

# **Síndrome de Transfusão Feto-Fetal:**

## Diagnóstico, Abordagem e *Outcome*

José Pedro Fontoura Matias<sup>1</sup>

Dissertação de candidatura ao grau de mestre em **Medicina**, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora: **Dra. Rosa Zulmira Rocha Pereira Vaz de Macedo**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Estudante de Mestrado Integrado em Medicina.

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia/Obstetrícia

Professora Auxiliar Convidada de Obstetrícia, Instituto de Ciências Biomédicas Salazar, Universidade do Porto.

Porto, Junho de 2016

## AGRADECIMENTOS

---

Gostaria de agradecer à Dr.<sup>a</sup> Rosa Zulmira Vaz de Macedo, por me ter apoiado na escolha e desenvolvimento do tema deste trabalho. Sempre considerei a Obstetrícia uma das áreas mais interessantes da Medicina, e foi um privilégio ter tido a sua orientação e oportunidade de conhecer mais de perto esta especialidade.

Agradeço, também, a disponibilidade, a sabedoria e os ensinamentos que me concedeu ao longo do processo de orientação científica da presente dissertação.

À minha família e amigos, por todo o apoio neste percurso de 6 anos.

## RESUMO

---

A Síndrome de Transfusão Feto-fetal (STFF) é uma das mais graves complicações das gestações múltiplas monocoriônicas, estando associada a um elevado risco de mortalidade fetal, sendo que os fetos que sobrevivem estão em risco de doença cardíaca grave e neurológica, desordens do desenvolvimento, entre outras. Estima-se que até 15% das gestações gemelares com placentação monocoriônica diamniótica sejam afetadas.

A etiologia desta Síndrome baseia-se na presença de anastomoses placentárias arteriovenosas, que levam a uma troca desigual de sangue de um feto (dador) para o outro (recetor). A presença de comunicações vasculares placentárias desequilibradas dentro de uma circulação partilhada é considerada uma das principais causas para o desenvolvimento da STFF.

Com os avanços do Diagnóstico Pré-Natal (DPN), tornou-se claro que o achado cardeal na STFF se trata de uma discrepância significativa nos volumes de líquido amniótico, baseando-se, assim, o diagnóstico sobretudo nos 5 *estádios* de Quintero.

STFF presente no segundo trimestre da gravidez tem uma taxa de mortalidade perinatal de cerca de 90%, sendo este resultado, em grande parte, dependente da gravidade do desequilíbrio da anomalia vascular placentária.

A técnica de Solomon é o tratamento com maior evidência de um melhor *outcome* fetal, principalmente em *estádios* de Quintero mais avançados. Contudo, verifica-se ainda uma escassez significativa de dados a longo prazo para o desenvolvimento de crianças que nasceram após tratamento para STFF.

Pretende-se, com o presente trabalho, fazer uma revisão bibliográfica sobre os desenvolvimentos mais recentes nesta área, principalmente no que se refere a uma melhor percepção da etiologia subjacente à STFF, assim como da melhor atuação terapêutica, e *outcomes* que daí advêm.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Transfusão Feto-fetal; Gestação Gemelar Monocoriônica; Restrição do Crescimento Intra-uterino; Sequência Anemia-policitemia; Feticídio Seletivo; Fotocoagulação a Laser; Técnica de Solomon.

## ABSTRACT

---

The Twin-to-twin Transfusion Syndrome (TTTS) is one of the most serious complications of monochorionic multiple pregnancies, being associated with a high risk of fetal mortality and the surviving fetuses are at risk of serious neurological and heart disease, development disorders, among others. It is estimated that up to 15% of the twin pregnancies with monochorionic diamniotic placentation are affected.

The etiology of this syndrome is based on the presence of placental arteriovenous anastomoses, which lead to an unequal exchange of blood from a fetus (donor) to another (recipient). The presence of placental vascular unbalanced communications within a shared blood circulation is considered a major cause for the TTTS development.

With the advances in Prenatal Diagnosis, it became clear that the cardinal found in TTTS is a significant discrepancy in the volume of amniotic fluid, so the diagnosis is based especially in the 5 Quintero stages.

TTTS present in the second trimester of pregnancy has a perinatal mortality rate of around 90%, which depends largely on the severity of the imbalance in placental vascular anomaly.

Solomon technique is the treatment with more evidence of a better fetal outcome, particularly in advanced Quintero stages. However, there is still a significant shortage of long-term data about the development of children born after TTTS treatment.

The aim of this study is to review the latest developments in this area, particularly with regard to a better perception of the underlying etiology of TTTS, as well as the best therapeutic methods and outcomes resulting therefrom.

**KEYWORDS:** Twin-to-twin Transfusion Syndrome; Monochorionic Twin Gestation; Intrauterine Growth Restriction; Twin Anemia Polycythemia Sequence; Selective Reduction; Laser Photocoagulation; Solomon Technique.

## ÍNDICE

---

LISTA DE ABREVIATURAS .....	1
INTRODUÇÃO .....	2
FISIOPATOLOGIA .....	4
APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO .....	9
TRATAMENTO E <i>OUTCOME</i> .....	14
CONCLUSÃO .....	21
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	23

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

AA – Arterio-arteriais

AV – Arterio-venosas

BCO – Oclusão Bipolar do Cordão Umbilical

DCDA – Dicoriónica-Diamniótica

DPN – Diagnóstico Pré-natal

MCA-PSV – Pico de Velocidade Sistólica da Artéria Cerebral Média

MCDA – Monocoriónica-Diamniótica

MCMA – Monocoriónica-Monoamniótica

MVP – *Maximal Vertical Pocket*

PROM – Ruptura Prematura de Membranas

RAA – Renina-angiotensina-aldosterona

RCF – Restrição do Crescimento Fetal

RFA – Ablação por Radiofrequência

SLPCV – Fotocoagulação a Laser Seletiva

STFF – Síndrome de Transfusão Feto-fetal

TAPS – Sequência Anemia-Policitemia

TOPS – Sequência Oligo-polihidrâmnios

VV – Venó-venosas

## INTRODUÇÃO

---

Gêmeos idênticos ocorrem em cerca de uma em cada 320 gestações.(1)

Nesses casos, as gestações podem ser divididas em quatro formas dependendo do momento da separação e da organização subsequente da placenta e membranas fetais: Dicoriónica-Diamniótica (DCDA - placenta e membranas separadas, 25-30% das gestações gemelares), Monocoriónica-Diamniótica (MCDA - compartilham a placenta, membranas separadas, 70-75%), Monocoriónica-Monoamniótica (MCMA - compartilham a placenta, e os fetos encontram-se dentro da mesma cavidade amniótica, 1-2%) e, raramente, gêmeos siameses (0,25%).(2)

A Síndrome de Transfusão Feto-fetal é uma condição séria que pode complicar gestações gemelares com placentação MCDA (apesar de poder ocorrer também nas MCMA)(3), sendo a mais importante causa de morbimortalidade nas gestações com este tipo de placentação.(4)

A partir de uma perspectiva médica pré-natal, a determinação da corionicidade é crucial, uma vez que está relacionada com muitas complicações obstétricas.(5)

A STFF pode ocorrer quando a placenta apresenta anastomoses profundas entre artérias e veias. O feto dador tem, geralmente, muito pouco líquido no seu saco amniótico e, frequentemente, não se desenvolve bem e é muito pequeno para a idade gestacional. Por sua vez, o feto recetor tem líquido amniótico em excesso, e muitas vezes tem uma bexiga distendida, apresentando também outros problemas médicos. O risco de morte para ambos os fetos é elevado, sendo cerca de 80-100% quando não é realizado qualquer tratamento, havendo também o risco de déficit físico ou neurológico para ambos os fetos quando sobrevivem.(1, 6)

A STFF geralmente apresenta-se no segundo trimestre, sendo uma condição dinâmica que pode manter-se estável ao longo da gestação, ocasionalmente regredindo espontaneamente, evoluindo lentamente ao longo de um certo número de semanas, ou desenvolvendo-se rapidamente dentro de um período de dias com rápida deterioração do bem-estar fetal.(3)

A incidência da STFF não é clara, uma vez que algumas perdas fetais em gestações gemelares monocoriónicas na primeira metade da gravidez podem estar relacionadas com STFF não diagnosticadas. Por esta razão, a incidência com base em dados de nados vivos ou ecografias na segunda metade da gravidez pode não ser precisa. A melhor estimativa da incidência de STFF é de 1 em 40 a 1 em 60 das gestações gemelares, 9 a 15% das gestações MCDA, e 6% das gestações MCMA, com uma incidência total de 1 a 3 por 10.000 gestações. (2, 7) Num estudo recente, gêmeos provenientes de gestações MCDA concebidos por

fertilização *in vitro* tiveram uma menor incidência de STFF relativamente àqueles concebidos naturalmente (1/43 [2%] versus 36/284 [13%](5).

