



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA

ANA RITA COUTINHO PENACHO DA SILVA

SÍNDROMA DE TRANSFUSÃO FETO-FETAL

RELATÓRIO

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR JOSÉ JOAQUIM SOUSA BARROS

MARÇO/2010

Índice

1. Resumo	2
1.1. Palavras-Chave	2
2. Abstract	3
2.1. Key-Words	3
3. Introdução	4
4. Objectivos	6
5. Descrição do Caso Clínico	7
6. Discussão	11
6.1. Fisiopatologia	12
6.2. Características Clínicas	15
6.3. Diagnóstico	18
6.4. Estadiamento.....	24
6.5. Opções Terapêuticas	26
6.6. Complicações	41
7. Comentários e Conclusões	44
8. Bibliografia	48

1. Resumo

A Síndrome de Transfusão Feto-Fetal é uma complicação grave das gestações gemelares monocoriônicas, estando na maioria dos casos associada a um prognóstico pouco favorável. A patologia surge como consequência de alterações no fluxo sanguíneo placentário, tendo as anastomoses vasculares placentárias inter-fetais um papel preponderante. Estas alterações levam a uma discrepância na volémia dos fetos e a um conjunto de manifestações daí decorrentes, podendo ir desde uma simples discrepância de crescimento até à morte *in utero* de um ou de ambos os fetos. O diagnóstico da Síndrome de Transfusão Feto-Fetal exige uma grande acuidade clínica, baseando-se principalmente em critérios ultrasonográficos. As modalidades terapêuticas mais aconselhadas são a coagulação laser de anastomoses e a amniodrenagem que, apesar de apresentarem ainda limitações importantes, podem contribuir fortemente na melhoria do prognóstico fetal.

O presente trabalho tem como objectivo proceder à exposição de um caso clínico ilustrativo da Síndrome de Transfusão Feto-Fetal e efectuar uma revisão da literatura sobre esta patologia, de forma a permitir o enquadramento do caso no conhecimento actual, principalmente no que diz respeito à abordagem diagnóstica e terapêutica.

1.1 Palavras-Chave

Síndrome de transfusão feto-fetal, anastomoses vasculares, placentação monocoriônica, dador, receptor.

2. Abstract

Twin-Twin Transfusion Syndrome is a severe complication of monochorionic twin pregnancies, associated in most cases with an unfavorable prognosis. The disease arises as a result of changes in placental blood flow, with placental vascular anastomoses playing a central role. These changes lead to a discrepancy in blood volume of each fetus and to a series of consequent events, which may range from a simple growth discrepancy to demise of one or both fetuses. Diagnosis of Twin-Twin Transfusion Syndrome requires a strong suspicion, and is based mainly on ultrasonographic criteria. The most recommended therapeutic modalities are laser coagulation of the anastomoses and amniodrainage; these can greatly contribute to improvement of fetal prognosis, although still have important limitations.

This study aims to present an illustrative case of this syndrome and to conduct a literature review on this pathology, allowing the framework of the case to current knowledge, especially regarding diagnosis and treatment.

2.1. Key-Words

Twin-twin transfusion syndrome, vascular anastomoses, monochorionic placentation, donor, recipient.

3. Introdução

As gravidezes gemelares são bastante frequentes. Apesar de a sua incidência sofrer uma grande variação em termos populacionais e geográficos, estima-se que constituam uma média de 13 em cada 1000 gestações (11/1000 em Portugal, segundo dados de 2003) (Hoekstra *et al.*, 2008). Este número tem sofrido um aumento notório nos últimos anos devido à crescente utilização das técnicas de reprodução medicamente assistida, de indução da ovulação, e ainda como consequência do aumento da idade média das grávidas, factor associado a uma maior incidência de gravidez múltipla (Creasy *et al.*, 2004; Ferreira *et al.*, 2005).

Aproximadamente 1/3 são monozigóticas e 2/3 dizigóticas (Ferreira *et al.*, 2005). Excluindo raríssimas excepções, as gravidezes dizigóticas têm placentas bicoriónicas. As gestações monozigóticas, por outro lado, ocorrem mais frequentemente com placentas monocoriónicas (70 a 80% dos casos), apesar de poderem também ser bicoriónicas (Creasy *et al.*, 2004).

Apesar de a generalidade das gravidezes gemelares estar associada a maiores taxas de morbidade e mortalidade perinatais quando comparada com gravidezes simples, a incidência de complicações obstétricas é bastante superior nas monocoriónicas. Calcula-se que estas apresentem um risco de morbi-mortalidade perinatal 3 a 10 vezes superior ao das gestações bicoriónicas (Ferreira *et al.*, 2005; El Kateb and Ville, 2008).

Assim, é claramente desejável que numa gestação múltipla a corionicidade seja determinada precocemente no período pré-natal, de preferência antes das 15 semanas. Trata-se de um diagnóstico baseado na ultrassonografia, determinado principalmente pela espessura

das membranas inter-amnióticas (descritas na literatura anglo-saxónica como *dividing membranes*) (Figura 1) (Creasy *et al.*, 2004).

A maior taxa de mortalidade perinatal associada às gravidezes monócóricas parece estar relacionada com maiores prevalências de prematuridade e de baixo peso ao nascimento, mas também com a ocorrência de complicações obstétricas específicas como a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal (STFF). De facto, a STFF é uma das complicações perinatais com pior prognóstico nas gestações múltiplas, estando associada a uma taxa de mortalidade de 80 a 100%. Surge como consequência de desequilíbrios na circulação placentária, desequilíbrios estes que podem ser suficientemente graves para provocar a morte *in utero* de ambos os fetos (Creasy *et al.*, 2004; Ferreira *et al.*, 2005; Yamamoto *et al.*, 2005).

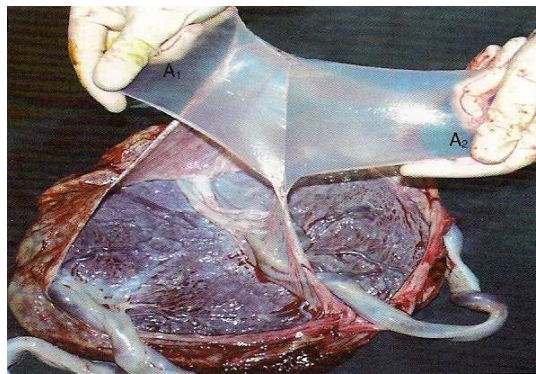


Figura 1 – Placenta gemelar monócórica biamniótica. As duas membranas amnióticas estão separadas e assinaladas (A₁ e A₂) (de Barros, 2005).

4. Objectivos

Com o presente trabalho pretende-se expor um caso clínico de STFF, motivando uma revisão teórica sobre esta síndrome. Tendo em conta a sua baixa incidência, e dado que é uma patologia que exige o diagnóstico diferencial com situações comuns e que tem desfechos perinatais incertos mesmo quando sujeita a terapêutica adequada, o estudo de casos singulares poderá constituir uma ajuda na definição da abordagem mais correcta.

Assim, a discussão do caso apresentado será complementada com uma revisão da literatura incidindo maioritariamente nos seguintes itens:

- fisiopatologia e factores associados;
- características clínicas;
- métodos de diagnóstico e suas limitações;
- opções terapêuticas;
- complicações perinatais.

5. Descrição do Caso Clínico

Tratava-se de uma gestante de 39 anos de idade, caucasiana e saudável, Gesta 4/Para 1. A única gestação a termo, 15 anos antes, havia decorrido sem intercorrências e culminado no nascimento de uma menina com 3380 g de peso.

A gestação que se pretende apresentar, decorrida em 2007, foi conseguida após indução da ovulação com Clomifeno. O diagnóstico de gestação gemelar foi confirmado apenas às 15 semanas de amenorreia. A ecografia mostrou uma placenta de tipo monocoriónica biamniótica.

A grávida era seguida em consultas obstétricas na sua área de residência. Às 21 semanas foi referenciada para a maternidade por “hidrâmnios com suspeita de STFF”, apresentando queixas de dispneia ligeira, dor abdominal e lombalgias.

O exame ecográfico efectuado na maternidade revelou a presença de hidrâmnios de um dos sacos amnióticos, contrastando com oligoâmnios no segundo saco. Um dos fetos apresentava anasarca acentuada, manifestada sob a forma de ascite e edema do couro cabeludo. Ambos os fetos apresentavam vitalidade, e o exame Doppler foi normal para ambos, tanto na artéria umbilical como na artéria cerebral média. A biometria fetal às 21 semanas é apresentada na tabela seguinte (Tabela 1).

	Feto 1	Perc	Feto 2	Perc
DBP	5,06	50	5,65	95
PC	19,0	50	24,9	95
CF	3,44	50	3,55	50

Tabela 1 - Biometria fetal às 21 semanas, e sua tradução em percentis.
DBP - Diâmetro bi-parietal; PC - Perímetro cefálico; CF - Comprimento do fêmur;
Perc – Percentil.

Na ausência de malformações fetais, a verificação da coexistência de hidrâmnios e oligoâmnios e a presença de hidropisia de um dos fetos numa gestação com uma placentação do tipo monocoriônica biamniótica tornaram o diagnóstico de STFF altamente sugestivo.

A grávida foi no mesmo dia submetida a amniodrenagem como procedimento terapêutico prioritário. Foram aspirados 920 cm³ de líquido amniótico, tendo melhorado significativamente o quadro de dispneia materna. Após a amniodrenagem, a ecografia mostrou a maior bolsa de líquido amniótico com 9,8 cm de diâmetro vertical.

Esta gestação, com características altamente sugestivas de STFF, apresentava indicação para se proceder à coagulação das anastomoses vasculares placentárias. Neste sentido, a grávida foi transferida para o *Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye* (França) para execução da terapêutica proposta. A avaliação clínica concluiu que se tratava de uma STFF em estadio IV¹, dado que o feto receptor apresentava uma acentuada hidropisia com disfunção cardíaca direita grave. O feto dador tinha um peso estimado de 425 g, com Doppler normal na artéria umbilical e função cardíaca normal. O cariótipo não revelou alterações, apresentando uma constituição cromossômica normal em ambos os fetos, 46,XY. Perante estes dados e após a discussão das opções terapêuticas com o casal, optou-se pela ablação laser de anastomoses vasculares, seguida de feticídio selectivo do feto receptor.

Assim, às 22 semanas e 2 dias, foi executado o procedimento por via fetoscópica. Após a coagulação laser de oito anastomoses placentárias, foi realizada a coagulação dos vasos do cordão do feto receptor com pinça bipolar. Fez-se ainda amniodrenagem do maior saco, de quantidade de líquido amniótico não especificada.

