amniótica e progressão da doença no dador e receptor, a septostomia não deve ser preferida, enquanto outra técnica estiver disponível.¹

ABORTAMENTO SELECTIVO

A interrupção da gravidez pode ser uma opção justificada por um mau prognóstico perinatal expectável, sobretudo devido a morbilidade neurológica.⁸ O abortamento selectivo de um dos fetos, geralmente o receptor, era uma opção mais comum antes da existência da fotocoagulação, obtendo-se uma taxa de sobrevivência máxima de 50%, segundo algumas séries.¹ Hoje pode ser considerado se o sofrimento fetal ou o estado clínico de um dos fetos, colocar em risco o outro feto¹, sendo que a evidência disponível não mostra diferenças no resultado entre receptores e dadores.³ O tratamento com laser mal sucedido, bem como a recorrência do STFF ou TAPS (*Twin anemia-polycythemia sequence*) podem ser indicações para abortamento selectivo.²⁷

A oclusão do cordão umbilical antes das 18- 20 semanas¹, mostrou-se um método eficaz para abortamento selectivo em gestações MC complicadas.³ A partir das 20 semanas este tratamento pode não ser eficaz devido à dimensão dos vasos do cordão umbilical.¹

Em gravidezes MC a técnica convencional com injeção de cloreto de potássio não deve ser usada, devido ao risco de embolização para o feto saudável.³ Surgiram técnicas minimamente invasivas, para reduzir os riscos de atingir a circulação do gêmeo com prognóstico favorável. O procedimento é guiado por ultrassonografia, com um eléctrodo de cauterização bipolar de 3 mm (*bipolar cautery forceps*). A oclusão do cordão do receptor é tecnicamente mais fácil, porque o cordão é mais facilmente detectado devido ao polihidrâmnios. Se se optar por oclusão do cordão do dador, a observação pode ser facilitada com uma amnioinfusão antes da oclusão com o eléctrodo bipolar.²⁷

FOTOCOAGULAÇÃO A LASER

A fetoscopia com coagulação a laser é o melhor tratamento para a STFF³⁰, tratando-se de um tratamento causal e com intenção curativa para ambos os fetos.³¹

Numa meta-análise que incluiu o estudo *Eurofetus*, foram comparados 432 casos tratados com fotocoagulação com 179 tratados por amnioredução. 55-77% dos fetos do primeiro grupo e 38- 81% do segundo grupo sobreviveram . Houve morte neonatal em 4-12% dos gêmeos tratados com laser e 14-39% dos tratados por amniocenteses seriadas. Detectaram-se anomalias neurológicas em 2-33% após o laser e 18-83% após amnioredução. Os fetos tratados com a fotocoagulação tiveram duas vezes mais hipótese de sobreviver do

que os fetos tratados por amnioredução e 5 vezes menos risco de apresentar morbidade neurológica.³¹

A fotocoagulação a laser é realizada, em centros especializados, entre as 16 e as 26 semanas. Antes das 16 semanas é tecnicamente difícil efectuar fotocoagulação dado que ainda não ocorreu fusão das membranas, nem tão pouco há polihidrâmnios.⁸ Raramente é feita fotocoagulação a partir das 26 semanas, pelo risco de ruptura de vasos, havendo a alternativa de indução do parto⁸. Publicações recentes têm apresentado resultados animadores de pacientes tratadas com laser após as 26 semanas de gestação³². Nos EUA, a *Food and Drug Administration* não aprovou a foto-coagulação a laser no terceiro trimestre de gravidez.²⁸

Habitualmente a fotocoagulação é feita em ambulatório, com anestesia local e sedação intravenosa.²⁸ Antibióticos profiláticos (amoxicilina e ácido clavulânico) e tocolíticos (indometacina, p.e.) são administrados uma hora antes da cirurgia.¹

O fetoscópio é inserido através do abdómen materno de modo a permitir a melhor visualização do equador placentário. O fetoscópio, tem 2 a 3 mm de diâmetro, e introduz-se por via percutânea ou através de mini-laparostomia, na cavidade amniótica, guiado por ultrassonografia. Um laser (com 20 a 40 watts a partir de um díodo ou laser YAG) é direccionado através de uma fibra de quartzo de 400 a 600 µm introduzida no canal operatório do fetoscópio. Um segundo canal operatório irriga continuamente o campo operatório, para melhorar a visualização. A coagulação é feita a uma distância aproximada de 1 cm e perpendicularmente, evitando tocar directamente no vaso.¹⁰ Após a fotocoagulação, o fetoscópio é retirado e procede-se a uma amnioredução até que o líquido amniótico normalize.²⁸ Vinte e quatro a quarenta e oito horas após o procedimento repete-se ultrassonografia.¹