Historicamente, o diagnóstico desta síndrome era feito em recém-nascidos, com discordância de peso entre os dois gémeos de 15 a 20% e uma diferença de hemoglobina superior a 5 g/dL (2), no entanto, a síndrome é agora diagnosticada no período pré-natal, por ecografia, sendo o estadiamento feito de acordo com os critérios de Quintero *et al*, que em 1999 propuseram cinco estadios de doença com base em resultados de ecografia 2D e de velocimetria Doppler da artéria e da veia umbilical, e do ducto venoso.

O problema etiológico primário subjacente à STFF relaciona-se com a arquitetura da placenta, uma vez que anastomoses vasculares presentes na placenta monocoriônica são fundamentais para o desenvolvimento da síndrome, sendo o risco de perda fetal e morbidade a longo prazo significativamente maior relativamente a placentas dicoriônicas devido à presença dessas anastomoses vasculares.(8)

Apesar de mais de 95% de todas as placentas monocoriônicas apresentarem anastomoses vasculares, apenas uma parte conduz a complicações severas, nomeadamente Restrição do Crescimento Fetal (RCF) (11 a 21%), STFF (9%) e Sequência Anemia-Policitemia (TAPS) (3 a 5%). (9-11)

Estas anastomoses dividem-se em três tipos: arterio-venosas (AV), arterio-arteriais (AA) e veno-venosas (VV).

Várias diferenças na angioarquitetura placentar têm sido referidas entre os vários subgrupos de placentas monocoriônicas. Em geral, placentas associadas a RCIU são caracterizadas por uma grande discordância na partilha, uma alta prevalência de inserção velamentosa do cordão umbilical e grandes anastomoses AA; placentas associadas a STFF são caracterizadas por uma baixa prevalência de anastomoses AA; e placentas associadas a TAPS têm normalmente apenas algumas anastomoses AV e uma baixa prevalência de anastomoses AA.(9) Também foi demonstrada uma maior frequência de inserção velamentosa do cordão umbilical significativamente maior em placentas associadas a STFF relativamente a não STFF (33% versus 10%), enquanto a frequência de inserção marginal do cordão não apresentava diferenças entre os dois grupos (19% versus 21%).(12)

As anastomoses AV são unidirecionais e anastomosam-se a um nível capilar, consistindo em vasos de alimentação sobre a superfície da placa coriônica, onde um cotilédone é abastecido por uma artéria de um dos fetos, sendo o sangue depois drenado por uma artéria do outro. Por outro lado, as anastomoses AA e VV encontram-se exclusivamente sobre a superfície da placenta, e apresentam um fluxo bidirecional, relativo às pressões hidrostáticas de cada feto. (2, 11, 13) Assim, anastomoses AV apresentam sempre um fluxo de um feto para o outro, enquanto anastomoses AA e VV apresentam um fluxo em ambas as direções, dependendo da pressão interfetal.

As anastomoses AA são detetadas mais frequentemente em placentas monocoriônicas sem STFF e podem, por isso, desempenhar um papel importante na prevenção do desenvolvimento da síndrome. O papel protetor das anastomoses AA foi já confirmado em estudos placentários *in vitro* e *in vivo* e em modelos matemáticos para STFF. Anastomoses AA estão presentes em apenas 1/5 das placentas associadas a STFF em comparação com 4/5 das placentas não associadas a STFF.(4, 11)

Uma anastomose AA pode funcionar como uma anastomose AV, com um fluxo bidirecional, comportando-se, na verdade, como uma anastomose AV flexível. Este tipo de anastomose pode, assim, compensar o fluxo desequilibrado causado pelas anastomoses AV unidirecionais.(4)

A STFF desenvolve-se, então, quando há um desequilíbrio de fluxo através das anastomoses AV de um feto para o outro, que não é compensado pelas anastomoses AA ou pelas AV contra laterais,(11) tendo-se mostrado estas placentas associadas a STFF significativamente mais prováveis de apresentar partilha placentária desigual, com ausência de anastomoses AA e presença de anastomoses VV.(12)

Em 1/21 dos casos, contudo, não se verifica a presença de anastomoses AV em placentas associadas a STFF(12). Nestes casos, foi posta a hipótese de que uma estenose arterial no feto recetor pode mudar o gradiente de pressão das anastomoses AA, pela redução da pressão arterial no lado do feto recetor, transformando assim essas anastomoses AA, de certa forma, em AV. (14) Conclui-se, assim, que a STFF requer uma anastomose AV do ponto de vista funcional, que não precisa de o ser, obrigatoriamente, do ponto de vista anatómico.

Embora o fluxo nas anastomoses VV seja também bidirecional, uma maior prevalência de anastomoses VV em placentas associadas a STFF sugere que, em contraste com as anastomoses AA, estas possam estar associadas a um aumento do risco para STFF, nomeadamente na ausência de anastomoses AA. A razão pela qual isso acontece ainda não é clara. Ao contrário do sistema arterial, a resistência na circulação venosa é baixa, estando o gradiente de pressão entre os dois fetos propenso a ser afetado por fatores externos, como a posição fetal. As anastomoses VV podem, então, agir como anastomoses AV e conduzir a um fluxo sanguíneo unidirecional quando o gradiente de pressão entre os dois fetos na circulação venosa tende para um dos fetos. Isto pode, em certas circunstâncias, levar ao desenvolvimento de STFF. (13)

Placentas de gestações MCMA e MCDA têm diferentes padrões de anastomose. A incidência de anastomoses AA em (virtualmente) 100% das placentas MCMA explica a razão pela qual a síndrome ocorre em menor percentagem nestas gestações gemelares, prevendo-se que as suas manifestações sejam, aproximadamente, 5 vezes menos reconhecidas relativamente a gestações MCDA.(15)

Embora as anastomoses vasculares sejam um pré-requisito anatómico, a patogénese da STFF é mais complexa do que uma simples transferência de eritrócitos de um dador para um recetor, até porque ambos os fetos têm geralmente valores de hemoglobina similares. A STFF é, sim, um problema de discordância de volume de líquido amniótico, com um recetor com sobrecarga de volume e um dador com depleção de volume, e não um problema de discordância de hemoglobina, com um recetor policitémico e um dador anémico. Portanto,

fatores endócrinos relacionados com a homeostase de fluido e pressão são susceptíveis de estarem também envolvidos, uma vez que há uma exposição a um ambiente endócrino e a mediadores vasoativos produzidos pelo outro feto. (4)

Os mecanismos precisos que iniciam o processo permanecem incertos, no entanto, a compreensão atual sugere que a persistência do deslocamento de volume entre fetos resulta em hipervolemia no recetor e hipovolemia no dador. Em resposta ao estiramento cardíaco do feto recetor são secretados peptídeos natriuréticos pelos cardiomiócitos, aumentando a taxa de filtração glomerular e diminuindo a reabsorção tubular, promovendo a poliúria e o surgimento de polihidrâmnios.(11) Hipervolemia e concentrações anormais de mediadores vasoativos resultam em hipertrofia cardíaca, cardiomegalia e disfunção cardíaca no feto recetor, observando-se em aproximadamente 10% destes fetos distúrbios de saída do ventrículo direito, incluindo estenose pulmonar e atresia funcional ou anatômica.(2)