¹ Ver página 24, Estadiamento da STFF.

Durante o restante tempo de gestação, o bem estar fetal foi controlado com recurso a estudo de fluxometria Doppler (semanal) e ecográfico (quinzenal). O exame Doppler revelou-se normal em todas as avaliações, tanto na artéria umbilical como na artéria cerebral média. A medida do Pico de Velocidade Sistólica da Artéria Cerebral Média (PVS-ACM) foi usada como factor preditivo da presença de anemia fetal, tendo sido em todas as avaliações inferior a 1,5 MoM².

A primeira ecografia realizada após o feticídio, às 24 semanas de gestação, mostrou a presença de dois fetos do sexo masculino, um deles sem vitalidade. Os dados ecográficos posteriores, relativos ao feto viável, estão resumidos na tabela seguinte (Tabela 2).

Idade Gestacional	24 s.	26 s.	29 s.	31 s.	33 s.
Biometria					
DBP	6,32	6,8	7,5	8,2	8,6
PC	22,24	25,4	27,6	31	31
PAB	19,60	23,6	26,3	29,7	29,8
CF	4,18	5,3	5,6	6,1	6,4
Percentil	P.50-75	DBP e PC - P.50 PAB - P.15 CF - P.>5	DBP e PC - P.50 PAB - P.25-50 CF - P.>5	P.75	P.50
Líquido Amniótico	Aumentado	Normal	Normal	Normal	Normal
Placenta	Anterior	Anterior	Lateral direita	-	Anterior
Observações	-	Probabilidade de pé boto à direita	Situação fetal longitudinal/transversal Apresentação pélvica	Peso estimado: 2100 g	-

Tabela 2 – Resumo das características ecográficas entre as 24 e as 33 semanas de gestação.

DBP - Diâmetro bi-parietal; PC - Perímetro cefálico; PAB - Perímetro abdominal;
CF - Comprimento do fêmur; P - Percentil.

² MoM – multiples of median na bibliografia inglesa.

Às 31 semanas de gestação foi realizada uma Ressonância Magnética (RM) fetal, que revelou apenas uma moderada dilatação do *cavum* do septo pelúcido e um ligeiro aumento do volume do espaço subaracnoideu, ambos sem significado patológico.

Às 34 semanas de gestação, a grávida foi internada para ser sujeita a cesariana electiva. Foi extraído o primeiro feto morto, com 290 g, e em seguida o segundo gémeo em apresentação pélvica, tendo o recém-nascido 2390 g de peso e índice de Apgar 9/10/10. Ao exame físico foi observada como única alteração a presença de pé varo bilateral, com cavalgamento do 3º e 4º dedos do pé direito.

O estudo histológico da placenta, a nível macroscópico, revelava a presença de “dois sacos gestacionais, um deles com membranas aparentemente completas”, numa placenta monocoriónica. Um dos sacos correspondia a uma área placentária de 23x14 cm, enquanto que o outro ocupava uma área de 23x6 cm. Havia referência a apenas um cordão umbilical, que estava inserido a cerca de 2 cm da zona T. O diagnóstico histopatológico revelava: *placenta monocoriónica e biamniótica do 3º trimestre de gestação, com fenómenos de hipermaturidade.*

À data da alta, no sexto dia após o nascimento, tanto o recém-nascido como a mãe se encontravam bem.

6. Discussão

A STFF é uma complicação que atinge entre 5,5 e 17,5% das gravidezes gemelares monocoriônicas (El Kateb and Ville, 2008).

A patologia surge tipicamente durante o segundo trimestre de gravidez, como aconteceu no caso descrito, em geral entre a 15^a e a 26^a semanas de gestação (El Kateb and Ville, 2008). Ocorre devido a alterações do fluxo sanguíneo placentário, que levam a um desequilíbrio da circulação com transfusão de grandes quantidades de sangue entre os fetos. Consequentemente há hiperperfusão de um dos fetos (o receptor) com hipoperfusão do outro gêmeo (o dador) (Creasy *et al.*, 2004).

A alteração da volémia dos fetos leva a desequilíbrios na produção de urina, o que se traduz em variações no volume de líquido amniótico. Assim, a STFF é definida pela presença de hidrâmnios num dos sacos amnióticos em combinação com oligoâmnios no outro saco, visualizados ecograficamente numa gravidez gemelar monocoriônica biamniótica. De facto, este foi o fenótipo do caso exposto, e é a apresentação verificada na esmagadora maioria dos casos; no entanto, a síndrome foi ocasionalmente descrita em gravidezes monocoriônicas monoamnióticas, bem como em bicoriônicas fundidas (Lage *et al.*, 1989; Umur *et al.*, 2003; El Kateb and Ville, 2008).

Este tipo de complicação, sendo responsável por uma elevada taxa de morbimortalidade perinatal, leva à perda de muitas das gestações gemelares monocoriônicas. Compreende-se então que exija um diagnóstico atempado e uma individualização da terapêutica, adequando-a às características da grávida e da sua patologia.

6.1. Fisiopatologia

Trevett e Johnson (2005) consideram que, dada a elevada incidência de complicações que lhe é inerente, a placenta gemelar monocoriônica pode ser considerada como uma malformação do desenvolvimento.

Praticamente todas as placentas gemelares monocoriônicas apresentam anastomoses vasculares, sendo estas anastomoses placentárias que determinam o desenvolvimento da STFF. Apesar de a transfusão inter-fetal ser um fenómeno fisiológico constante e geralmente auto-limitado nas gravidezes monocoriônicas, um desequilíbrio crónico na quantidade de sangue transfundido parece ser o mecanismo patogénico desta síndrome (Denbow *et al.*, 2000; El Kateb and Ville, 2008).

As teorias fisiopatológicas iniciais defendiam que as anastomoses placentárias seriam menos numerosas na presença de STFF quando comparadas com placentas normais, o que justificaria a alteração na quantidade de fluxo inter-fetal. Alegavam também que as escassas anastomoses existentes seriam provavelmente profundas (Bajoria *et al.*, 1995). Estudos mais recentes mostraram que é o tipo de anastomoses – e não o seu número – que determina a patogenia da STFF.

Estão descritos na literatura três tipos de anastomoses vasculares: arterio-arteriais (AA), veno-venosas (VV) e arterio-venosas (AV). Os dois primeiros tipos são superficiais e transportam fluxo bidireccional, enquanto que as últimas são unidireccionais e encontram-se mais profundamente, a nível das vilosidades placentárias. Alguns autores referem-se a um quarto tipo de anastomoses, as veno-arteriais (VA), que no fundo são apenas anastomoses AV cujo fluxo corre em sentido oposto, ou seja, do receptor para o dador (Umur *et al.*, 2002).

As anastomoses AV são as mais associadas à ocorrência de patologia. Trabalhos recentes mostram que este tipo de anastomoses permite a transfusão maciça e unidireccional de sangue do feto dador para o receptor, eventualmente sem ocorrer retorno através de qualquer outra via (Creasy *et al.*, 2004; El Kateb and Ville, 2008). No entanto, sabe-se que este tipo de anastomoses (AV) está presente em cerca de 70% das placentas monocoriônicas (Creasy *et al.*, 2004). Facilmente se conclui que esta característica isolada não é suficiente para explicar a incidência da STFF, inferior a 20%.

Estudos posteriores, como os de Denbow *et al.* (2000) e de Umur *et al.* (2002), sugeriram que não seriam apenas as anastomoses AV a ter um papel importante na patologia. Os autores introduziram o conceito de que também as anastomoses AA têm relevância na STFF, assumindo um papel protector do desequilíbrio circulatório entre os fetos. A justificação mais lógica desta hipótese assenta no facto de as anastomoses AA permitirem o fluxo sanguíneo em ambos os sentidos. Assim, a presença numerosa de anastomoses AA permitiria equilibrar o volume entre as circulações e diminuir o excesso de fluxo das anastomoses AV, unidireccionais, prevenindo a ocorrência de STFF (Creasy *et al.*, 2004).

Além do seu papel protector, estudos *in vivo* confirmaram que também na doença estabelecida têm efeitos benéficos – nos trabalhos de Taylor *et al.* (2000) o prognóstico fetal mostrou-se mais favorável na minoria dos casos afectados pela STFF que apresentavam anastomoses AA. Também Denbow *et al.* (2000) encontraram uma baixa frequência destas anastomoses em gestações afectadas pelo STFF. A presença concomitante com anastomoses AV foi associada a uma maior sobrevivência quando comparadas à presença de anastomoses AV sem anastomoses AA associadas.

As anastomoses vasculares de maior calibre podem transportar uma quantidade significativa de fluxo placentário, o que é especialmente relevante quando ocorre a morte

intra-uterina de um dos fetos. Neste caso pode ocorrer uma transfusão aguda, levando à exsanguinação do feto sobrevivente. Com a morte de um dos gêmeos o leito vascular relaxa, diminuindo a resistência vascular, e uma grande quantidade de sangue pode passar para a vasculatura do feto morto, levando a uma anemia grave do feto saudável e eventualmente comprometendo a sua sobrevivência (Creasy *et al.*, 2004).

Apesar de esclarecidas as alterações fisiopatológicas que levam ao desenvolvimento da STFF, o mecanismo de lesão orgânica e tecidual dos fetos após o estabelecimento da patologia continua pouco claro. O atingimento cardiovascular e as alterações da diurese decorrentes das variações da volêmia fetal têm um papel preponderante; no entanto, estão por definir os mediadores dessas lesões. Segundo Mahieu-Caputo *et al.* (2001), o sistema renina-angiotensina é um dos mediadores mais importantes. Os autores defendem que alterações deste sistema neuro-endócrino podem não só potencializar o desenvolvimento de lesões orgânicas, como ser responsáveis pela persistência de complicações cardíacas em crianças sobreviventes à patologia. Desta forma, a quantificação sistemática dos níveis de aldosterona circulante, tanto nos fetos como nas crianças sobreviventes à síndrome, pode trazer informações úteis para o esclarecimento da situação.

6.2. Características Clínicas

Os fenótipos associados à STFF são facilmente compreensíveis tendo em consideração as alterações da arquitectura placentária já descritas.

Em consequência da perda de sangue transfundido para o outro gêmeo, o feto dador sofre uma hipoperfusão. Assim, pode surgir com sinais de restrição do crescimento, apresentando também oligoâmnios como expressão da diminuição da produção de urina. Em casos graves a oligúria conduz a uma tal escassez de líquido amniótico que a membrana amniótica se vai progressivamente aproximando do feto dador, chegando mesmo a aderir ao seu corpo; este fenómeno denomina-se na literatura inglesa por *stuck twin* (algo como “gêmeo preso”) (Figura 2), já que os movimentos fetais se encontram muito limitados (Creasy *et al.*, 2004). É um factor de mau prognóstico que não foi observado no caso descrito.



