



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CATARINA COELHO PAULO

O que sabemos sobre a síndrome de transfusão feto-fetal?

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

Abril /2021

O que sabemos sobre a síndrome de transfusão feto-fetal?

Artigo de revisão

Ana Catarina Coelho Paulo¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(ana.catarina.paulo.96@gmail.com)

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Fisiopatologia

Orientadora: Professora Doutora Ana Luísa Fialho Amaral de Areia, professora auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Co-orientadora: Professora Doutora Anabela Mota Pinto, professora catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Abril 2021 | Coimbra

Índice

Resumo	4
Abstract.....	5
1. Introdução	6
2. Materiais e métodos	7
3. A placenta monócórionica	7
4. Síndrome de transfusão feto fetal.....	10
4.1. Epidemiologia	10
4.2. Etiopatogenia.....	10
4.3. Biomarcadores	16
4.4. Apresentação clínica	17
4.5. Rastreio	18
4.6. Fatores preditivos	19
4.6.1. Precoces	19
4.6.2. Tardios	20
4.7. Diagnóstico.....	20
4.8. Estadiamento.....	22
4.9. Vigilância pré-natal	25
4.10. Opções terapêuticas	27
4.10.1. Atitude expectante.....	27
4.10.2. Amniorredução.....	28
4.10.3. Septostomia	29
4.10.4. Fotocoagulação a laser endoscópica	29
4.10.4.1. Planeamento ecográfico pré-operatório	35
4.10.5. Feticídio seletivo.....	36
4.11. Complicações	37
4.12. Prognóstico.....	38
5. Conclusão	39
6. Agradecimentos	40
7. Referências bibliográficas	40
8. Anexos	44

Resumo

A síndrome de transfusão feto-fetal é uma complicação rara, que afeta 10-15% das gestações gemelares com placenta monócóricia. Esta patologia desenvolve-se quando através das anastomoses presentes na placenta, nomeadamente as arterio-venosas, existe fluxo sanguíneo desequilibrado de um feto para o outro. Assim, o feto que recebe o fluido sanguíneo (recetor) torna-se hipervolémico enquanto o seu co-gémeo (dador) se torna hipovolémico. Estas alterações hemodinâmicas vão gerar mecanismos fisiopatológicos compensatórios em ambos os fetos. O diagnóstico é feito através da avaliação ecográfica, sendo o principal critério a discrepância do volume de líquido amniótico entre as duas cavidades: o dador apresenta uma bolsa vertical máxima inferior a 2 cm, enquanto a bolsa vertical máxima do recetor é superior a 8 cm. A ecografia permite também a classificação em 5 estádios, ordenados por ordem crescente de gravidade. Quando não tratada apresenta alto risco de mortalidade e morbidade perinatal. Contudo, com a fotocoagulação a laser das anastomoses placentárias é possível atingir taxas de sobrevivência global entre os 50%-70%. Existe evidência de que este é o tratamento que permite melhor sobrevivência fetal e menores complicações pós-natais, especialmente nos estádios II-IV. Porém, no estágio I a maioria dos centros opta por uma atitude expectante, dado que ainda não existe consenso sobre a forma de atuar perante este estágio, sendo necessários mais estudos para definir se a fotocoagulação nestes casos terá mais vantagens que a atitude expectante com vigilância.

Palavras-chave: Gestação gemelar, Placenta Monócóricia, Síndrome de transfusão feto-fetal, Fotocoagulação a laser endoscópica.