Por outro lado, hipoperfusão renal no dador resulta em hipoplasia tubular e atrofia. Este fenómeno leva a uma diminuição da distensão da bexiga, com maior frequência do seu esvaziamento, ou até ausência completa de enchimento da bexiga num período de 60 minutos.(7) Estes achados conduzem a oligúria e oligohidrâmnios, que em última instância resultam no fenótipo de *stuck twin*, sendo que o feto se apresenta como que compactado contra a parede uterina, dado o reduzido volume de líquido amniótico no seu saco, encontrando-se a membrana amniótica aderente ao seu corpo. (2, 7)

A hipoperfusão renal conduz a uma sobre-regulação da secreção de renina e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). A angiotensina II é um vasoconstritor potente que aumenta a resistência vascular periférica, podendo, inicialmente, atuar como fator protetor, permitindo a manutenção da pressão sanguínea no feto dador. Adicionalmente, causa também a secreção de aldosterona pelo córtex da supra-renal, aumentando a reabsorção tubular de sódio e de água, atuando contra a hipovolemia. Os níveis de renina mostraram-se igualmente elevados em sangue do cordão umbilical de ambos os fetos, suportando a teoria de que as anastomoses placentárias apresentam um papel na transferência de componentes do sistema RAA do dador para o recetor. A transferência de volume crónica para o feto recetor e a ativação do sistema RAA no dador agravam a hipoperfusão renal, resultando na ativação persistente do sistema RAA e mantendo um círculo vicioso.(11)

As alterações cardiovasculares no feto recetor são progressivas na ausência de tratamento uma vez que, inicialmente, a hipervolemia é compensada pelo aumento do débito urinário. Contudo, eventualmente, a deterioração do feto dador leva a níveis elevados de renina e angiotensina, que, como referido, são transferidos para o feto recetor

através das anastomoses vasculares.(2, 16) No momento do diagnóstico, até 78% dos fetos dadores apresentam sinais ecográficos de cardiomiopatia, nomeadamente aumento das dimensões cardíacas, aumento do índice cardiorácico, e índice de performance miocárdica diminuído.(7, 16)

O fluxo umbilical venoso é significativamente maior no feto recetor do que no dador (2, 17), contudo, o avanço da severidade da doença no feto recetor resulta numa progressiva incapacidade cardíaca para acomodar o retorno venoso, sendo essa a principal causa para um decréscimo no volume umbilical total e menores diferenças entre os dois fetos com o avanço da doença. Estes achados sugerem que a diferença no fluxo umbilical venoso é a anormalidade cardiovascular subjacente responsável pelos sinais clínicos nos *estádios I e II* de Quintero, enquanto manifestações cardíacas com capacidade diminuída para acomodar o retorno venoso predominam nos *estádios III e IV*.(17) Os *estádios* de Quintero encontram-se explicados no capítulo *Apresentação Clínica e Diagnóstico*.

Por sua vez, o ducto venoso atua como um transdutor de pressão e reflete a pressão de enchimento auricular e a pós-carga da pressão diastólica final ventricular. Um aumento da pressão reflete-se num fluxo sanguíneo anormal no ducto venoso em *estádios* avançados da doença, que mostram aumento da pulsatilidade e, posteriormente, ausência ou inversão do fluxo durante a contração auricular.(11)

A disfunção diastólica geralmente precede e é mais pronunciada do que a disfunção sistólica. Como consequência do miocárdio espessado e disfuncional, surgem padrões de enchimento ventricular monofásicos em 20% a 30% dos casos, semelhantes àqueles observados em casos de cardiomiopatia restritiva, com predominância pelo lado direito, muitas vezes com um encurtamento do tempo de enchimento ventricular devido ao aumento da pressão ventricular, um prolongamento do tempo de relaxamento isovolumétrico e um aumento do índice de Tei (indicador de função sistólica e diastólica baseado na avaliação do relaxamento isovolumétrico e tempo de contração isovolumétrico).

Esta combinação resulta em importante regurgitação tricúspide em cerca de 30% - 50% dos fetos recetores, sendo grave em apenas metade destes.(18)

Também se verifica uma diminuição da contratilidade ventricular esquerda numa fase inicial nos fetos recetores, reflexo também das alterações precoces da sobrecarga cardíaca.(19)

Por outro lado, os fetos dadores exibem, geralmente, parâmetros ecográficos normais ao diagnóstico, apresentando-se cerca de 3 a 10% com ondas Doppler anormais ou pulsações venosas umbilicais. Devido à hipovolémia, o ducto venoso dilata e permite maior desvio de

sangue através dele, promovendo um aumento na transmissão das ondas de pulso na veia umbilical.(11)

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

---

Todas as mulheres com uma gravidez general devem ser submetidas ao DPN, realizado entre as 11 e as 13+6 semanas de gestação, com uma avaliação dos marcadores ecográficos, que permite detectar a viabilidade fetal, a corionicidade, o comprimento crânio-caudal, translucência da nuca, presença de ossos do nariz e avaliação da fluxometria no ducto venoso. Perante uma situação de monocorionicidade, a ultrassonografia deve ser realizada a partir das 16 semanas com uma frequência superior ao habitual, de modo a diagnosticar e estadiar precocemente uma eventual STFF.(3)

A STFF é, então, diagnosticada no período pré-natal por ecografia. O diagnóstico requer 2 critérios: (1) a presença de uma gravidez MCDA; (2) a presença de oligohidrâmnios num dos sacos amnióticos (definidos como um *maximal vertical pocket* [MVP] <2 cm), e de polihidrâmnios no outro (um MVP > 8 cm). MVP de 2 e 8 cm representam os percentis 5 e 95 para as medições do líquido amniótico, respetivamente, e a presença de ambos é usada para definir *estadio I* da STFF. (11)

Embora seja de boa prática fazer o diagnóstico da STFF no primeiro trimestre, nem sempre há essa oportunidade, sendo o diagnóstico feito mais frequentemente durante o segundo ou terceiro trimestres, em particular quando as complicações surgem e exigem já uma abordagem específica.(20) Um estudo de Gandhi *et al* mostrou que pacientes com STFF confirmada são referidos para centros especializados com *estádios* avançados de doença (69% com *estádios III-V*), com 59% dos encaminhamentos feitos após as 20 semanas de gestação e 3% já com morte fetal.(21)

A visualização do *twin peak sign* (sinal de Lambda - aparência triangular do córion entre as camadas de membrana interfetal dupla) confirma a gravidez dicoriónica (contudo, a sua não visualização não significa que a gravidez seja monocoriónica). A medição da espessura da membrana com ecografia 2D tem uma grande variabilidade inter e intra-observador, o que dificulta a sua utilização para a tomada de decisão clínica. Assim sendo, quando o diagnóstico não foi feito no primeiro trimestre com acesso a ecografia 2D, estudos defendem que a medição da espessura da membrana utilizando a técnica multiplanar 3D é, atualmente, uma boa alternativa para o diagnóstico de corionicidade em gestações gemelares durante o segundo e terceiro trimestres.(20)

O estadiamento para STFF mais vulgarmente utilizado foi desenvolvido por Quintero *et al* em 1999 baseado apenas em achados ecográficos.(22)

**Quintero** sugeriu um sistema de estadiamento baseado numa sequência proposta de eventos fisiopatológicos em STFF, correlacionados com a evolução pós-natal num estudo retrospectivo. Quintero propôs cinco *estádios* de doença com base em resultados de ecografia 2D e de velocimetria Doppler da artéria e da veia umbilical, e do ducto venoso:

**Estadio I** – sequência oligohidrâmnios/ polihidrâmnios, e bexiga do feto dador visível. Doppler em ambos os fetos sem alterações.