Figura 2 – Imagem de RM (T2), mostrando um corte coronal de útero com gravidez gemelar. É visível o hidrâmnios do saco amniótico do gêmeo receptor e o oligoâmnios do saco do dador, encontrando-se este em estado de *stuck twin* (assinalado com seta) (de Kline-Fath *et al.*, 2007).

O feto receptor, opostamente, encontra-se em hiperperfusão. Devido à elevada volémia rapidamente desenvolve hipertensão e insuficiência cardíaca; apresenta também poliúria que resulta em hidrâmnios e no aumento da pressão intra-uterina. A elevada distensão uterina pode contribuir para a ocorrência de rotura de membranas ou de parto pré-termo, além de favorecer a hipoperfusão do feto dador através do efeito de compressão da vascularização placentária. Em casos graves, o feto receptor pode apresentar-se em hidropisia, ocorrendo sob a forma de derrame seroso, edema do escalpe ou mesmo em derrame livre (Creasy *et al.*, 2004; El Kateb and Ville, 2008).

Conclui-se assim que, no caso exposto, o prognóstico do feto receptor não era tão favorável quanto o do dador. No momento do diagnóstico ambos se encontravam com boa vitalidade e com padrão de crescimento normal, mas o gêmeo receptor apresentava-se em hidropisia com ascite e edema do couro cabeludo, o que juntamente com a insuficiência cardíaca grave secundária à sobrecarga de volume faria prever um mau desfecho perinatal, com baixa probabilidade de sobrevivência. O gêmeo dador não apresentava alterações morfológicas à altura do diagnóstico.

Função Cardíaca e STFF

As alterações fetais resultantes da STFF a nível cardíaco são comuns e em alguns casos até bastante exuberantes, nomeadamente em fetos receptores, como exemplificado no caso clínico exposto.

Nestes, a hipervolémia constitui uma sobrecarga de volume, levando à hipertrofia e dilatação ventricular; a insuficiência valvular auriculo-ventricular, nomeadamente tricúspide, também é comum e pode ser grave. Além disto, e dado que a *compliance* ventricular do gêmeo receptor está bastante afectada pela exposição à angiotensina produzida pelo dador em

quantidades elevadas, a hipertrofia ventricular está frequentemente associada a disfunção diastólica, principalmente no coração direito. O feto inicia desta forma um processo de insuficiência cardíaca que pode em pouco tempo tornar-se irreversível (Zosmer *et al.*, 1994; Fesslova *et al.*, 1998; Simpson *et al.*, 1998).

Assim, quando a disfunção ventricular se torna grave, favorecida pelo facto de o miocárdio fetal apresentar fisiologicamente menor distensibilidade que no adulto, a saída de líquido para o espaço extra-vascular torna-se significativa e a sua acumulação conduz ao desenvolvimento de hidropisia no feto receptor, tal como demonstrado no caso clínico apresentado (Zosmer *et al.*, 1994; Szwast and Rychik, 2005).

A maioria dos estudos publicados descreve que não foram detectadas alterações ecocardiográficas em qualquer dos fetos dadores. Desta forma podemos supor que as alterações cardíacas são mais frequentes no receptor (Fesslova *et al.*, 1998; Simpson *et al.*, 1998); no entanto, como defendem Raboisson *et al.* (2004), o gêmeo dador pode por vezes sofrer um aumento da pós-carga cardíaca.

6.3. Diagnóstico

O diagnóstico pré-natal da STFF é geralmente complexo, exigindo uma grande acuidade clínica numa gravidez gemelar monocoriónica (Creasy *et al.*, 2004).

Será compreensível portanto que o primeiro passo – crucial no processo diagnóstico – seja a definição da corionicidade. É desejável que esta seja diagnosticada numa idade gestacional precoce, idealmente antes das 15 semanas. Não foi o que aconteceu no nosso caso clínico, no qual o diagnóstico foi feito no limite do prazo ideal, às 15 semanas de gestação.

Para tal recorre-se à ecografia; a visualização de dois fetos do mesmo sexo, de uma massa placentária única e de uma fina membrana, com um máximo de 2 mm de espessura, unindo-se à placa coriónica da placenta (sinal denominado na literatura anglo-saxónica por *T-sign*) é altamente sugestiva de placentação monocoriónica biamniótica (Creasy *et al.*, 2004; Egan and Borgida, 2004).

Determinado o tipo de placentação, a suspeição clínica deve surgir perante sintomatologia que possa estar relacionada com o aumento da pressão intra-uterina, ou mesmo sinais de hidrâmnios. O caso descrito é um bom exemplo deste tipo de apresentação, visto que o excesso de líquido amniótico levou ao início de dor e dispneia como manifestação da elevada distensão uterina, tendo motivado o desconforto materno e a procura de cuidados médicos. Outro sinal frequentemente sugestivo de STFF é o crescimento uterino demasiado rápido, decorrente do hidrâmnios no saco do gêmeo receptor (Creasy *et al.*, 2004).

Após a suspeita, o diagnóstico da síndrome é essencialmente ecográfico, exigindo uma avaliação cuidada de cada um dos fetos. Entre as alterações mais comumente detectadas incluem-se a discrepância significativa no crescimento dos gêmeos e a presença do fenómeno

de *stuck twin*³, ambas características clássicas de STFF apesar de não se verificarem no caso apresentado. No entanto, face a estes sinais, devem sempre colocar-se como hipóteses diagnósticas situações de insuficiência útero-placentária, malformações fetais, anomalias genéticas, patologia do cordão umbilical ou infecções intra-uterinas (por citomegalovírus, por exemplo). Desta forma, o diagnóstico diferencial exige a análise detalhada da anatomia fetal, da função cardíaca e da inserção do cordão umbilical, bem como o estudo citogenético fetal e do líquido amniótico de cada um dos sacos, de forma a excluir anomalias genéticas e infecções (Creasy *et al.*, 2004).

Com o objectivo de definir critérios diagnósticos, D'Alton e Simpson propuseram em 1995 um conjunto de sinais ecográficos que, apesar de inespecíficos, poderiam corroborar a hipótese de STFF. São os seguintes:

1. Placenta única.
2. Concordância de sexo entre os gémeos.
3. Discrepância significativa no crescimento dos fetos (maior que 20%).
4. Diferença significativa de volume de líquido amniótico entre os dois sacos (hidrâmnios/oligoâmnios).
5. Discordância de tamanho entre os cordões umbilicais.
6. Presença de hidropisia ou de disfunção cardíaca num dos fetos.
7. Alterações no Doppler da artéria umbilical, como por exemplo ausência de fluxo telediastólico no feto dador.

³ Ver página 15 para definição de *stuck twin*.

Segundo os autores, nem todos os critérios têm de estar presentes para efectuar o diagnóstico definitivo de STFF. Destes, o mais importante parece ser a diferença acentuada no volume de líquido amniótico; assim, aceita-se como critério diagnóstico um diâmetro vertical máximo de 2 cm no saco amniótico do feto dador, e superior a 8 cm no feto receptor se medido antes das 20 semanas, ou superior a 10 cm se depois das 20 semanas (Creasy *et al.*, 2004; El Kateb and Ville, 2008). No que diz respeito ao nosso caso clínico, os dados disponíveis não permitem aplicar este critério, já que não existem registos suficientes para descrever o diâmetro vertical de cada um dos sacos amnióticos ao diagnóstico. Sabe-se apenas que o maior saco teria 9,8 cm de diâmetro logo após a primeira amniodrenagem (às 21 semanas); supõe-se então que à altura do diagnóstico esta medida fosse superior a 10 cm, o que seria consistente com a hipótese de STFF. Quanto ao saco amniótico do gêmeo dador, não existe qualquer registo da sua dimensão. Não existe também qualquer referência ao fenómeno de *stuck twin*, o que se pode considerar um factor de bom prognóstico face à lacuna de informação.

Dada a baixa especificidade dos critérios ecográficos, o desenvolvimento de um teste ou método que se torne inequívoco para o diagnóstico da STFF continua a ser um desafio. Um dos métodos propostos e amplamente discutido consistia no estudo hematológico fetal, procurando detectar diferenças no hematócrito e/ou na concentração de hemoglobina entre os fetos (Creasy *et al.*, 2004). De facto, Denbow *et al.* (1998) verificaram nos seus estudos que o feto dador apresenta níveis menores de hematócrito e de hemoglobina quando comparado com o feto receptor, em gestações afectadas por STFF. No entanto, uma discordância de ordem superior a 15% foi verificada em apenas ¼ dos pares. Os autores concluíram assim que a proporção de casos em que a discordância do hematócrito fetal é significativa não é suficiente para que seja considerada como critério diagnóstico de STFF.

Também Wenstrom *et al.* (1992) estudaram as diferenças nos parâmetros hematológicos dos gêmeos, introduzindo o peso fetal como factor igualmente passível de sofrer diferenças significativas. Os autores concluíram que várias combinações de peso e de discrepância nos níveis de hemoglobina e de hematócrito ocorrem frequentemente nas gestações gemelares monocoriônicas, mesmo nas não afectadas pela STFF.

Apesar destes resultados, Fick *et al.* (2006) demonstraram posteriormente que a divisão assimétrica da massa placentária é um factor de risco para a ocorrência de diferenças significativas de peso entre os gêmeos (Figura 3). Assim, é provável que as diferenças de peso e de hematócrito/hemoglobina sejam ainda usadas em vários centros como critério no diagnóstico neonatal de formas ligeiras de STFF. Segundo a literatura, discrepâncias superiores a 15% no peso dos recém-nascidos e de pelo menos 5 g/dL nos níveis de hemoglobina ao nascimento consideram-se relevantes (Creasy *et al.*, 2004).



Figura 3 – Aspecto pós-natal de uma placenta após STFF, demonstrando a discrepância na dimensão dos cordões umbilicais do dador (à esquerda) e do receptor (à direita) (de Gallot *et al.*, 2005).

Outra sugestão para um possível teste diagnóstico consiste na transfusão no feto dador de glóbulos vermelhos adultos, com posterior pesquisa dos mesmos na corrente sanguínea do feto receptor através do teste de Kleihauer⁴ (Creasy *et al.*, 2004). Esta técnica, apesar de aparentemente útil na busca do diagnóstico, exige procedimentos invasivos e algo complexos que poderão ser considerados excessivos. De facto, os estudos que abordam este tema são escassos na literatura.