Da cavidade do recipiente, a membrana inter-fetal corresponde a uma linha branca. A identificação do tipo de vasos que atravessam a membrana segue o princípio de que as artérias têm uma cor mais escura que as veias. As anastomoses AV ou VA surgem como um vaso único com origem no dador ou receptor; este vaso desaparece na placenta e um segundo vaso na proximidade imediata do vaso que desapareceu pode ser encontrado no outro gémeo. As anastomoses AA são vasos tortuosos na superfície da placenta.¹

Na técnica original, de De Lia (1990)^{1 28} havia ablação de todos os vasos superficiais da placenta que atravessavam a membrana; em 1998 a equipa de Quintero criou uma técnica de fotocoagulação a laser selectiva (FLS), que consiste na destruição com laser das anastomoses placentárias. A pertinência desta nova técnica deriva da constatação que nem todos os vasos que atravessam a membrana são anastomoses (e só estas é que estão envolvidas na patologia da síndrome) e que a destruição aleatória de todos os vasos poderia causar a não perfusão de áreas da placenta, aumentando mesmo o risco de perda fetal de um ou ambos os

fetos. Por outro lado, a localização da membrana nem sempre coincide com a localização do equador vascular.

Idealmente, a coagulação não selectiva dos vasos só é feita quando não é possível identificar as anastomoses interplacentárias. Todavia, para alguns autores, a coagulação nunca é absolutamente selectiva, por variadas razões, nomeadamente a inserção da placenta, a posição fetal em relação ao cordão umbilical e às membranas inter-fetais. Na prática, faz-se uma combinação de coagulações selectivas e não selectivas e a selectividade torna-se num parâmetro quantitativo da cirurgia.¹

Em 2003, a equipa refinou a técnica, propondo uma fotocoagulação a laser selectiva e sequencial. Com esta técnica, procurou-se controlar as complicações hemodinâmicas resultantes da interrupção da comunicação de fluxo sanguíneo, procedendo-se à destruição das anastomoses AV do dador para o receptor em primeiro, seguida da destruição das anastomoses AV do receptor para o dador. Esta abordagem resultou numa probabilidade de perda fetal inferior e uma taxa de sobrevivência de ambos os fetos superior.²²

As placentas anteriores constituem um desafio técnico porque não é possível obter uma imagem perpendicular ao prato coriônico com o fetoscópio.³² Inicialmente as pacientes com placentas anteriores eram excluídas deste tratamento; posteriormente, optava-se, nestes casos, por uma laparotomia com exteriorização do útero, com posterior inserção do fetoscópio.³² A técnica percutânea lateral permite visibilidade aceitável para a maioria das placentas anteriores.³³ A utilização de fetoscópios flexíveis não trouxe melhorias no prognóstico fetal, mas reduz o tempo de cirurgia. Entretanto, foram desenvolvidas técnicas minimamente invasivas, combinando laparoscopia com fetoscopia, que permitem a abordagem da parede posterior uterina, em gestantes com placenta anterior. Num estudo prospectivo em 16 gestantes com placenta anterior submetidas a fetoscopia por laparoscopia, obteve-se uma taxa de sobrevivência fetal equivalente à das gestantes com placenta posterior, mas uma taxa de complicações peri-operatórias superior.³²

Há poucas referências à curva de aprendizagem da fotocoagulação a laser: parece haver uma relação directa entre a experiência do cirurgião e o prognóstico, mas os factores que influenciam a curva estão pouco estudados.²⁸

As complicações perioperatórias são comuns, predominando a ruptura prematura de membranas (7% após uma semana do procedimento e 17% após três semanas), a saída de líquido amniótico para a cavidade peritoneal materna (7%), sangramento vaginal (4%), abortamento (2%) e corioamnionite (2%) e síndrome tipo bandas amnióticas (1 caso). Estas

complicações são comparáveis às da amnioredução, excepto a ruptura prematura de placenta, que é mais comum.²⁸