**Estadio II** - sequência oligohidrâmnios/ polihidrâmnios, mas bexiga do feto dador não visível. Doppler em ambos os fetos sem alterações.

**Estadio III** - sequência oligohidrâmnios/ polihidrâmnios, bexiga não visível, e Doppler com alterações. Velocidade diastólica final na artéria umbilical ausente ou invertida, fluxo invertido em onda a do ducto venoso, ou fluxo pulsátil na veia umbilical em qualquer um dos fetos.

**Estadio IV** - um ou ambos os fetos mostram sinais de hidropisia.

**Estadio V** – abortamento de um ou ambos os fetos. (22)

O desequilíbrio do fluxo de volumes entre os dois fetos é sugerido pelos polihidrâmnios no feto recetor e pelos oligohidrâmnios no feto dador, correspondendo na fase mais inicial ao *estadio I*, progredindo posteriormente para anúria no dador (ausente enchimento da bexiga – *estadio II*). Desequilíbrio da função cardiovascular é indicado pelo fluxo sanguíneo no Doppler criticamente alterado (*estadio III*) ou hidropisia fetal (*estadio IV*). Portanto, *estádios I e II* são caracterizados por dados clínicos de desequilíbrio de volume, enquanto *estádios III e IV* indicam compromisso cardiovascular progressivo.(17)

Apesar de discordância no crescimento fetal (geralmente definida como superior a 20%) e restrição de crescimento fetal (peso fetal estimado de 10% para a idade gestacional) muitas vezes complicarem a STFF, nenhum dos dois representa critério de diagnóstico para a síndrome.(3)

Para além de vigiar a gravidez MCDA para o desenvolvimento de alterações no líquido amniótico, há vários outros achados ecográficos no primeiro e segundo trimestres que têm sido associados a STFF.(3)

No primeiro trimestre, a micção fetal só fornece uma pequena contribuição para o volume de líquido amniótico. Assim sendo, polihidrâmnios e oligohidrâmnios não são tão proeminentes como mais tarde na gestação. Durante uma ecografia de primeiro trimestre, discordância da espessura da translucência nucal, bem como alterações no ducto venoso e fluxo da válvula tricúspide podem ser os únicos sinais de desequilíbrio de volume, e estão relacionados com a progressão clínica para STFF com discordância nos volumes de líquido amniótico e no crescimento fetal, posteriormente, no segundo trimestre.(7)

No segundo trimestre, a sequência de poliúria no dador e oligúria no recetor, com o achado associado de polihidrâmnios/ oligohidrâmnios, torna-se então o critério de diagnóstico principal de STFF. Uma vez que este limiar de diagnóstico tenha sido atingido, o impacto obstétrico dos polihidrâmnios de desenvolvimento acelerado e as manifestações cardiovasculares fetais definem os riscos de parto prematuro e de lesão orgânica/ morte fetal,

respetivamente. Uma gestação do segundo trimestre com placentação MCDA, com polihidrâmnios isolados num dos sacos amnióticos, está em maior risco de progressão para STFF, especialmente se o seu diagnóstico for feito antes das 20 semanas de gestação ou se um dos fetos apresentar restrição de crescimento.(23) Oligohidrâmnios isolados também se associam a um aumento desse risco.(24)

Quando graves, oligohidrâmnios no saco amniótico do dador podem levar ao fenótipo de *stuck twin*. Em contraste, o feto recetor tem grande mobilidade num grande volume de líquido amniótico, o que também comprime o saco amniótico do feto dador e pode levar a encurtamento do comprimento do cérvix materno.(2)

No terceiro trimestre, há maior propensão para o desenvolvimento de sintomas maternos, uma vez que polihidrâmnios podem aumentar a distensão do útero e encurtar o comprimento do colo uterino, levando até a parto prematuro. Há também o potencial para a Síndrome de Espelho Materna, uma condição rara com edema materno em associação com hidropisia fetal, com um sério risco para a saúde materna e morbidade fetal. Sintomas maternos, tais como rápido início de edema com comprometimento respiratório ou cardíaco, deve levar a avaliação para sinais fetais de STFF.(7)

Relativamente às alterações cardíacas fetais atrás citadas, estudos relataram mudanças significativas na estrutura e função ventricular, mesmo nos estadios iniciais da STFF no feto recetor (*estadios de Quintero I e II*), destacando a importância que uma cuidada avaliação da estrutura e função cardíaca pode ter no diagnóstico de STFF, quando critérios de diagnóstico mais avançados não estão ainda presentes.(19, 25) Até 70% dos fetos receptores na STFF mostram sinais ecocardiográficos de comprometimento cardíaco anatómico ou funcional no momento do diagnóstico.(11)

Um número substancial de fetos apresenta um maior grau de severidade da doença baseado na avaliação cardiovascular do que no sistema de Quintero, tendo sido demonstrado que as alterações cardiovasculares mais comuns são hipertrofia ventricular (49%), dilatação ventricular (48%), e fluxo diastólico anormal da artéria umbilical do feto dador (36%).(26)

Por conseguinte, tentativas têm sido feitas para melhorar a classificação atual da síndrome, com a introdução de parâmetros cardiovasculares, sendo a mais extensamente utilizada o **score cardiovascular CHOP** (Children's Hospital of Philadelphia). Este sobrepõe-se, em parte, ao estadiamento de Quintero, e inclui onze itens quantificando alterações no feto recetor e apenas um no dador.(11) O score CHOP não conseguiu, contudo, mostrar qualquer valor prognóstico significativo para a sobrevivência fetal, havendo até uma melhoria da sobrevida fetal após fotocoagulação seletiva de vasos placentários por laser com o aumento do estadio CHOP.(27)

Como referido anteriormente, em gestações MCDA, deve ser feito um controlo ecográfico mais frequente, incluindo medição do *maximal vertical pocket*, avaliação do crescimento fetal, e avaliação da bexiga. Deve ser incluído um estudo Doppler de ambos os fetos, avaliando a artéria umbilical, ducto venoso, e veia umbilical, uma vez que estes parâmetros ajudam a avaliar a gravidade da STFF. Adicionalmente, o pico de velocidade sistólica da Artéria Cerebral Média (MCA-PSV) deve ser também medido, uma vez que é necessário para diagnosticar ou distinguir STFF de uma coexistente Sequência Anemia-Policitemia (TAPS).(7)

A vigilância de gestações monocoriónicas deve, então, ter também em conta o potencial para TAPS. TAPS foi recentemente descrita em gestações MCDA, e é definida como a presença de anemia no feto dador e policitemia no feto recetor. É diagnosticada no período pré-natal, por MCA-PSV do dador superior a 1,5 vezes a mediana e MCA-PSV do recetor inferior a 1 vez a mediana, na ausência de oligohidrâmnios / polihidrâmnios.(11) TAPS pode ocorrer espontaneamente em cerca de 3-5% das gestações monocoriónicas sem complicações, ou de forma iatrogénica após ablação por laser em STFF, em até 13% dos casos. (7, 28, 29)

TAPS resulta em grandes diferenças de hemoglobina sem aparecimento da sequência oligo-polihidrâmnios (TOPS) e, provavelmente, sem o desequilíbrio endócrino resultante.