Posto isto, a ultrassonografia continua a ser o *gold standard* do diagnóstico da STFF. Actualmente levanta-se a necessidade do conhecimento de parâmetros ecográficos ou outros testes que permitam prever precocemente a ocorrência da síndrome, idealmente durante o primeiro trimestre de gravidez. Desta forma seria possível intervir atempadamente e evitar a instalação das manifestações clínicas.

As primeiras sugestões basearam-se na detecção ultrasonográfica, ainda no primeiro trimestre, de um aumento no valor de translucência da nuca ou de uma discrepância nas medidas do comprimento crânio-caudal e/ou da translucência da nuca entre os fetos, de forma a serem usados como factores preditivos da ocorrência de STFF. Verificou-se, no entanto, que estes marcadores apresentam uma elevada taxa de falsos positivos (Sebire *et al.*, 2000; El Kateb and Ville, 2008; Matias *et al.*, 2010). Mais recentemente, Matias *et al.* (2010) sugeriram que uma alteração no fluxo sanguíneo do *ductus venosus* poderia surgir como manifestação precoce da STFF. Nos seus estudos mostraram que a presença de anomalias no fluxo sanguíneo do *ductus venosus* de pelo menos um dos fetos constitui um factor de risco para o desenvolvimento da síndrome. Concluíram também que o risco de STFF aumenta

⁴ **Teste de Kleihauer ou Teste de Kleihauer-Betke** – é geralmente usado na quantificação da hemorragia feto-materna em casos de incompatibilidade Rh. Consiste na medição da proporção de hemácias contendo hemoglobina fetal numa amostra, e é baseada na instabilidade da hemoglobina A (adulto) ao pH ácido. Após a destruição ácida da hemoglobina A da amostra, a hemoglobina F (fetal) é marcada com uma solução de hematoxilina e quantificada, calculando-se a proporção de hemoglobina fetal em cada 10000 hemácias avaliadas microscopicamente (Simonnet *et al.*, 2001).

significativamente se as alterações no fluxo do *ductus venosus* estiverem associadas a uma discrepância na translucência da nuca de pelo menos 0,6 mm entre os fetos.

Raboisson *et al.* (2004) estudaram ainda as alterações cardíacas ocorrentes em cada um dos fetos e concluíram que os índices de função cardíaca, nomeadamente de contractibilidade, são muito díspares entre eles. Os autores consideram que estas diferenças podem ser mais um factor importante no diagnóstico da síndrome, já que poderão estabelecer o diagnóstico diferencial precoce entre uma restrição do crescimento intra-uterino isolada e a STFF.

6.4. Estadiamento

Perante a abrangência da clínica da STFF, e tendo em conta a baixa especificidade dos critérios ecográficos adoptados, tornou-se necessária a criação de um sistema de classificação que permitisse uniformizar e comparar os casos conhecidos.

Assim, Quintero *et al.* apresentaram em 1999 um sistema de estadiamento para esta patologia. Os autores estudaram o valor prognóstico de diferentes critérios clínicos e ecográficos, e publicaram as suas conclusões defendendo que alguns dos critérios analisados poderiam determinar a inclusão de cada caso num de cinco estadios da doença:

- Estadio I:
Ecografia e Doppler fetais normais.
- Estadio II:
A bexiga do feto dador não é visível à ecografia; Doppler fetal normal.
- Estadio III:
A bexiga do feto dador não é visível à ecografia; Doppler fetal alterado⁵.
- Estadio IV:
Presença de hidropisia fetal, manifestando-se como ascite, derrame pericárdico ou pleural, edema do couro cabeludo ou hidropisia aberta.
- Estadio V:
Morte intra-uterina de um ou de ambos os fetos.

⁵ Nas alterações do Doppler fetal incluem-se fluxo telediastólico ausente ou invertido na artéria umbilical do feto dador e/ou anomalias venosas no receptor, como fluxo invertido no *ductus venosus* ou fluxo umbilical venoso pulsátil (Hecher *et al.*, 1995; Quintero *et al.*, 1999).

Este sistema de estadiamento, universalmente aceite e amplamente utilizado desde a sua apresentação em 1999, tem sido muito criticado nos últimos anos. Segundo a literatura recente, esta classificação reflecte apenas as diferentes manifestações clínicas da síndrome sem ter em conta o prognóstico e a progressão da doença. De facto, encontram-se registos da ocorrência de morte fetal espontânea *in utero* em qualquer dos estadios da classificação de Quintero. Assim sendo, aguardam-se propostas que apontem para a sua actualização ou para a criação de novos sistemas de estadiamento adequados ao conhecimento actual sobre a patologia (Senat *et al.*, 2004; El Kateb and Ville, 2008).

Até que outros sejam apresentados, o sistema de Quintero continua a ser o usado no estadiamento desta patologia. Relativamente ao caso exposto, durante as várias avaliações nenhum dos fetos demonstrou alterações ecográficas ou da fluxometria Doppler. No entanto às 22 semanas foi detectada ascite e edema do couro cabeludo de um dos fetos – sinais tradutores de hidropisia –, o que explica a sua classificação no estadio IV.

6.5. Opções Terapêuticas

A terapêutica da STFF tem sido nas últimas décadas um tema amplamente abordado.

Como referido, a síndrome está associada a uma taxa de mortalidade perinatal superior a 80% se não sujeita a tratamento (Yamamoto *et al.*, 2005). Assim se compreende que a atitude expectante não seja uma opção na abordagem desta patologia.

Torna-se evidente a necessidade de intervenção e da escolha da terapêutica mais indicada. As intervenções possíveis até à data são invasivas, e o seu grau de sucesso varia não só com a técnica escolhida como consoante a idade gestacional à data do diagnóstico e a gravidade de apresentação da síndrome (El Kateb and Ville, 2008).

Aceitam-se quatro possíveis abordagens para a STFF: septostomia amniótica, amniocenteses de redução seriadas, fotocoagulação laser das anastomoses placentárias e feticídio selectivo. Sabe-se actualmente que a amniodrenagem e a ablação laser das anastomoses são os dois únicos métodos que provaram reduzir a mortalidade perinatal em estudos não controlados, pelo que estas deverão constar entre as opções de primeira linha na abordagem de qualquer caso de STFF (Robyr *et al.*, 2005).

Far-se-á de seguida uma breve descrição de cada uma das técnicas.

Septostomia

Esta técnica, uma das primeiras a ser sugerida como tratamento experimental da STFF, consiste na rotura artificial da membrana amniótica que separa os gémeos, criando uma janela de comunicação entre os dois sacos amnióticos (Creasy *et al.*, 2004).

O seu propósito seria equilibrar o volume de líquido amniótico entre as duas cavidades, o que resultaria também numa equalização das pressões intra-amnióticas (Creasy

et al., 2004; El Kateb and Ville, 2008). Esta teoria foi contestada no trabalho de Hartung *et al.* (2000), em que se verificou que a pressão do líquido amniótico é semelhante nos dois sacos apesar da grande diferença de volume, o que faz da septostomia um procedimento de eficácia terapêutica duvidosa.

Outro factor que aparentava estar a favor do sucesso desta técnica é a diminuta incidência de STFF em gestações monocoriónicas monoamnióticas. Segundo os pressupostos originais, tornar a gestação biamniótica numa pseudo-monoamniótica atenuaria as manifestações da síndrome. No entanto, apesar de raros, estão descritos alguns casos de STFF em gestações monocoriónicas monoamnióticas, o que mostra que mesmo após a septostomia poderia haver uma continuação da evolução da patologia (Umur *et al.*, 2003; Creasy *et al.*, 2004; Robyr *et al.*, 2005).

Desta forma, e com a evidência actual da importância da angioarquitura da placenta na fisiopatologia da STFF – em detrimento da amnionicidade – as teorias que justificam a septostomia como método terapêutico são questionadas (Umur *et al.*, 2003).

A técnica foi também criticada pelo elevado risco decorrente da possível criação de uma gravidez monoamniótica, sujeita a vários tipos de complicações. Como se sabe, o enrolamento dos cordões umbilicais é uma das mais frequentes causas de morte fetal *in utero* em gestações monocoriónicas monoamnióticas. Outro efeito secundário considerável, muitas vezes negligenciado, é o facto de tornar as avaliações fetais subsequentes desadequadas, dado que o volume de líquido amniótico do dador deixa de reflectir a sua função urinária. Adicionalmente, a septostomia constitui um obstáculo à eventual realização posterior de amniodrenagem ou de coagulação laser, já que a membrana amniótica, flutuando livre no líquido, interfere com a visualização da anatomia placentária. Assim, os efeitos secundários

associados à septostomia constituem um argumento justificativo do abandono desta técnica (Creasy *et al.*, 2004; Trevett and Johnson, 2005; El Kateb and Ville, 2008).

Em conclusão, as orientações actuais da literatura desaconselham o uso da septostomia como opção terapêutica na presença de outra alternativa viável (El Kateb and Ville, 2008).

Amniodrenagem

É a técnica terapêutica mais frequentemente aplicada, consistindo numa amniocentese de descompressão do hidrâmnios, realizada sob controlo ecográfico e direccionada à cavidade amniótica do feto receptor. A sua ampla utilização justifica-se pelo facto de ser o procedimento menos dispendioso e simultaneamente o mais simples, não exigindo capacidades técnicas extraordinárias e podendo ser realizado em qualquer centro habilitado à realização de amniocenteses diagnósticas (Creasy *et al.*, 2004; El Kateb and Ville, 2008).

Na maioria dos casos (80%) a técnica tem de ser repetida, já que o líquido amniótico em pouco tempo se acumula novamente. Assim, o procedimento deve ser repetido tantas vezes quantas necessárias, de forma a manter o volume de líquido do saco amniótico do feto receptor o mais próximo possível da normalidade (Hecher *et al.*, 1999; Creasy *et al.*, 2004).

Assim como para a septostomia, a finalidade da amniodrenagem consistia na redução da pressão intra-uterina através do equilíbrio de volume de líquido amniótico entre os dois sacos. Paralelamente melhorar-se-ia a hemodinâmica fetal e a sintomatologia da grávida, prevenindo o parto pré-termo relacionado com o aumento da pressão intra-uterina (Hecher *et al.*, 1999; Creasy *et al.*, 2004; Robyr *et al.*, 2005). Os estudos de Hartung *et al.* (2000) vêm contrariar também esta teoria, mostrando que as pressões se mantêm semelhantes nos dois sacos amnióticos. Apesar disto, verificamos que no caso descrito houve uma melhoria no quadro de dispneia materna após a amniodrenagem, o que prova que este procedimento pode

ser útil no alívio da sintomatologia da grávida, principalmente quando outras opções terapêuticas não estão imediatamente disponíveis.