Abstract

Feto-fetal transfusion syndrome is a rare complication, affecting 10-15% of monochorionic twin pregnancies. This pathology develops when, through the anastomoses present in the placenta, especially arterio-venous, there is an unbalanced blood flow from one fetus to another. Thus, the fetus that receives fluid blood (recipient) becomes hypervolemic while its co-twin (donor) becomes hypovolemic. These hemodynamic changes will generate compensatory pathophysiological mechanisms in both fetuses. The diagnosis is made through ultrasound evaluation; the main criterion is the discrepancy in the volume of amniotic fluid between the two cavities: the donor has a maximum vertical pocket inferior to 2 cm, while the maximum vertical pocket of the recipient is greater than 8 cm. Ultrasound evaluation also allows classification into 5 stages, arranged in ascending order of severity. When untreated, it presents a high risk of perinatal mortality and morbidity. However, with laser photocoagulation of placental anastomoses, it is possible to achieve overall survival rates between 50% -70%. There is evidence that this is the treatment that allows better fetal survival and less postnatal complications, particularly in stages II-IV. However, in stage I, most centers opt for an expectant attitude, since there is still no consensus on how to act in this stage, and further studies are needed to define whether a photocoagulation will have more advantages than the expectant attitude with surveillance.

Keywords: Pregnancy, Twin; Monochorionic placenta; Fetofetal Transfusion; Fetoscopic laser coagulation.

1. Introdução

A síndrome de transfusão feto-fetal (STFF) foi pela primeira vez descrita em 1886 pelo obstetra alemão Dr. Schatz, que relatou dois gêmeos grosseiramente díspares, um grande e edemaciado e o outro pequeno e enrugado, acabando ambos por falecer horas após o nascimento.(1)

Classicamente a STFF é considerada uma patologia exclusiva e a mais grave das gestações monocoriônicas diamnióticas (MCDA), ocorrendo em 15% dos casos.(2) Todavia, mais raramente esta síndrome pode ocorrer noutros tipos de placentação.(3,4)

A STFF desenvolve-se quando os vasos anastomóticos, presentes na placenta, permite um fluxo sanguíneo desequilibrado de um gêmeo (dador) para o seu co-gêmeo (recetor). Isto leva a hipovolémia e oligohidrâmnios no dador e simultaneamente a hipervolémia e polihidrâmnios no recetor.(5,6)

Esta patologia pode desenvolver-se em qualquer idade gestacional, com diferentes graus de gravidade; geralmente apresenta-se entre as 16 e as 26 semanas de gestação, sendo tanto mais grave quanto mais cedo se instala.(2,3,7)

A avaliação ecográfica além do diagnóstico permite também classificar as gestações consoante o seu grau de gravidade, utilizando-se habitualmente o sistema de estadiamento de Quintero. Este sistema ordena as gestações em estádios por ordem crescente de gravidade (I-V), permitindo posteriormente adequar a terapêutica a cada estádio.(2,8)

No entanto, quando não tratada a STFF apresenta um risco de mortalidade perinatal de 80-90%, consequência da morte fetal intrauterina, aborto espontâneo e parto pré-termo (PPT).(3) Os gêmeos que sobrevivem apresentam taxas de morbidade acima de 50%, em parte porque geralmente a STFF surge antes da viabilidade fetal.(7,8) Porém, um diagnóstico atempado permite o tratamento com fotocoagulação a laser endoscópico, o que melhora significativamente o prognóstico: 80-90% de sobrevivência de pelo menos 1 gêmeo e 60-70% de sobrevivência em ambos.(8,9) No entanto, é de realçar que dos recém-nascidos que sobrevivem, após o tratamento, 5% sofrem de paralisia cerebral e até 10% terão défice cognitivo.(7)

Este trabalho tem como objetivo proceder a uma revisão atualizada da literatura

sobre a STFF. Um tema que se torna cada vez mais relevante, pois devido ao aumento da utilização de técnicas de reprodução medicamente assistida e ao adiamento da gravidez para uma idade materna mais avançada, as gestações gemelares têm aumentando a sua prevalência. Assim, é essencial estarmos cientes das suas complicações.(2,10)

2. Materiais e métodos

Para a elaboração do presente artigo de revisão foi realizada uma pesquisa com recurso à base de dados PubMed, utilizando o termo “*Fetofetal Transfusion* [MeSH]”. A pesquisa foi restrita às datas entre 1 de janeiro de 2016 e 13 de janeiro de 2021 e a artigos de língua inglesa, portuguesa ou espanhola.