Desconhece-se o porquê de, em alguns casos, a transfusão ser unicamente de eritrócitos e, noutras casos, se acompanhar por uma transferência de volume. A hipótese que se coloca é a de que cada STFF começa, inicialmente, como TAPS, com a transfusão de sangue do feto dador para o recetor, resultando em anemia no dador e policitemia no recetor. Seria de esperar que a anemia fetal se associasse a polihidrâmnios, o que não acontece na STFF. Esta mudança no volume pode dever-se ao facto de ser um mecanismo compensatório para corrigir a discordância na hemoglobina, com o feto recetor a extrair volume do dador, mascarando, assim, a sua policitemia, enquanto há depleção de volume no dador para mascarar a sua anemia. Como na TAPS as anastomoses são tipicamente muito pequenas, há um menor território partilhado entre os dois fetos nessas placentas. Na STFF, por outro lado, anastomoses maiores permitem uma maior partilha entre os dois fetos, permitindo uma maior transferência de volume do que na TAPS.(30)

Outra complicação associada a gestações MCDA é a discrepância no crescimento fetal. Esta não é critério diagnóstico para STFF, contudo, avaliações do crescimento fetal são essenciais para a vigilância eficaz destas gestações, uma vez que a partilha placentária desigual nestes fetos pode levar a um crescimento discordante isolado, definido como uma diferença de tamanho de 25% entre os dois fetos. Até 20% das gestações complicadas por discordância do crescimento fetal evoluem posteriormente para STFF.(7)

RCF é outra complicação importante em gestações MCDA, podendo ser uma complicação de STFF (num contexto de insuficiência placentária) ou afetando seletivamente um feto de uma gestação monocoriônica(31). Na RCF, o peso fetal estimado de um dos fetos encontra-se abaixo do percentil 10.(7) Mais uma vez, e contrariamente à STFF, não há TOPS, e a partilha placentária desigual parece ser o determinante mais importante do crescimento desigual. Assim, principalmente o feto menor é afetado, e o prognóstico depende em grande medida do momento de aparecimento e gravidade da restrição de crescimento, bem como de características Doppler nesse feto.(11)

STFF presente no segundo trimestre tem uma taxa de mortalidade perinatal que pode oscilar entre os 80 e os 100%, e um risco de alterações do desenvolvimento de 15 a 50% nos sobreviventes. (6, 17) Opções terapêuticas incluem fotocoagulação a laser por fetoscopia, amniorredução, septostomia e feticídio seletivo, sendo a abordagem expectante também uma opção. Fatores determinantes na abordagem incluem a idade gestacional no momento do diagnóstico, o comprimento do colo do útero, e fatores técnicos relacionados com a fetoscopia, nomeadamente localização da placenta, local de inserção do cordão umbilical, e anatomia materna.(7)

### ***Abordagem Expectante***

Entende-se por abordagem expectante uma monitorização apertada de uma patologia, em que o tratamento não é iniciado até que sintomas o justifiquem, ou surjam alterações de parâmetros mensuráveis.

Para STFF no *estadio I*, o tratamento continua a basear-se num equilíbrio clínico, não havendo dados concretos relativamente à preferência pela abordagem expectante ou fotocoagulação a laser. Até haver dados mais concretos, ambos os tratamentos são adequados neste *estadio*, tendo-se mostrado uma progressão da síndrome significativamente maior nos grupos em que foi realizada amniorredução (30%) relativamente à abordagem expectante (15%) ou fotocoagulação a laser (0%).(32) Um outro estudo retrospectivo mostrou mesmo uma progressão, no caso de abordagem expectante, inferior a 10%.(33)

Assim sendo, a maioria dos centros especializados na avaliação e tratamento das gestações complicadas por STFF recomenda a abordagem expectante no *estadio I* de Quintero.(6)

A partir do *estadio II* não se verificam quaisquer estudos randomizados, contudo uma revisão de 28 estudos envolvendo gestações com STFF não tratadas entre 1966 e 1991, mostrou que a sobrevivência perinatal global foi de 30% e a sobrevivência por idade gestacional no momento do diagnóstico foi: <24 semanas (30%), <26 semanas (33%) e <28 semanas (27%), apresentando-se 9 dos 12 sobreviventes com follow-up neurologicamente normal. (34)

Assim sendo, dada a grande percentagem de pacientes no *estadio I* que estabilizam ou até regridem (85%), faz sentido que a abordagem expectante surja como uma hipótese viável nestes casos, contudo os dados acima apresentados sustentam a necessidade de uma intervenção na doença mais grave ou progressiva.

## **Amniorredução**

A Amniorredução é um procedimento que pode ser realizado a qualquer momento a partir das 14 semanas, e envolve a remoção de líquido amniótico do saco amniótico do feto recetor através de amniocentese. Geralmente, é realizada somente quando o MVP é superior a 8 cm, com o objetivo de o corrigir para valores inferiores (normalmente 5 ou 6 cm).(7)

O procedimento pode ser realizado uma só vez, podendo ser suficiente para resolver STFF de *estádios I* ou *II*, ou de forma seriada, por exemplo, sempre que o valor de MVP ultrapasse os 8 cm, quando a grávida desenvolve sintomas de excessiva atividade uterina ou em caso de compromisso respiratório materno.(1, 35)

O objetivo da amniorredução é o de reduzir as pressões intravasculares intra-amnióticas e placentárias, potencialmente facilitando o fluxo sanguíneo placentário, e/ou, eventualmente, reduzir a incidência de trabalho de parto prematuro relacionada com polihidrâmnios.(1, 7) Contudo, pode ter também efeitos benéficos na condição da doença. Tanto o Doppler colorido da artéria uterina como o teste de bem-estar fetal têm mostrado melhoria após a amniorredução. A presença de polihidrâmnios comprime a placenta e aumenta a taxa de transfusão para o feto recetor, e uma vez aliviando-se essa pressão, contraria-se este fenómeno.(1)

## **Septostomia**

O objetivo da perfuração intencional da membrana amniótica é levar a um equilíbrio do volume de líquido amniótico e pressão entre as duas cavidades amnióticas.(3, 34)

Este conceito foi proposto em 1998 por Saade *et al*, com o pressuposto de que o equilíbrio de volumes poderia ajudar a solucionar casos graves de STFF, uma vez que a deglutição pelo feto dador do excesso de líquido amniótico, produzido pelo feto recetor, é uma das explicações para a raridade de STFF em gestações monoamnióticas.(35)

No entanto, modelos computadorizados não demonstraram que a restauração de líquido amniótico no saco amniótico do feto dador aumente a sua deglutição e aumente o volume intravascular.(34)

Num ensaio randomizado, a sobrevivência de pelo menos uma criança não diferiu entre amniorredução e septostomia (78% e 80%, respetivamente). No entanto, o estudo aponta para uma desaceleração do processo da STFF com septostomia, sendo que mais de metade das gestações submetidas a septostomia necessitaram apenas da intervenção invasiva inicial.(35)

Assim como na amniorredução, a septostomia acaba por ser mais útil para prolongar a gravidez em pacientes que atingiram já as 26 semanas de gestação.(34)

## **Fotocoagulação a Laser por Fetoscopia**

Para os *estádios II a IV* entre as 16 e 26 semanas de gestação, a fotocoagulação a laser das anastomoses placentárias é o tratamento de primeira linha.(7) No entanto, onde há experiência insuficiente para realizar a cirurgia ou quando a gravidez ultrapassou as 26 semanas, a amniorredução continua a ser o tratamento de escolha.(1)

Este procedimento envolve a fotocoagulação das anastomoses vasculares que atravessam a placenta.