A técnica surge na literatura associada a uma taxa de sobrevivência que varia entre 15% e 83%, variação esta que se atribui à pequena dimensão das populações estudadas (Robyr *et al.*, 2005). Dada a baixa frequência desta síndrome, facilmente se compreende a raridade de estudos com mais de uma centena de grávidas. Recentemente, a análise de pequenas séries de casos descreve uma taxa de sobrevivência constante de 74%, bastante satisfatória (El Kateb and Ville, 2008). Dados sobre a morbidade nos sobreviventes são também escassos, mas apontam para uma incidência entre 5% e 58% de complicações neurológicas (Mari *et al.*, 2001; Robyr *et al.*, 2005).

A amniodrenagem pode levar a efeitos secundários importantes, nomeadamente a rotura iatrogénica da membrana inter-amniótica originando uma gestação pseudo-monoamniótica, com possível enrolamento dos cordões e morte fetal. Deve ter-se em conta também as complicações clássicas da amniocentese, como sejam a rotura prematura de membranas, o parto pré-termo, a corioamniotite e o *abruptio placentae*. Este tipo de complicações ocorre – segundo Mari *et al.* (2001) – em 15 a 20% dos casos tratados com amniodrenagem (Gilbert *et al.*, 1991; Robyr *et al.*, 2005).

Tendo como base a simplicidade do procedimento, a taxa de sobrevivência razoável e o alívio da sintomatologia que se verifica na maioria dos casos sujeitos a amniodrenagem, esta técnica continua a justificar-se como opção terapêutica. Robyr *et al.* (2005) sugerem mesmo que, após as 26 semanas de gestação, este deve ser o procedimento de escolha para o tratamento da síndrome, acompanhada de maturação química pulmonar e seguida de terminação prematura da gestação através de cesariana electiva.

Fotocoagulação laser das anastomoses

A fotocoagulação das anastomoses foi descrita pela primeira vez em 1990 por De Lia *et al.*, que usaram experimentalmente a técnica em três grávidas afectadas pela STFF. Neste teste, quatro das seis crianças sobreviveram. Desde então, o procedimento tem sido usado e desenvolvido no sentido de aumentar a eficácia e simultaneamente reduzir os riscos. Nos últimos anos a técnica evoluiu da laparotomia materna para um procedimento minimamente invasivo, usando a fetoscopia como via de acesso aos vasos anastomóticos na superfície placentária (El Kateb and Ville, 2008).

De momento, esta é a única opção terapêutica que se encontra directamente dirigida à fisiopatologia da STFF (Creasy *et al.*, 2004), já que é especificamente direccionada à eliminação das anastomoses placentárias e portanto à terminação da transfusão feto-fetal. Trata-se assim de um tratamento etiológico e não apenas sintomático, como acontece com a amniodrenagem ou com a septostomia (El Kateb and Ville, 2008).

A coagulação laser das anastomoses é actualmente aceite como a melhor opção terapêutica quando a STFF se manifesta antes das 26 semanas de gestação (El Kateb and Ville, 2008). Como vimos, apresenta a grande vantagem teórica de reverter as alterações vasculares que servem de base à fisiopatologia da síndrome. Por outro lado, surge com uma desvantagem importante que limita a sua realização a um determinado número de centros especializados, a exigência de capacidades técnicas avançadas na área da fetoscopia (Robyr *et al.*, 2005). Esta limitação obriga por vezes à transferência da grávida para um centro especializado, como sucedeu no caso descrito.



Figura 4 – Esquema ilustrativo da coagulação laser de anastomoses por via fetoscópica (de www.karlstorz.com).

A coagulação é efectuada por via fetoscópica, sendo o fetoscópio introduzido de forma minimamente invasiva no saco do gêmeo receptor (com maior volume de líquido amniótico) sob controlo ecográfico (Figura 4). À inspecção da superfície placentária, as anastomoses AV são facilmente identificadas como um ramo arterial único vindo da zona placentária do feto dador e penetrando na profundidade da placenta, juntamente com um ramo venoso emergindo da mesma área e preenchido por sangue que corre em direcção ao gêmeo receptor (Creasy *et al.*, 2004). A coagulação das anastomoses identificadas completa-se com uma amniodrenagem a níveis ligeiramente inferiores ao desejado, já que uma drenagem ideal pode levar a fugas durante a remoção da cânula (El Kateb and Ville, 2008).

Passadas 24-48h deve realizar-se a primeira avaliação ecográfica, de forma a detectar precocemente possíveis complicações pós-operatórias. Entre elas incluem-se a rotura prematura de membranas, a mais frequente, corioamniotites, hemorragias e *abruptio placentae*. Adicionalmente, a fuga persistente de líquido amniótico para a cavidade peritoneal deve considerar-se uma complicação inerente à técnica, surgindo em 2% a 7% dos casos. Esta

ocorre no pós-operatório imediato, e deve ser suspeitada quando se verifica uma diminuição rápida e brusca no volume de líquido amniótico. A comprovação ecográfica da presença de fluido na cavidade peritoneal confirma o diagnóstico (Senat *et al.*, 2004; Robyr *et al.*, 2005; Yamamoto *et al.*, 2005; El Kateb and Ville, 2008). Outra complicação da técnica é o abortamento, definido como a perda de um ou ambos os fetos antes das 24 semanas. Os escassos dados relativos a esta situação apontam para uma incidência de abortamento de 5% a 23% das gestações tratadas com cirurgia de coagulação (Robyr *et al.*, 2005).

Após a coagulação das anastomoses, a gestação deve ser avaliada com ecografia semanal de modo a detectar precocemente uma possível recorrência (Robyr *et al.*, 2005).

Relativamente ao caso exposto, a partir da análise da tabela apresentada na página 9 (Tabela 2) pode-se verificar que após o tratamento com fotocoagulação das anastomoses a gestação progrediu sem incidentes, não se observando qualquer das complicações anteriormente descritas. O crescimento do feto sobrevivente decorreu de forma normal, mantendo-se a biometria fetal próximo do percentil 50 para a idade gestacional (exceptuando algumas variações, que no entanto se mantiveram dentro dos parâmetros normais). A quantidade de líquido amniótico, que estava inicialmente aumentada, normalizou antes das 26 semanas. A coagulação de anastomoses, juntamente com o feticídio do gêmeo com pior prognóstico, mostrou-se eficiente neste caso, permitindo o nascimento de um bebé saudável.

Uma evolução significativa na técnica de coagulação, desenvolvida durante os últimos anos, consiste na selectividade dos vasos placentários a coagular. O objectivo é a separação da placenta monócórionica em duas circulações feto-placentárias distintas, individualizando cada território placentário (El Kateb and Ville, 2008).

À luz do conhecimento actual, todas as anastomoses AV devem ser coaguladas. A natureza arterial ou venosa dos vasos é possível através do conhecimento de que as artérias

cruzam geralmente sobre as veias e apresentam uma coloração mais escura, dada a menor saturação de oxigénio no seu sangue. As anastomoses AA e VV superficiais devem também ser coaguladas e identificam-se por não terem uma terminação na placenta, mas sim um trajecto contínuo entre os cordões umbilicais dos dois gémeos (Robyr *et al.*, 2005; El Kateb and Ville, 2008). Obviamente, a técnica deve poupar os vasos que se identifiquem como essenciais para qualquer um dos fetos.

No entanto, quando há dúvidas de que um vaso esteja a drenar a placenta de apenas um dos fetos, a atitude correcta perante o mesmo é controversa. Robyr *et al.* (2005) defendem a sua coagulação de forma a diminuir o risco de ocorrerem anastomoses residuais (coagulação não selectiva). Desta forma evita-se que, caso ocorra a morte de um dos fetos *in utero*, as anastomoses superficiais permitam a exsanguinação do gémeo sobrevivente e da sua placenta, comprometendo o seu estado clínico. Todavia, El Kateb e Ville (2008) defendem a coagulação selectiva, afirmando que *“há actualmente indicação para se pouparem vasos que não sejam claramente identificados como anastomoses inter-gemelares”*.

O trabalho publicado em 2008 por El Kateb and Ville, comparando os resultados das técnicas de coagulação laser selectiva e não selectiva, mostra que a sobrevivência de pelo menos um dos fetos foi maior no grupo sujeito a terapêutica selectiva, como também a sobrevivência de ambos os fetos ocorreu em maior número neste grupo. Verificou-se também que, ainda que a sobrevivência dos receptores tenha sido semelhante nos dois grupos, a perda do gémeo dador foi mais frequente no grupo sujeito à técnica não selectiva, o que pode ser explicado pela eventual coagulação errónea de vasos placentários dador-dador com consequente diminuição do suporte vascular placentário de um feto já comprometido. A recorrência da STFF foi também superior no grupo não selectivo.

Assim, a técnica selectiva é a mais recomendada, tendo em conta os seus melhores resultados. No entanto, muitas vezes a possibilidade de selecção dos vasos a coagular está limitada, seja pela inacessibilidade condicionada pela inserção placentária, pela posição fetal relativamente ao cordão umbilical ou pela interposição das membranas. Nestes casos acaba por se proceder a uma coagulação parcialmente selectiva, dependendo a decisão de coagular ou não um determinado vaso da intuição clínica do operador (El Kateb and Ville, 2008). No caso em estudo, não existe referência ao tipo de técnica efectuada (selectiva/não selectiva).

Na revisão da literatura realizada por Robyr *et al.* em 2005 conclui-se que, independentemente da técnica usada na coagulação, a taxa de sobrevivência nos trabalhos publicados varia entre 55% e 70%, com uma taxa de complicações neurológicas de 1,2% a 8%. Segundo estes autores, o procedimento comporta riscos mínimos para a grávida e as complicações cirúrgicas maternas significativas são raras, não havendo mortes maternas directamente relacionadas com o procedimento.