Posteriormente, na mesma base de dados, foi feita outra pesquisa restrita às datas entre 1 de agosto de 2020 e 13 de janeiro de 2021 com os termos “*Fetal Transfusion Syndrome*”, “*Fetofetal Transfusion Syndrome*”, “*Twin-to-Twin Transfusion Syndrome*” e “*Twin Transfusion Syndrome*”.

De um total de 376 artigos consultados, foram selecionados 31 dentro dos quais meta-análises, revisões sistemáticas, estudos coorte retrospectivos e prospetivos, e artigos de revisão narrativa.

Adicionalmente foram consultados outros recursos como os 2 livros e as *guidelines* da *International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* (ISUOG).

3. A placenta monócórionica

Pode-se classificar as gestações gemelares quanto à sua zigoticidade. As dizigóticas, que correspondem a 70% das gestações gemelares, resultam da fertilização simultânea de dois óvulos por dois espermatozoides diferentes, originando gémeos geneticamente diferentes. Em contrapartida, as monozigóticas, representam apenas 30% das gestações gemelares espontâneas e resultam da divisão precoce de um único zigoto proveniente da fertilização de um óvulo por um espermatozoide, partilhando estes gémeos a mesma informação genética.(7)

As gestações dizigóticas, por resultarem de dois processos de fertilização distintos, são sempre classificadas em dicoriónicas e diamnióticas, pois cada feto tem a sua própria membrana coriônica, bolsa amniótica e massa placentária. Nalguns casos, as duas massas placentárias podem apresentar-se fundidas, contudo são funcionalmente independentes à semelhança de duas massas placentárias geograficamente separadas.(7)

Nas gestações monozigóticas, a corionicidade e o número de cavidades amnióticas dependem do momento de divisão do zigoto (Fig. 1). Caso a divisão ocorra nos primeiros 3 dias após a fertilização (25%-30%), a gestação será dicoriónica e diamniótica, tal como as gestações dizigóticas. Se a divisão ocorrer no estágio de blastocisto pré-implantatário, isto é, entre o 4º e o 8º dia após a fertilização (70%-75%) a gestação será monocoriónica e diamniótica (MCDA), pois haverá uma única placenta, mas cada feto terá a sua própria cavidade amniótica. A divisão também pode ocorrer no estágio de blastocisto após a implantação, ou seja, entre 8 a 12 dias após a fertilização (1%-2%), resultando numa gestação monocoriónica e monoamniótica (MCMA), onde ambos os fetos partilham a placenta e a cavidade amniótica. Excepcionalmente (1 em cada 100,000 casos) a divisão pode ocorrer após 12 dias da fertilização, originando gémeos conjuntos ou siameses.(2,7)

Em comparação com as gestações únicas, as gestações gemelares têm um risco aumentado de PPT iatrogénico devido à maior incidência de complicações maternas e fetais, sendo este risco significativamente maior nas gestações monocoriónicas (MC) do que nas dicoriónicas.(8) Assim, a determinação ecográfica da corionicidade (entre as 11 semanas + 0 dias e as 13 semanas + 6 dias) de forma exata é fundamental, dado que as gestações MC estão associadas a maior risco de morbilidade e mortalidade perinatal.(7,8)

Nas gestações MC há partilha de uma única placenta que na maioria dos casos (95%) apresenta anastomoses vasculares, conectando as duas circulações fetais independentes,(3,11) ao contrário das gestações dicoriónicas que não apresentam anastomoses.(12) Existem três tipos de anastomoses: as arterio-venosas (AV), as arterio-arteriais (AA) e as veno-venosas (VV). Num estudo de coorte com 134 placentas MC, a frequência das anastomoses AV, anastomoses AA e anastomoses VV foi, respetivamente, 99%, 85% e 28%.(12) Todavia, o número e o tipo de anastomoses envolvidos em cada gestação são sempre únicos.(7)