Primeiramente introduzida por De Lia em 1990, a ablação das anastomoses a laser ganhou aceitação generalizada como o tratamento definitivo para STFF graves entre as 16 e as 26 semanas de gestação.(7, 34)

De Lia *et al* fotocoagulavam vasos que pareciam ser *suspeitos* de serem anastomoses. Mais tarde, Ville *et al* sugeriram a fotocoagulação de todos os vasos que atravessavam a membrana divisória. Desta forma, a referência anatômica da membrana amniótica permitia uma melhor reprodutibilidade da técnica e comparação de resultados. Infelizmente, a localização anatômica da membrana divisória na superfície da placenta é conhecida por ter pouca relação com a distribuição real dos territórios vasculares dos dois fetos.(36)

Originalmente, era, então, realizada a ablação não seletiva de todos os vasos de superfície sobre a placenta que atravessavam a membrana divisória, até que Quintero propôs uma técnica para identificar com precisão as anastomoses vasculares placentárias a serem coaguladas (fotocoagulação a laser seletiva [SLPCV]). Nesta técnica, as anastomoses vasculares são, inicialmente, mapeadas, e, de seguida, fotocoaguladas na ordem sequencial arterio-venosas, veno-arteriais, e arterio-arteriais.(34) Estes pacientes mostraram ter o dobro da probabilidade de sobreviver passado 30 dias face ao procedimento anterior.(37) A sobrevivência de pelo menos um feto era superior com este método relativamente à ablação não seletiva (83 contra 61% numa série inicial de 92 pacientes com 18 tratados de forma não seletiva, e 93 contra 50% numa série de acompanhamento de 314 pacientes, mas com apenas 4 tratados de forma não seletiva). A melhoria dos resultados deveu-se a uma menor taxa de abortamento duplo (5,6 contra 22% com a ablação não seletiva).(34)

No entanto, no processo acima descrito, em até 33% das gestações tratadas, algumas anastomoses permanecem patentes. Essas anastomoses patentes residuais podem causar complicações graves, como TAPS (13%) ou STFF recorrente (14%).(38)

Um avanço recente tem como alvo todo o equador vascular com uma técnica denominada *Solomon*, onde o objetivo da ablação a laser é separar funcionalmente a

placenta em duas regiões, deixando de haver comunicação entre os dois fetos. Esta desassociação das circulações é muitas vezes referida como *descoronização* da placenta monocoriônica.

Visualização adequada do equador vascular que separa os cotilédones de um feto do outro é fundamental para a fotocoagulação a laser.(3) Quando tecnicamente possível, a descoronização equatorial converte a circulação monocoriônica em dois sistemas vasculares independentes, revertendo os distúrbios hemodinâmicos associados a STFF nos dias após o tratamento. Isto também reduz os riscos para o feto sobrevivente no caso do abortamento do outro, e pode reduzir a reincidência de STFF e a ocorrência de TAPS pós-laser, sem aumentar os resultados adversos.(39) A técnica de *Solomon* também se mostrou associada a menor risco de complicações por anastomoses residuais.(38)

No seguimento de sobreviventes durante pelo menos 2 anos após a data prevista para o parto, não foi encontrada qualquer diferença na sobrevivência a longo prazo sem comprometimento do desenvolvimento neurológico entre as duas técnicas utilizadas. Tendo em vista a redução de complicações a curto prazo e ausência de aumento de efeitos adversos a longo prazo, estes dados apoiam a utilização da técnica de *Solomon* no tratamento da STFF.(39)

As duas maiores complicações dos procedimentos de fotocoagulação a laser são a rutura prematura de membranas (PROM) e a TAPS.

A separação da membrana coriônica foi, previamente, apresentada como fator de risco para resultados adversos na gravidez, incluindo PROM e parto prematuro, podendo esta separação ser espontânea ou relacionada com procedimentos invasivos. Uma série de casos descritos na literatura mostrou um risco aumentado de PROM no contexto de separação da membrana sobre o orifício cervical interno, sendo esta separação referida como *moon sign*.(40) Contudo, outros dados mostram que o *moon sign* identificado no pré-operatório parece ser um achado benigno, não associado com PROM na STFF. No pós-operatório, a separação da membrana pode ser fracamente associada com PROM aos 21 dias, mas mais estudos são necessários para confirmar essa associação.(41)

As taxas de PROM após fotocoagulação a laser à uma e três semanas são 7 e 17%, respetivamente.(34) PROM iatrogénica, maior número de anastomoses fotocoaguladas e encurtamento no pré-operatório do cérvix, mostraram-se independentemente associados com parto espontâneo. Assim sendo, estratégias para prevenir tanto a PROM iatrogénica como o encurtamento do cérvix mostram-se urgentemente necessárias. (42)

Outras complicações incluem vazamento de líquido amniótico para a cavidade peritoneal materna (7%), hemorragia vaginal (4%), descolamento prematuro da placenta

(2%), e corioamniotite (2%). Uma síndrome de banda amniótica foi também relatada. Estas taxas de complicação são comparáveis às da amniorredução, com a exceção de PROM, que ocorre mais frequentemente após fotocoagulação a laser.(34)

60% dos fetos dadores e 70% dos fetos recetores tiveram outcomes positivos após a fotocoagulação a laser.(43)

Um estudo multicêntrico randomizado de 2004 mostrou que em STFF grave tratada antes das 26 semanas de gestação, fotocoagulação a laser resultou em taxas de sobrevivência mais elevadas e melhores resultados neurológicos do que a amniorredução, tanto no período perinatal como durante os primeiros seis meses de vida.(44)

Vários estudos descrevem insuficiência renal pós-natal após STFF, nomeadamente com a realização de autópsias em fetos afetados por STFF, nas quais estes se apresentavam com disgenesia tubular renal (45) e perda de túbulos proximais diferenciados, associados com atrofia dos túbulos medulares, em 12 de 25 fetos dadores.(46) Pensa-se que a perfusão renal pobre do feto dador *in utero* seja a causa de desenvolvimento deficiente ou retardado dos rins. Um estudo descrevendo os resultados a longo prazo da função renal após STFF tratada por fotocoagulação a laser mostra, contudo, que tanto fetos dadores como recetores apresentavam uma função renal normal numa idade média de três anos.(47)

Por outro lado, a nível cardíaco, sobreviventes tratados com laser mostraram apenas pequenas diferenças em relação ao outro gêmeo na função cardíaca diastólica em seguimentos feitos na infância (diminuição *minor* do enchimento diastólico precoce nos recetores em comparação com os dadores), e mesmo em relação aos controlos, sugerindo um resultado favorável a longo prazo.(48)

Por fim, em relação ao desenvolvimento neurológico, um estudo transversal observacional de 2015 mostrou que a maioria das crianças após fotocoagulação a laser (com idades de 1 mês a 2 anos e 4 meses) alcançou o neurodesenvolvimento esperado de acordo com a idade.(49)

Uma meta-análise de 2013 comparou lesões cerebrais após amnioredução relativamente a fotocoagulação a laser, incidindo a maioria dos estudos sobre o período neonatal, estendendo-se apenas um deles até ao primeiro ano de idade. Esta meta-análise mostrou um risco sete vezes maior de lesão cerebral grave em crianças tratadas com amniorredução. Nas crianças sobreviventes após o período neonatal, a probabilidade de apresentar lesões neurológicas era três vezes superior após amniorredução. A razão apontada para essa diferença é de que o aumento do risco de lesão cerebral grave se deva ao aumento da taxa de prematuridade, que é um fator de risco conhecido para morbilidade e mortalidade

neonatal.(50) A morbidade neurológica não diferiu para o tipo de feto (dador ou recetor).(43)

Contudo, há uma escassez crucial de estudos sobre lesão cerebral e desenvolvimento neurológico a longo prazo na STFF. Embora ambas as técnicas tenham sido introduzidas há mais de duas décadas, a maioria dos estudos em STFF concentram-se, principalmente, no resultado perinatal imediato, não havendo possibilidade de tirar conclusões a longo prazo. (50)

Apesar de a grande maioria dos estudos sobre STFF se focar em gestações gemelares duplas, a síndrome não se restringe apenas a estas, uma vez que placentação monocoriónica pode estar também presente em gestações com maior número de fetos.