No entanto, mesmo em fetos que sobrevivam à primeira semana pós-laser podem ocorrer complicações tardias. As mais comuns são a recorrência da STFF (em 1,5%-10% dos casos tratados com laser) e a discordância isolada dos níveis de hemoglobina fetal, que ocorre em cerca de 10% das gravidezes tratadas com sucesso. Para a detecção precoce desta última aconselha-se a medição do PVS-ACM nos sobreviventes após a cirurgia, especialmente durante o primeiro mês. Valores acima de 1,5 MoM são altamente sugestivos de anemia fetal. Esta medição foi efectuada no gêmeo sobrevivente do nosso caso clínico, tendo o valor do PVS-ACM sido sempre inferior a 1,5 MoM, o que está associado a um baixo risco de anemia. Relativamente à recorrência da síndrome, a transfusão feto-fetal contínua e persistente justifica a repetição do procedimento de coagulação das anastomoses ou, em casos mais graves, a morte selectiva de um dos fetos (Taveira *et al.*, 2004; Robyr *et al.*, 2005).

Após uma cirurgia de coagulação bem sucedida e sem complicações, Robyr *et al.* (2005) aconselham que entre as 34 e as 35 semanas de gestação se induza o parto vaginal ou se realize uma cesariana electiva, dependendo das condições fetais e maternas. Após esta data há um maior risco de recorrência tardia de hemorragia feto-fetal, tendo nesta fase características atípicas e evoluindo eventualmente para um desfecho dramático. Assim, a realização de cesariana electiva às 34 semanas de gestação pode ter constituído um factor determinante do desfecho favorável no caso exposto.

Em 2004 foi publicado o primeiro estudo controlado e randomizado comparando a segurança e eficácia da amniodrenagem relativamente à fotocoagulação das anastomoses enquanto tratamento da STFF grave diagnosticada antes das 26 semanas. O estudo mostrou que a coagulação laser resulta em maiores taxas de sobrevivência e menores consequências neurológicas fetais quando comparada com a amniodrenagem, tanto no período pré-natal como no primeiro semestre de vida. A coagulação de anastomoses é benéfica mesmo nos estadios mais avançados da doença (Senat *et al.*, 2004).

Assim, a fotocoagulação surge na literatura como o procedimento mais indicado ao tratamento da STFF em qualquer estadio. Quanto às indicações da amniodrenagem, e dado que não existem protocolos unânimes na comunidade científica, Robyr *et al.* (2005) sugerem que antes das 26 semanas de gestação deve ser considerada como opção apenas quando a terapia laser não está disponível, e de acordo com o grau de emergência de uma atitude terapêutica inicial, como ocorrido no caso descrito. Outras indicações para a amniodrenagem incluem situações graves em que a visualização fetoscópica dos vasos placentários está dificultada por uma hemorragia importante ou pelo descolamento de membranas secundário a

uma amniodrenagem prévia. Já depois das 26 semanas, os autores apontam a amniodrenagem como terapêutica de escolha para a STFF.

Feticídio selectivo

O termo refere-se à morte *in utero* de um dos fetos numa gravidez múltipla, realizada quase sempre durante o segundo trimestre, com o propósito de otimizar o prognóstico do(s) restante(s) gêmeo(s) e de prevenir o nascimento de uma criança com patologia potencialmente grave (Creasy *et al.*, 2004). A maior desvantagem desta técnica, como facilmente se supõe, é ter uma eficácia máxima de 50% em termos de sobrevivência fetal, contrastando com o tratamento laser que virtualmente poderá salvar ambos os fetos em qualquer estadió de doença (El Kateb and Ville, 2008).

É compreensível que o feticídio levante não só problemas técnicos, como também importantes questões éticas. É um procedimento que deve ser evitado sempre que possível – deve ser uma opção unicamente quando a sobrevivência de ambos os fetos é aparentemente impossível e se a atitude expectante não for considerada uma opção. Constitui uma tentativa de salvar um dos fetos, quando o estado patológico do outro comprometa a sua sobrevivência (Taylor *et al.*, 2002; Robyr *et al.*, 2005; El Kateb and Ville, 2008).

A recorrência a esta técnica baseia-se em estudos que mostram que, se numa gestação monocoriónica ocorre a morte espontânea de um dos fetos *in utero*, próximo de 50% dos fetos sobreviventes morrerão também ou desenvolverão algum tipo de consequência neurológica significativa (Van Heteren *et al.*, 1998). O feticídio selectivo deve, nestes casos, evitar a exsanguinação do feto sobrevivente na vasculatura do outro gêmeo, usando uma técnica oclusiva que interrompa definitivamente a circulação sanguínea no cordão umbilical do feto sacrificado (Robyr *et al.*, 2005).

Assim se justifica que as técnicas de injeção de cloreto de potássio, comumente utilizadas nas gestações bicoriônicas, não são aconselhadas nas gravidezes monocoriônicas (El Kateb and Ville, 2008). Nestas é aconselhada a ablação completa do cordão do feto-alvo de forma a isolar completa e permanentemente a circulação do gêmeo sujeito a feticídio, evitando a morte ou a ocorrência de lesões neurológicas no outro feto (Creasy *et al.*, 2004; El Kateb and Ville, 2008). Segundo as publicações mais recentes, a coagulação diatérmica bipolar dos vasos do cordão umbilical é a técnica de feticídio mais recomendada (Robyr *et al.*, 2005; Trevett and Johnson, 2005). De facto, esta foi a técnica utilizada no caso clínico exposto.

Um estudo de 2006 analisou o desenvolvimento de 80 gravidezes gemelares monocoriônicas complicadas tratadas com feticídio por coagulação dos vasos do cordão umbilical. A taxa de sobrevivência dos fetos saudáveis foi de 83%, sendo que todos os casos fatais decorreram de prematuridade com tempo de gestação inferior a 25 semanas. Das crianças sobreviventes, 92% apresentavam bom desenvolvimento ao ano de idade (Lewi *et al.*, 2006). Estes resultados são consistentes com os de Robyr *et al.* (2005), que obtiveram uma taxa de sobrevivência do feto remanescente de 86%. Estes autores verificaram que uma complicação possível da técnica é a rotura prematura de membranas, que ocorreu em 36% dos casos.

Consistentemente, estudos semelhantes permitem esperar uma taxa de sobrevivência no gêmeo saudável de 70-80% com a coagulação dos vasos do cordão do outro gêmeo. No entanto, a prematuridade relacionada com a rotura pré-termo de membranas continua a ser uma complicação importante (El Kateb and Ville, 2008). No nosso caso clínico, o feticídio por coagulação dos vasos do cordão teve um desfecho favorável, não se registando complicações no gêmeo sobrevivente.

As primeiras descrições de feticídio selectivo concordavam no feto dador como alvo preferencial, por duas razões. Primeiro, julgava-se que, dado que o fluxo anastomótico corre no sentido dador-receptor, a exsanguinação em sentido inverso seria menos provável. No entanto, está provado que a transfusão de sangue do feto receptor para o dador não só é possível como pode ser prevista pela detecção de anastomoses placentárias receptor-dador. O segundo argumento é a frequência com que o feto dador apresenta restrição do crescimento e registos Doppler anómalos, o que faz supor que a sua vitalidade esteja comprometida.

Apesar disto, a escolha do gémeo a sacrificar está obviamente dependente de factores indicativos do prognóstico fetal. Deve ter-se em conta que as consequências perinatais da STFF são semelhantes para dadores e receptores. Foi já demonstrado que os registos Doppler normalizam após a morte do outro feto, tanto em ex-dadores como em ex-receptores. Também a velocidade de crescimento atingiu níveis praticamente normais em dadores com restrição de crescimento intra-uterino após o feticídio do outro gémeo, apesar de por vezes exigir uma recuperação importante. Adicionalmente, sabemos que o feto receptor em numerosos casos sofre de hidropisia ou de disfunção cardíaca (como sucedia no caso apresentado) e é mais frequentemente atingido por sequelas neurológicas (Denbow *et al.*, 1998; Denbow *et al.*, 2000; Taylor *et al.*, 2002). Além do referido, comprovou-se já que o gémeo receptor é tecnicamente mais acessível devido ao elevado volume de fluido no seu saco amniótico; ainda assim, a distensão do seu cordão umbilical secundária ao excesso de fluxo sanguíneo pode constituir uma barreira significativa à oclusão. Já o acesso directo ao cordão umbilical do gémeo dador requer muitas vezes a infusão de líquido amniótico, resultando num maior tempo operatório (Taylor *et al.*, 2002; Robyr *et al.*, 2005).

Assim, a selecção do feto a terminar deve ser uma questão cuidadosamente ponderada e adequada a cada caso. Muitas vezes, no entanto, o mau prognóstico de um dos fetos facilita

a decisão; é o caso da gravidez descrita, na qual a presença de hidropisia e de disfunção cardíaca no gêmeo receptor, enquanto factores de mau prognóstico, motivaram a coagulação do seu cordão umbilical.

De modo a resumir as indicações terapêuticas actuais, e correndo o risco de discordância ou controvérsias, apresenta-se na página seguinte o algoritmo de tratamento da STFF proposto por Robyr *et al.* em 2005.