O risco de parto prematuro nas mulheres tratadas com laser é de 87,5%. Há um risco de 12% de parto antes das 24 semanas de gestação e de 24% entre as 24 e as 28 semanas.³⁴

Por outro lado, apesar da intenção curativa do laser, há recorrência de STFF em 14% e TAPS em 13%. Estas complicações explicam-se pela existência de AR. Lopriore *et al* 2009, referem que as AR se podem tratar de pequenos vasos que aumentam e se tornam funcionantes quando as restantes anastomoses são destruídas.¹⁰ A elevada taxa de detecção destas anastomoses pode ser justificada também pelas limitações técnicas inerentes à fetoscopia; em estudos *ex vivo* e com o recurso a corantes, devemos esperar sempre uma detecção considerável de anastomoses após uma coagulação que se pretendia eficaz. A própria hipovolemia e vasoconstricção das anastomoses durante a agressão cirúrgica dificulta a visualização de alguns destes vasos.

Face a este risco, recomenda-se observação semanal por ultrassonografia e *Doppler* até ao parto.¹

Uma revisão bibliográfica, que analisou 40 estudos que reportaram as complicações maternas da fotocoagulação, revelou uma taxa global de 5,4%.³⁵ De entre as complicações destaca-se: indicação para transfusão sanguínea, infecção, hemorragia, embolia de líquido amniótico, necessidade de laparotomia, edema pulmonar e morte.³⁴

CONCLUSÃO

A STFF é uma complicação grave das gravidezes monocorióncias, onde ocorre transfusão de sangue do gêmeo dador para o gêmeo receptor³⁶, através de anastomoses inter-placentárias. É uma complicação grave, associada a riscos elevados de mortalidade fetal e neonatal. Os fetos sobreviventes têm riscos de morbidade cardiovascular, neurológica e atraso do desenvolvimento superiores.^{1,15}

A fisiopatologia da síndrome ainda não está completamente esclarecida¹⁵ e o espectro clínico é amplo, nem sempre obedecendo a uma evolução crónica.

A definição pediátrica da STFF não é aplicável *in utero*, sendo que a anemia do GD e a policetemia GR parecem surgir apenas nas instalações tardias.¹¹

Nos últimos anos assistiu-se a uma mudança significativa nos critérios de diagnóstico desta síndrome, que agora se baseiam na sequência polihidrâmnios/oligohidrâmnios.³⁶

Tornou-se claro que a função cardíaca do GR se correlaciona com o prognóstico fetal. O padrão anormal do ducto venoso e as TN aumentadas traduzem o desequilíbrio hemodinâmico inter-placentário, constituindo sinais antecipatórios da STFF.¹⁵

Existem várias modalidades terapêuticas, mas ainda não há consenso quanto à abordagem ideal. Começam a ser publicados estudos *randomizados* que comparam as diferentes técnicas. Actualmente, preconiza-se para os estádios avançados fotocoagulação a laser, havendo mais incertezas quanto à abordagem dos estádios I e II de Quintero.²⁸

Referências

-
- ¹ Kateb A El, Ville Y (2008) Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22: 63-75
- ² Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M (1999) Staging of Twin-Twin Transfusion Syndrome. *J Perinatol* 19(8) part 1, 550-555
- ³ Lewi L, Jani J, Blickstein I, *et al* (2008) The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study *Am J Obstet Gynecol* 199: 514.e1-514.e8
- ⁴ Galea P, Jain V, Fisk NM (2005) Insights into the pathophysiology of twin- twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 25 777-785
- ⁵ Rossi AC, D'Addario V (2008) Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 198: 147-152
- ⁶ Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M *et al* (2005) Twin- twin transfusion syndrome: from placental anastomoses to long- term neurodevelopmental outcome. *Current Pediatric Reviews* 1: 191-203
- ⁷ Bermúdez C, Becerra CH, Bornick PW *et al* (2002) Placental types and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 187:2
- ⁸ Fisk NM, Duncombe GJ, Sullivan MHF (2009) The basic and clinical science of twin- twin transfusion syndrome. *Placenta* 30: 379- 390
- ⁹ Umur A, van Gemert MJC, Nikkels PGJ, Ross MG (2002) Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: the protective role of arterio-arterial anastomoses. *Placenta* 23, 201-209

¹⁰ Lopriore E, Hecher K, Vandenbussche F *et al* (2008) Fetoscopic laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome followed by severe twin anemia- polycythemia sequence with spontaneous resolution. *Am J Obstet Gynecol* e3-e7