Num estudo em que 11 gestações triplas complicadas por STFF graves foram avaliadas, os resultados demonstraram que a fotocoagulação a laser endoscópica das anastomoses placentárias é viável nestas gestações. Contudo, o tratamento parece estar associado a um melhor *outcome* perinatal em gestações dicoriónicas (em que dois fetos partilham a mesma placenta, mas o terceiro apresenta placentação independente), mas não em gestações monocoriónicas (em que os três fetos partilham a mesma placenta). (51)

Uma outra revisão sistemática e meta-análise mostrou que 50% dos casos de STFF em gestações trigemelares envolveram os três fetos, com dois fetos dadores e um feto recetor na maioria dos casos. Em comparação com as gestações duplas, a fotocoagulação a laser nestes casos apresenta dificuldades técnicas específicas, incluindo diminuição da visualização devido à presença de vários sacos amnióticos, e aumento do risco de separação da membrana coriónica.(52)

### ***Feticídio Seletivo***

Feticídio seletivo pode ser a melhor opção quando a STFF é complicada por uma anomalia que ameaça a vida de um dos fetos, quando a fotocoagulação a laser falha (por exemplo, *stuck twin* dador que cobre o local de anastomose da placenta, ou hemorragia intra-amniótica significativa durante o procedimento que obscurece a visualização), ou quando um feto ameaça o bem-estar do(s) outro(s).(34, 53)

No entanto, o método convencional de injeção fetal de cloreto de potássio intravascular, tal como utilizado em gestações multicoriónicas, não é adequado, uma vez que a substância pode embolizar para o feto saudável, e anastomoses patentes podem causar hemorragia feto-fetal aguda do sobrevivente para a circulação do feto inviável.(53, 54)

Após o sucesso do tratamento da STFF por fotocoagulação a laser, principalmente com a técnica de *Solomon*, os sistemas circulatórios de ambos os fetos tornam-se

independentes um do outro, convertendo assim a gestação a uma gestação gemelar *dicoriónica funcional*. Portanto, teoricamente, a injeção de cloreto de potássio intravascular num dos fetos após a cirurgia a laser bem-sucedida não deve resultar na passagem do agente feticida, nem causar alterações hemodinâmicas no outro feto. Um estudo descrevendo 3 casos entre 2003 e 2013, nos quais se optou por feticídio seletivo com cloreto de potássio após SLPCV, mostrou que todos os outros fetos sobreviveram, sem sequelas neurológicas detetadas no pós-parto (51).

Uma série de outros procedimentos minimamente invasivos foram desenvolvidos para produzir confinamento circulatório completo do feto escolhido para o procedimento. Atualmente, as duas técnicas mais vulgarmente utilizadas para feticídio seletivo são oclusão bipolar do cordão umbilical (BCO) e, mais recentemente, a ablação por radiofrequência (RFA).(55)

O feto para o qual se prevê haver menor hipótese de sobrevivência é, geralmente, selecionado para o procedimento. Contudo, a sobrevivência mostra-se semelhante entre dadores e recetores, não havendo diferenças nos dados disponíveis para ambos os grupos.(53, 56)

Uma revisão sistemática de 2015 da literatura disponível sobre feticídio seletivo em gestações monocoriónicas com o uso de ambos os métodos concluiu que gestantes submetidas a RFA tiveram menores taxas de morte neonatal comparativamente à BCO. Contudo, a morte em período pré-natal do feto não submetido ao procedimento foi maior no grupo RFA. Nenhuma destas diferenças foi, contudo, estatisticamente significativa.

Quando os resultados foram estratificados de acordo com a indicação para o procedimento, STFF teve taxas de sobrevida global mais baixas em comparação com outras indicações, com taxas de sobrevida global mais baixas no grupo RFA (67,3%) em comparação com o grupo BCO (76,8%). É provável que BCO apresente melhores ou mais completas oclusões vasculares comparativamente com RFA e, assim, reduza a probabilidade de hemorragia durante ou logo após a redução seletiva.(55)

## CONCLUSÃO

---

A STFF encontra-se presente em 9 a 15% das gestações MCDA e em 6% das gestações MCMA, com uma incidência total de 1 a 3 por 10.000 gestações, mostrando-se a incidência em gestações MCDA concebidas por fertilização *in vitro* diminuída relativamente àquelas concebidas naturalmente.

O problema etiológico primário subjacente à STFF relaciona-se com a arquitetura da placenta presente nas gestações MCMA, estando associada à presença de anastomoses vasculares, e sendo o risco de perda fetal e morbidade a longo prazo significativamente maiores relativamente a placentas dicoriônicas.

As placentas presentes na STFF apresentam um desequilíbrio de fluxo através das anastomoses AV de um feto para o outro, anastomoses essas que apresentam um fluxo apenas unidirecional, que não é compensado pelas anastomoses AA (anastomoses de fluxo bidirecional, muitas vezes ausentes nestes casos) ou pelas AV contralaterais. Apesar de apresentarem também um fluxo bidirecional, pensa-se que as anastomoses VV possam estar, por sua vez, associadas a um aumento do risco para STFF, nomeadamente na ausência de anastomoses AA, dado o seu fluxo poder ser alterado por fatores externos.

A compreensão atual sugere que a persistência de uma permuta de volume entre fetos resulta em hipervolemia no feto recetor e hipovolemia no feto dador, levando a alterações cardíacas e renais fetais.

Embora o *estadiamento de Quintero* ajude a classificar a gravidade da doença, não se mostra sensível para a predição do seu desfecho. A avaliação do sistema cardiovascular fornece uma visão mais completa da fisiopatologia e gravidade da STFF e deve fazer parte integrante da abordagem de gestações MCDA, ainda que nenhum *score* com base em alterações cardiovasculares tenha mostrado, até à data, qualquer valor prognóstico significativo para a sobrevivência fetal.

O diagnóstico é, maioritariamente, feito nos segundo e terceiro trimestres da gravidez, em particular quando as complicações que exigem abordagem específica surgem. Contudo, surgem já no primeiro trimestre sinais de desequilíbrio de volume, que podem indiciar um diagnóstico precoce, nomeadamente discordância da espessura da translucência nucal, bem como alterações no fluxo do ducto venoso e regurgitação da válvula tricúspide.

STFF presente no segundo trimestre tem uma taxa de mortalidade perinatal de quase 90%, e um risco de alterações no desenvolvimento de 15 a 50% nos sobreviventes. É de extrema importância um acompanhamento cuidado e criterioso destas gestações, com abordagens terapêuticas atempadas, focando um desfecho favorável.

A técnica de *Solomon* é atualmente a técnica com maior evidência de melhor *outcome* fetal, principalmente em *estádios* mais avançados, tendo reduzido, significativamente, a

incidência de TAPS e STFF recorrente após o procedimento, assim como de anastomoses residuais. Também não parece estar associada a um aumento de qualquer resultado adverso identificável ou complicação.

Contudo, ainda se verifica uma escassez significativa de dados a longo prazo de crianças que nasceram após tratamento para STFF *in utero*, especialmente a nível cardiovascular e do neurodesenvolvimento, sendo que são necessários mais estudos focados na sobrevida livre de doença destas crianças.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Roberts D, Neilson JP, Kilby MD, Gates S. Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(1):Cd002073.
2. Moise K JA, *et al*/ Pathogenesis and diagnosis of twin-twin transfusion syndrome. UpToDate, Inc. 2015.
3. Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(1):3-18.
4. Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(1):19-30.
5. Ben-Ami I, Molina FS, Battino S, Daniel-Spiegel E, Melcer Y, Flock A, *et al*. Monochorionic diamniotic in vitro fertilization twins have a decreased incidence of twin-to-twin transfusion syndrome. Fertil Steril. 2016;105(3):729-33.
6. Molina S, Papanna R, Moise KJ, Jr., Johnson A. Management of Stage I twin-to-twin transfusion syndrome: an international survey. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36(1):42-7.
7. Benoit RM, Baschat AA. Twin-to-twin transfusion syndrome: prenatal diagnosis and treatment. Am J Perinatol. 2014;31(7):583-94.
8. Moldenhauer JS, Johnson MP. Diagnosis and Management of Complicated Monochorionic Twins. Clin Obstet Gynecol. 2015;58(3):632-42.
9. Zhao DP, de Villiers SF, Slaghekke F, Walther FJ, Middeldorp JM, Oepkes D, *et al*. Prevalence, size, number and localization of vascular anastomoses in monochorionic placentas. Placenta. 2013;34(7):589-93.
10. Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, *et al*. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(5):514.e1-8.
11. Wohlmuth C, Gardiner HM, Diehl W, Hecher K. Fetal cardiovascular hemodynamics in twin-twin transfusion syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016.
12. De Paepe ME, Shapiro S, Greco D, Luks VL, Abellar RG, Luks CH, *et al*. Placental markers of twin-to-twin transfusion syndrome in diamniotic-mono chorionic twins: A morphometric analysis of deep artery-to-vein anastomoses. Placenta. 2010;31(4):269-76.
13. Zhao DP, Cambiaso O, Otaño L, Lewi L, Deprest J, Sun LM, *et al*. Venous-venous anastomoses in twin-twin transfusion syndrome: A multicenter study. Placenta. 2015;36(8):911-4.
14. van den Wijngaard JP, van Gemert MJ, Lopriore E, Vandenbussche FP, Nikkels PG, Vanbavel E. Case report: twin-to-twin transfusion syndrome resulting from placental collateral artery development. Placenta. 2008;29(2):220-3.

15. Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG. Monoamniotic-versus diamniotic-monochorionic twin placentas: anastomoses and twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1325-9.
16. Habli M, Michelfelder E, Livingston J, Harmon J, Lim FY, Polzin W, et al. Acute effects of selective fetoscopic laser photocoagulation on recipient cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):412.e1-6.
17. Gungor S, Glosemeyer P, Huber A, Hecher K, Baschat AA. Umbilical venous volume flow in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):800-6.
18. Van Mieghem T, Lewi L, Gucciardo L, Dekoninck P, Van Schoubroeck D, Devlieger R, et al. The Fetal Heart in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Int J Pediatr.* 2010;2010.
19. Taylor-Clarke MC, Matsui H, Roughton M, Wimalasundera RC, Gardiner HM. Ventricular strain changes in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):462.e1-6.
20. Senat MV, Quarello E, Levailant JM, Buonumano A, Boulvain M, Frydman R. Determining chorionicity in twin gestations: three-dimensional (3D) multiplanar sonographic measurement of intra-amniotic membrane thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(5):665-9.
21. Gandhi M, Papanna R, Teach M, Johnson A, Moise KJ, Jr. Suspected Twin-Twin Transfusion Syndrome - How Often Is the Diagnosis Correct and Referral Timely? *J Ultrasound Med.* 2012;31(6):941-5.
22. 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.
23. Chon AH, Korst LM, Llanes A, Miller DA, Ouzounian JG, Chmait RH. Midtrimester isolated Polyhydramnios in Monochorionic Diamniotic Multiple Gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):303.e1-5.
24. Swiatkowska-Freund M, Pankrac Z, Allen MH, Bornick PW, Chmait RH, Quintero RA. P06.06: Natural history of amniotic fluid volume discordance in monochorionic-diamniotic twins. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2005;26(4):418-9.
25. Michelfelder E GW, Border W, et al. Early manifestations and spectrum of recipient twin cardiomyopathy in twin-twin transfusion syndrome: relation to Quintero stage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007.
26. Rychik J, Tian Z, Bebbington M, Xu F, McCann M, Mann S, et al. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):392.e1-8.

27. Stirnemann JJ, Nasr B, Proulx F, Essaoui M, Ville Y. Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a prognostic predictor of outcome in twin–twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):52-7.
28. Zhao D, Slaghekke F, Middeldorp JM, Duan T, Oepkes D, Lopriore E. Placental share and hemoglobin level in relation to birth weight in twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta.* 2014;35(12):1070-4.
29. Ashwal E, Yinon Y, Fishel-Bartal M, Tsur A, Chayen B, Weisz B, et al. Twin Anemia-Polycythemia Sequence: Perinatal Management and Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2015.
30. Couck I, Lewi L. The Placenta in Twin-to-Twin Transfusion Syndrome and Twin Anemia Polycythemia Sequence. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies.* 2016;19(3):184-90.
31. Habli M, Livingston J, Harmon J, Lim FY, Plozin W, Crombleholme T. The outcome of twin–twin transfusion syndrome complicated with placental insufficiency. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):424.e1-6.
32. Rossi AC, D'Addario V. Survival outcomes of twin-twin transfusion syndrome stage I: a systematic review of literature. *Am J Perinatol.* 2013;30(1):5-10.
33. Bebbington MW, Tiblad E, Huesler-Charles M, Wilson RD, Mann SE, Johnson MP. Outcomes in a cohort of patients with Stage I twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):48-51.
34. Moise K JA, *et al* Twin-twin transfusion syndrome: Management. UpToDate, Inc. 2015.
35. Moise KJ, Jr., Dorman K, Lamvu G, Saade GR, Fisk NM, Dickinson JE, et al. A randomized trial of amnioreduction versus septostomy in the treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):701-7.
36. Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(3):230-6.
37. Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin–twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(5):393.e1-6.
38. Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9935):2144-51.

39. van Klink JM, Slaghekke F, Balestrierio MA, Scelsa B, Introvini P, Rustico M, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years in twin-twin transfusion syndrome survivors randomized for the Solomon trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):113.e1-7.
40. Devlieger R, Scherjon SA, Oepkes D, Meerman R, Timmerman D, Vandenbussche FP. Ultrasound visualization of fetal membrane detachment at the uterine cervix: the 'moon sign'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):431-2.
41. Patel S, Korst LM, Llanes A, Lee RH, Ouzounian JG, Chmait RH. Chorioamniotic Membrane Separation Over the Cervical Os ("Moon Sign") in Twin-Twin Transfusion Syndrome. *J Ultrasound Med.* 2014;33(7):1147-54.
42. Malshe A, Snowise S, Mann LK, Boring N, Johnson A, Bebbington MW, et al. Preterm delivery after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome: etiology and its risk factors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016.
43. Rossi AC, D'Addario V. Comparison of donor and recipient outcomes following laser therapy performed for twin-twin transfusion syndrome: a meta-analysis and review of literature. *Am J Perinatol.* 2009;26(1):27-32.
44. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(2):136-44.
45. Barr M, Jr., Sedman AB, Heidelberger KP. Renal tubular dysgenesis in twins. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(5):408-13.
46. De Paepe ME, Stopa E, Huang C, Hansen K, Luks FI. Renal tubular apoptosis in twin-to-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(3):215-25.
47. Beck M, Gräf C, Ellenrieder B, Bokenkamp A, Huber A, Hecher K, et al. Long-term outcome of kidney function after twin–twin transfusion syndrome treated by intrauterine laser coagulation. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(11):1657-9.
48. Halvorsen CP, Mohlkert LA, Norman M, Sonesson SE. Childhood cardiac outcome after intrauterine laser treatment of twin–twin transfusion syndrome is favourable. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992).* 2015;104(3):252-8.
49. Arias AV, Campos D, Campos-Zanelli TM, Souza DS, Peralta CF, Guerreiro MM. Twin-twin transfusion syndrome: neurodevelopmental screening test. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(3):194-9.
50. van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(2):81-9.
51. Sepulveda W, Surerus E, Vandecruys H, Nicolaidis KH. Fetofetal transfusion syndrome in triplet pregnancies: outcome after endoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):161-4.

52. Blumenfeld YJ, Shamshirsaz AA, Belfort MA, Hintz SR, Moaddab A, Ness A, et al. Fetofetal Transfusion Syndrome in Monochorionic-Triamniotic Triplets Treated with Fetoscopic Laser Ablation: Report of Two Cases and A Systematic Review. *AJP reports*. 2015;5(2):e153-60.
53. Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, et al. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(3):782-9.
54. Chmait RH, Kontopoulos EV, Jackson M, Horenstein J, Timor-Tritsch I, Quintero RA. Selective Reduction Using Intravascular Potassium Chloride Injection after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(4):306-10.
55. Gaerty K, Greer RM, Kumar S. Systematic review and metaanalysis of perinatal outcomes after radiofrequency ablation and bipolar cord occlusion in monochorionic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):637-43.
56. Taylor MJ, Shalev E, Tanawattanacharoen S, Jolly M, Kumar S, Weiner E, et al. Ultrasound-guided umbilical cord occlusion using bipolar diathermy for Stage III/IV twin–twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2002;22(1):70-6.