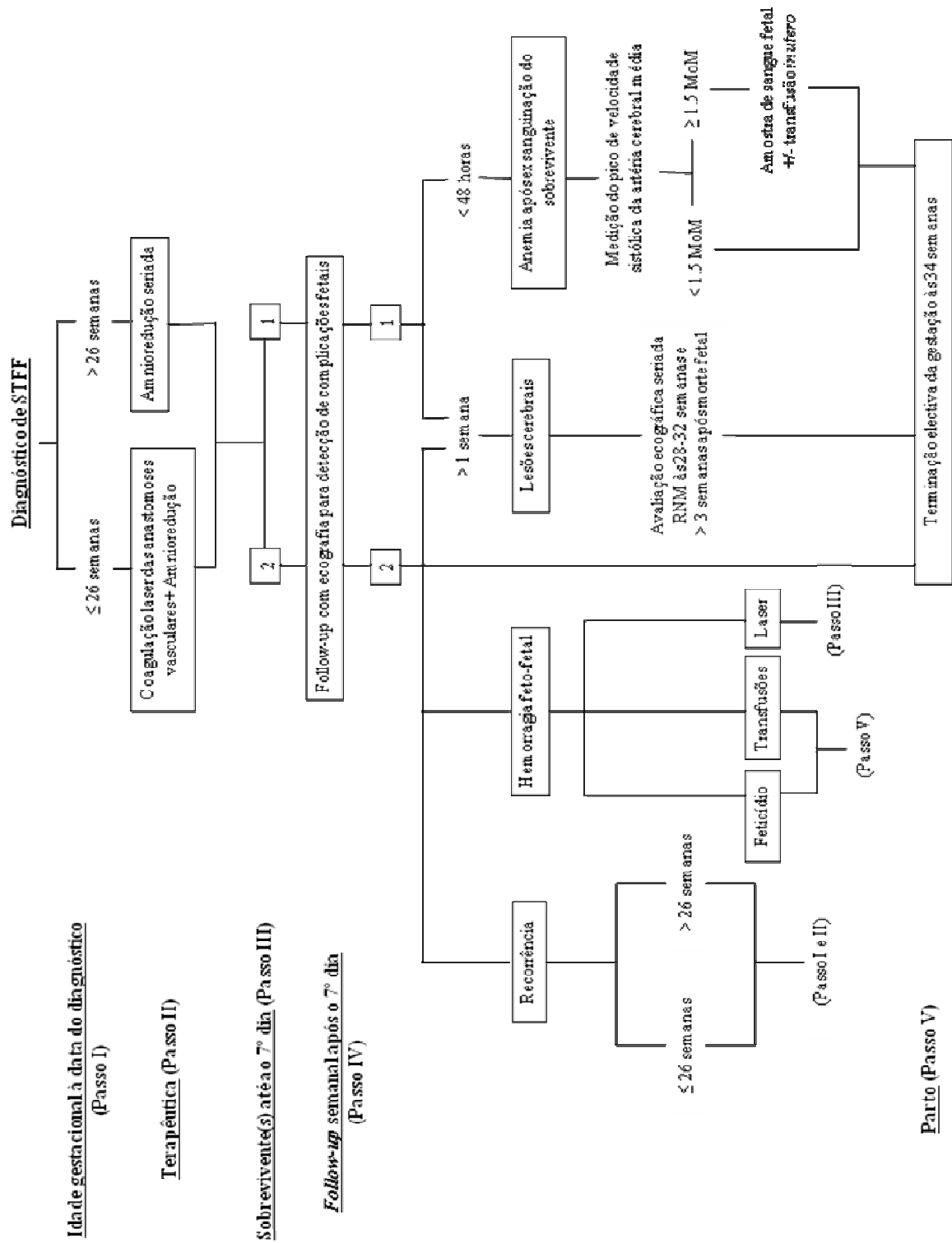


Figura 5 – Opções terapêuticas no STFF (adaptado de Robyr *et al.*, 2005)

6.6. Complicações

A informação relativa às complicações a longo prazo da STFF é escassa na literatura, apesar da sua aparente relevância na vigilância das crianças sobreviventes. Os estudos publicados apontam para um risco de 15 a 50% de malformações incapacitantes nos sobreviventes sem tratamento, nomeadamente a nível neurológico (Yamamoto *et al.*, 2005).

De facto, a morbilidade neurológica é uma das mais importantes consequências da STFF; o seu grau depende não só da gravidade e forma de manifestação da síndrome como também da maturidade neurológica fetal. Assim, lesões ocorrendo antes das 28 semanas de gravidez resultam frequentemente em porencefalia e em ectopia ou alterações dos gânglios basais. Em idades gestacionais mais avançadas – 24 a 36 semanas – as lesões atingem principalmente a substância branca e a matriz germinativa, evoluindo possivelmente para leucomalácia periventricular, leucoencefalopatia ou hemorragia da matriz germinativa subependimária, que pode mesmo estender-se aos ventrículos laterais e ao parênquima cerebral. Por fim, a partir das 36 semanas, pode desenvolver-se leucomalácia subcortical, e próximo do fim da gestação uma instabilidade hemodinâmica aguda pode ter como consequência uma vasculopatia cerebral ou alterações nos gânglios basais. Este tipo de achados justifica a utilidade do seguimento fetal com RM ou com ecografia com sondas de alta frequência com exposição transfontanelar, de forma a detectar precocemente possíveis lesões cerebrais (Robyr *et al.*, 2005). No caso apresentado foi cumprida esta recomendação, não tendo a RM (realizada às 31 semanas de gestação) mostrado qualquer alteração com significado patológico.

Assim como no período fetal, também no período neonatal é comum a disfunção cardíaca, podendo ser temporária, progressiva ou persistente. As alterações cardíacas passíveis de serem desenvolvidas no receptor ainda *in utero* incluem cardiomegalia, hipertrofia ventricular, déficit de contractilidade ventricular e insuficiência valvular, esta última afectando inicialmente apenas o ventrículo direito e posteriormente também o esquerdo. Pode ainda haver atingimento da válvula pulmonar com obstrução do fluxo ventricular direito, como consequência da combinação de insuficiência tricúspide com hipertrofia do miocárdio. Este tipo de complicação é associada a uma elevada taxa de mortalidade (cerca de 71%), mesmo com dilatação agressiva após o nascimento (Lougheed *et al.*, 2001; Robyr *et al.*, 2005).

A nível cardiovascular importa referir também que crianças ex-dadoras podem apresentar rigidez vascular aumentada, explicável pelas adaptações fisiológicas a elevadas concentrações de angiotensina II *in utero*, consequência da estimulação do sistema renina-angiotensina. Gardiner *et al.* (2003) mostraram que a terapêutica de coagulação laser de anastomoses intervém na ocorrência desta condição, sem no entanto a abolir completamente.

Outros tipos de complicações foram ao longo dos anos associadas à STFF, nomeadamente lesões de base vascular. Estando a STFF relacionado com alterações do fluxo sanguíneo entre os fetos, é compreensível que este desequilíbrio produza lesões isquémicas e/ou hemorrágicas nos órgãos afectados. Neste grupo incluem-se, por exemplo, a atresia intestinal devida a isquémia, a gangrena das extremidades e a *aplasia cutis* (Robyr *et al.*, 2005).

Relativamente ao caso estudado, sabe-se apenas que durante os primeiros dias de vida não foram detectadas alterações graves, nomeadamente a nível neurológico ou cardíaco. O recém-nascido apresentava como única alteração do exame físico pé varo bilateral com

cavalgamento do 3º e 4º dedos do pé direito, uma anomalia morfológica menor e que provavelmente terá pouca relação com a ocorrência de STFF. A inexistência de registros referentes ao seguimento da criança impede-nos de tirar outras conclusões. Resta-nos aconselhar o seu acompanhamento médico, tendo em atenção a possibilidade de surgimento de lesões tardias.

7. Comentários e Conclusões

A STFF, apesar de relativamente rara – ocorre em menos de 20% das gestações monocoriônicas – é uma importante complicação das gestações gemelares, visto que é responsável por elevadas taxas de morbi-mortalidade fetal.

A sua fisiopatologia é determinada pela quantidade e tipo de anastomoses vasculares da placenta, que regem a hemodinâmica fetal e placentária. Um excesso de anastomoses AV em relação às AA origina um desequilíbrio no fluxo sanguíneo que tende a convergir para um dos fetos em detrimento do outro; instala-se assim um quadro de hipervolemia num dos gêmeos com hipovolemia do outro, o que condiciona um conjunto de características clínicas dominado na maioria dos casos pela quantidade anormal de líquido em cada um dos sacos amnióticos. Os fetos podem sofrer lesões cardíacas e/ou neurológicas de gravidade muito variável, além de alterações do crescimento intra-uterino.

O diagnóstico da STFF baseia-se em dados ecográficos, nomeadamente na detecção da associação de hidrâmnios no saco amniótico do feto receptor com oligoâmnios no saco do dador. As técnicas de ultrassonografia permitem também o estadiamento da síndrome que, apesar de apresentar algumas limitações, possibilita uma classificação relativamente homogênea da patologia de acordo com a gravidade da apresentação clínica.

O tratamento mais indicado para a STFF é ainda uma questão controversa; sabe-se no entanto que a taxa de mortalidade atinge 80 a 100% nos casos não sujeitos a terapêutica, o que constitui uma exigência de actuação imediata. As modalidades terapêuticas disponíveis incluem a septostomia amniótica, a amniodrenagem, a coagulação laser das anastomoses e o feticídio selectivo. Actualmente a técnica mais recomendada até às 26 semanas de gestação é a coagulação das anastomoses, que segundo alguns autores permite a sobrevivência de pelo

menos um dos gémeos em cerca de 76% dos casos, com sobrevivência de 6 meses livre de doença após o nascimento (Senat *et al.*, 2004; El Kateb and Ville, 2008). Após esta idade gestacional, o tratamento preconizado parece ser a amniodrenagem. Em casos em que a sobrevivência de um dos fetos esteja claramente comprometida, pode optar-se pelo feticídio selectivo recorrendo a uma técnica que permita manter a estabilidade hemodinâmica do outro gémeo.

O caso clínico descrito constitui um exemplo típico desta patologia, ainda que, ao contrário de muitos outros casos, tenha tido um desfecho relativamente favorável com o nascimento de uma criança saudável. A investigação ecográfica da corionicidade realizada às 15 semanas pode considerar-se atempada, já que permitiu o diagnóstico de STFF em tempo útil e o seu tratamento adequado. A sintomatologia materna (dispneia, dor abdominal e lombar) era característica de hidrâmnios, o que juntamente com critérios ecográficos motivou a referência para a maternidade, gesto de enorme relevância para a boa evolução da gestação. Com o diagnóstico de STFF, a aplicação concomitante de várias modalidades terapêuticas pode ter prestado um contributo importante para a sobrevivência de um dos fetos. A amniodrenagem, além de diminuir o desconforto materno, terá provavelmente atrasado o processo de evolução da patologia, facilitando a aplicação posterior da técnica de coagulação de anastomoses. Esta última, como referido, é actualmente a indicação de primeira linha no tratamento da STFF diagnosticada antes das 26 semanas. Já o feticídio encontrava indicação neste caso devido à baixa probabilidade de sobrevivência do gémeo receptor, que se encontrava em hidropisia e com sinais de insuficiência cardíaca direita grave. Após o tratamento, a gestação prosseguiu sem intercorrências e culminou no nascimento de um rapaz saudável e com peso adequado à idade gestacional, não sendo detectadas até à alta da maternidade quaisquer malformações que ponham em risco a vida da criança.

Usufruindo do caso clínico descrito, deve destacar-se a importância do estudo placentário no período pós-natal. Sabemos que, apesar de a ultrassonografia atingir uma acuidade diagnóstica de quase 100%, principalmente quando é usada durante o primeiro trimestre de gestação, o diagnóstico definitivo da corionicidade é determinado apenas pelo estudo histológico da placenta (Barros, 2005). Assim se justifica a importância médica e científica da análise macroscópica da placenta no período pós-parto, principalmente em gestações múltiplas. Segundo Barros (2005), esta análise deve mesmo ser efectuada pelo obstetra na sala de partos. Além da confirmação da corionicidade e amnionicidade, deve proceder-se à inspecção das membranas, dos cordões umbilicais e das faces fetal e materna da placenta, bem como à palpação das vilosidades e à medição dos cordões umbilicais. Nos casos afectados pela STFF, a inspecção deve contemplar ainda uma observação atenta dos vasos placentários e das anastomoses superficiais. No caso apresentado esta observação parece não ter sido realizada, podendo ter motivado a perda de dados cientificamente relevantes. Também o estudo anatomo-patológico se pode considerar algo incompleto, já que não menciona a visualização de quaisquer anastomoses placentárias, além da referência breve à inserção de apenas um dos cordões umbilicais.