¹¹ Matias A (2000) Retorno venoso na avaliação da função cardíaca fetal – tese de Doutorado. In: *Cap.4 Avaliação do retorno venoso no 1º Trimestre da gravidez em situações patológicas*. Pp 182-199 Porto: Cromopolis

¹² Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J *et al* (2008). Twin-to-twin transfusion syndrome: na antiangiogenic state? *Am J Obstet Gynecol*198: 382e1-382e8

¹³ Moise KJ,Johnson A (2010) Pathogenesis and diagnosis of twin- twin transfusion syndrome. UpToDate, Inc

¹⁴ Kateb E, Nasr B, Nassar M *et al* (2007) First trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. *Prenat Diagn* 27:(10):922-925

¹⁵ Barrea C, Alkazaleh F, Ryan *et al* (2005) Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* 192: 892-902

¹⁶ Guilherme R, Patrier S, Gubler MC *et al* (2009) Very early twin-to-twin transfusion syndrome and discordant activation of the rennin- angiotensin system. *Placenta* 30: 731- 734

¹⁷ Habli M, Cnota J, Michelfelder E (2010) The relationship between amniotic fluid levels of brain- type natriuretic peptide and recipient cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome. . *Am J Obstet Gynecol* 203:404.e1-7

¹⁸ Mieghem TV, Klaritsch P, Doné E, Gucciardo L (2009) Assessment of fetal cardiac function before and after therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 200:400.e1-400.e7.

¹⁹ Wee LY, Fisk NM (2002) The twin- twin transfusion syndrome. *Semin Neonatol* 7: 187- 202

²⁰ Lenclean R, Ciarlo G, Paupe A, Bussieres, Ville Y (2009) Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin- to- twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 201:291

²¹ Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M *et al* (2005) Twin- twin transfusion syndrome: from placental anastomoses to long- term neurodevelopmental outcome. *Current Pediatric Reviews* 1: 191-203

²² Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ *et al* (2003) Stage- based treatment of twin- twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 188, 5 :1333-1340

²³ Yamamoto M, Essaoui M, Nasr B *et al.* (2007) Three- dimensional sonographic assessment of fetal urine production before and after laser surgery in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30: 972- 976

²⁴ Stamilio DM, Fraser WD, Moore TR (2010) Twin- twin transfusion syndrome: an ethics- based and evidence- based argument for clinical research. *Am J Obstet Gynecol* 3-13

²⁵ Sebire NJ, Hughes K, D'Ercole C *et al* (1997) Increased fetal nuchal translucency at 10-14 weeks as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10: 86-89

²⁶ Kateb E, Nasr B, Nassar M *et al* (2007) First trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. *Prenat Diagn* 27:(10):922-925

²⁷ Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda- Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH (2007) Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound in Obstet Gynecol* 29: 527-532

²⁸ Moise KJ,Johnson A (2010) Management of twin- twin transfusion syndrome. UpToDate, Inc

²⁹ Berghella V, Kaufmann M (2001) Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med* 46:480

³⁰ Ruano R, Brizot ML, Liao AW, Zugaib M (2009) Selective fetoscopic laser photocoagulation of superficial placental anastomoses for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *CLINICS* 64(2): 91-6

³¹ Hoopmann M, Abele H, Wallwiener D, Kagan KO (2010) Management of twin- twin transfusion syndrome. *Gynecol Surg* 7(4): 329-333

³² Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters *et al* (2007) Twin-to-twin transfusion syndrome after 16 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 114:694-698

³³ Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters *et al* (2006) Laparoscopically guided uterine entry for fetoscopy in twin-to-twin transfusion syndrome with completely anterior placenta: a novel technique. *Fetal Diagn Ther* 22:409-415

³⁴ Habli M, Bombrys A, Lewis D, Lim, F-Y, Polzin W, Maxwell R, Crombleholme T (2009) Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 201:4 417.e1-417.e7

³⁵ Merz W, Tchatcheva K, Gembruch U, Kohl T (2010) Maternal complications of fetoscopic laser photocoagulation for treatment of twin- twin transfusion syndrome. *J. Perinat. Med.* 38: 439- 443

³⁶ Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C (2010) Multifetal Gestation In: *Williams obstetrics* 23rd edition Pp 874-876 McGraw Hill Medical