Analisando a literatura torna-se claro que o conhecimento sobre a STFF apresenta ainda algumas lacunas. Grande parte dos estudos está limitado pelas amostras reduzidas, que se explicam pela baixa incidência da síndrome. Os estudos actuais procuram uma melhor compreensão desta patologia, não apenas comparando as opções terapêuticas, como também desenvolvendo métodos diagnósticos mais eficazes e reconhecendo os casos menos típicos, como sejam os que surgem antes das 16 ou depois das 26 semanas de gestação. Dois dos grandes objectivos para o futuro são a definição de marcadores preditivos de STFF presentes precocemente no primeiro trimestre e o mapeamento vascular pré-operatório da placenta através de técnicas imagiológicas e de contraste (El Kateb and Ville, 2008).

8. Bibliografia

- ✓ Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. (1995) *Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome*. Am J Obstet Gynecol; 172(3): 856-863.
- ✓ Barros JJS. (2005) *Placental examination in the delivery room*. In Blickstein I, Keith L, eds. *Multiple Pregnancy: Epidemiology, Gestation and Perinatal Outcome*. Second Edition, Taylor & Francis. 25: 168-178.
- ✓ Creasy RK, Resnik R, Iams JD, eds. (2004) *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Fifth Edition, Saunders. 4: 55-62, 29: 524-527.
- ✓ D'Alton ME, Simpson LL. (1995) *Syndromes in twins*. Semin Perinatol; 19(5): 375-586.
- ✓ De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR Jr. (1990) *Fetosopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome*. Obstet Gynecol; 75(6): 1046-1053.
- ✓ Denbow M, Fogliani R, Kyle P, Letsky E, Nicolini U, Fisk N. (1998) *Haematological indices at fetal blood sampling in monochorionic pregnancies complicated by fetofetal transfusion syndrome*. Prenat Diagn; 18(9): 941-946.
- ✓ Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. (2000) *Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome*. Am J Obstet Gynecol; 182(2): 417-426.
- ✓ Egan JF, Borgida AF. (2004) *Multiple gestations: the importance of ultrasound*. Obstet Gynecol Clin North Am; 31(1): 141-158.

-
- ✓ El Kateb A, Ville Y. (2008) *Update on twin-to-twin transfusion syndrome*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol; 22(1): 63-75.
 - ✓ Ferreira I, Laureano C, Branco M, Nordeste A, Fonseca M, Pinheiro A, Silva MI, Almeida MC. (2005) *Corionicidade e Complicações Perinatais*. Acta Med Port; 18: 183-188.
 - ✓ Fesslova V, Villa L, Nava S, Mosca F, Nicolini U. (1998) *Fetal and neonatal echocardiographic findings in twin-twin transfusion syndrome*. Am J Obstet Gynecol; 179(4): 1056-1062.
 - ✓ Fick AL., Feldstein VA, Norton ME, Wassel FC, Caughey AB, Machin GA. (2006) *Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins*. Am J Obstet Gynecol; 195(1): 178-183.
 - ✓ Gallot D, Saulnier JP, Savary D, Laurichesse-Delmas H, Lemery D. (2005) *Ultrasonographic signs of twin-twin transfusion syndrome in a monoamniotic twin pregnancy*. Ultrasound Obstet Gynecol; 25(3): 308-309.
 - ✓ Gardiner HM, Taylor MJ, Karatza A, Vanderheyden T, Huber A, Greenwald SE, Fisk NM, Hecher K. (2003) *Twin-twin transfusion syndrome: the influence of intrauterine laser photocoagulation on arterial distensibility in childhood*. Circulation; 107(14): 1906-1911.
 - ✓ Gilbert WM, Davis SE, Kaplan C, Pretorius D, Merritt TA, Benirschke K. (1991) *Morbidity associated with prenatal disruption of the dividing membrane in twin gestations*. Obstet Gynecol; 78(4): 623-630.
 - ✓ Hartung J, Chaoui R, Bollmann R. (2000) *Amniotic fluid pressure in both cavities of twin-to-twin transfusion syndrome: a vote against septostomy*. Fetal Diagn Ther; 15(2): 79-82.

-
- ✓ Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackelöer BJ. (1999) *Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome*. Am J Obstet Gynecol; 180(3 Pt 1): 717-724.
 - ✓ Hecher K, Ville Y, Snijders R, Nicolaides K. (1995) *Doppler studies of the fetal circulation in twin-twin transfusion syndrome*. Ultrasound Obstet Gynecol; 5(5): 318-324.
 - ✓ Hoekstra C, Zhao ZZ, Lambalk CB, Willemsen G, Martin NG, Boomsma DI, Montgomery GW. (2008) *Dizygotic twinning*. Hum Reprod Update; 14(1): 37-47.
 - ✓ Kline-Fath BM, Calvo-Garcia MA, O'Hara SM, Crombleholme TM, Racadio JM. (2007) *Twin-twin transfusion syndrome: cerebral ischemia is not the only fetal MR imaging finding*. Pediatr Radiol; 37: 47-56.
 - ✓ Lage JM, Vanmarter LJ, Mikhail E. (1989) *Vascular anastomoses in fused, dichorionic twin placentas resulting in twin transfusion syndrome*. Placenta; 10: 55-59.
 - ✓ Lewi L, Gratacos E, Ortibus E, Van Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, Perapoch J, Deprest J. (2006) *Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies*. Am J Obstet Gynecol; 194(3): 782-789.
 - ✓ Lewi L, Jani J, Cannie M, Robyr R, Ville Y, Hecher K, Gratacos E, Vandecruys H, Vandecaveye V, Dymarkowski S, Deprest J. (2006) *Intertwin anastomoses in monochorionic placentas after fetoscopic laser coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: is there more than meets the eye?* Am J Obstet Gynecol; 194(3): 790-795.

-
- ✓ Lougheed J, Sinclair BG, Fung KFK, Bigras JL, Ryan G, Smallhorn JF, Hornberger LK. (2001) *Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome*. J Am Coll Cardiol; 38(5): 1533-1538.
 - ✓ Mahieu-Caputo D, Muller F, Joly D, Gubler MC, Lebidois J, Fermont L, Dumez Y, Dommergues M. (2001) *Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: the renin-angiotensin system hypothesis*. Fetal Diagn Ther; 16(4): 241-244.
 - ✓ Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, Deter RL, Fisk NM. (2001) *Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry*. Am J Obstet Gynecol; 185(3): 708-715.
 - ✓ Matias A, Montenegro N, Loureiro T, Cunha M, Duarte S, Freitas D, Severo M. (2010) *Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment*. Ultrasound Obstet Gynecol; 35: 142-148.
 - ✓ Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. (1999) *Staging of twin-twin transfusion syndrome*. J Perinatal; 19(8 Pt 1): 550-555.
 - ✓ Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, Leduc L, Grignon A, Proulx F, Gamache S. (2004) *Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome*. Circulation; 110(19): 3043-3048.
 - ✓ Robyr R, Quarello E, Ville Y. (2005) *Management of fetofetal transfusion syndrome*. Prenat Diagn; 25: 786-795.
 - ✓ Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. (2000) *Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome*. Hum Reprod; 15(9): 2008-2010.

-
- ✓ Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. (2004) *Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome*. N Engl J Med; 351: 136-144.
 - ✓ Simonnet C, Brossard Y. (2001) [*For a standardization of the Kleihauer-Betke test*]. Ann Biol Clin (Paris); 59(6): 768-769.
 - ✓ Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA, D'Alton ME. (1998) *Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective, longitudinal study*. Obstet Gynecol; 92(4 Pt 1): 557-562.
 - ✓ Szwast A, Rychik J. (2005) *Current concepts in fetal cardiovascular disease*. Clin Perinatol; 32(2): 857-575, viii.
 - ✓ Taveira MR, Cabral ACV, Leite HV, Melo IG, Lopes APBM. (2004) *Diagnóstico não Invasivo da Anemia Fetal pela Medida do Pico de Velocidade Sistólica na Dopplervelocimetria da Artéria Cerebral Média*. Rev Brasil Ginecol Obstet; 26(8): 649-653.
 - ✓ Taylor MJO, Denbow ML, Tanawattanacharoen S, Gannon C, Cox PM, Fisk NM. (2000) *Doppler detection of arterio-arterial anastomoses in monochorionic twins feasibility and clinical application*. Hum Reprod; 15(7): 1632-1636.
 - ✓ Taylor MJ, Shalev E, Tanawattanacharoen S, Jolly M, Kumar S, Weiner E, Cox PM, Fisk NM. (2002) *Ultrasound-guided umbilical cord occlusion using bipolar diathermy for stage III/IV twin-twin transfusion syndrome*. Prenat Diagn; 22(1): 70-76.
 - ✓ Trevett T, Johnson A. (2005) *Monochorionic twin pregnancies*. Clin Perinatol; 32(2): 475-494, viii.

-
- ✓ Umur A, Van Gemert MJC, Nikkels GJ. (2003) *Monoamniotic-versus diamniotic-mono chorionic twin placentas: Anastomoses and twin-twin transfusion syndrome*. Am J Obstet Gynecol; 189: 1325-1329.
 - ✓ Umur A, Van Gemert MJC, Nikkels PG, Ross MG. (2002) *Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: the protective role of arterio-arterial anastomoses*. Placenta; 23(2-3): 201-209.
 - ✓ Van Heteren CF, Nijhuis JG, Semmekrot BA, Mulders LGM, Van Den Berg PP. (1998) *Risk for surviving twin after fetal death of co-twin in twin-twin transfusion syndrome*. Obstet Gynecol; 92(2): 215-219.
 - ✓ Wenstrom KD, Tessen JA, Zlatnik FJ, Sipes SL. (1992) *Frequency, distribution, and theoretical mechanisms of hematologic and weight discordance in monochorionic twins*. Obstet Gynecol; 80(2): 257-261.
 - ✓ Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. (2005) *Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation*. Am J Obstet Gynecol; 193(3 Pt 2): 1110-1116.
 - ✓ Zosmer N, Bajoria R, Weiner E, Rigby M, Vaughan J, Fisk NM. (1994) *Clinical and echographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome*. Br Heart J; 72(1): 74-79.