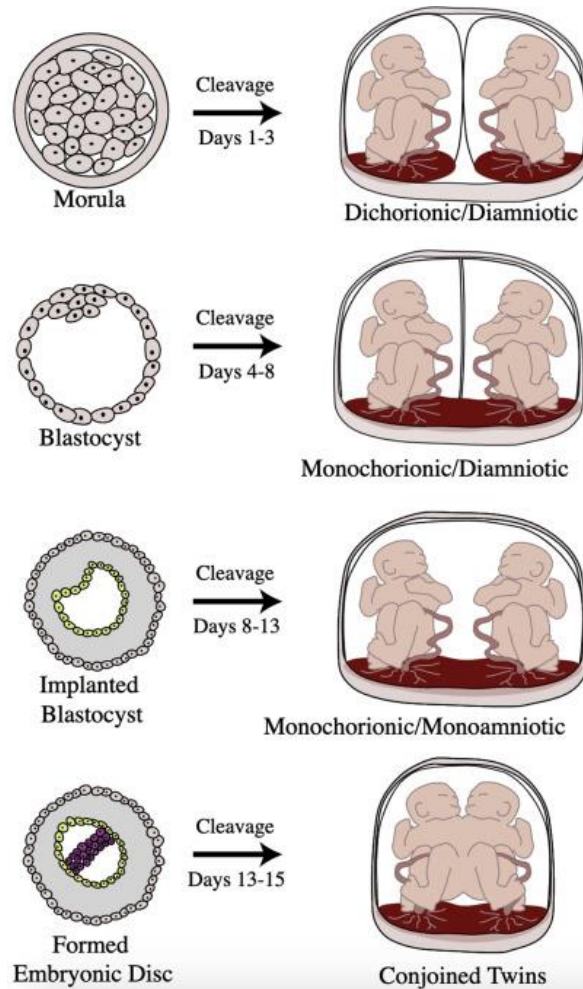


Figura 1: Representação da corionicidade e cavidades amnióticas consoante o momento de divisão embrionária. **Adaptado com permissão:** “Shanahan MA, Bebbington MW. Placental Anatomy and Function in Twin Gestations. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Mar;47(1):99–116.”

As anastomoses AV encontram-se a um nível capilar, onde num cotilédone uma artéria umbilical de um gêmeo drena para a uma veia umbilical do co-gêmeo, considerando-se estas como anastomoses profundas.(6,11) Assim, o fluxo nas anastomoses AV é unidirecional, pois o sangue flui da artéria em direção à veia.(6)

Pelo contrário, as anastomoses AA e VV são consideradas superficiais pois localizam-se na placa coriônica.(11) Estas anastomoses permitem o fluxo sanguíneo em ambas as direções, isto é, são bidirecionais, permitindo assim manter iguais as pressões entre as duas circulações sanguíneas fetais. (1,6,11)

Como resultado das anastomoses, surge um fluxo sanguíneo bidirecional dinâmico entre os gêmeos MC, (7) sendo a transfusão entre este tipo de gêmeos um acontecimento normal e que contribui para a rápida compensação do equilíbrio

hemodinâmico entre os fetos.(2)

Devido à arquitetura vascular única da placenta MC, estas gestações são suscetíveis a várias complicações(7) em que o perfil de risco é determinado pela angioarquitetura das anastomoses.(8) Anomalias na natureza das anastomoses ou no equilíbrio do fluxo sanguíneo criam problemas clínicos exclusivos destas gestações, incluindo a síndrome de transfusão feto-fetal (STFF), a sequência anemia-policitemia de gémeos, a restrição seletiva de crescimento intrauterino e a inversão da perfusão arterial dos gémeos.(7)

4. Síndrome de transfusão feto fetal

4.1. Epidemiologia

A STFF é a mais frequente e severa complicação das gestações MC,(13) afetando cerca de 10%-15% destas gestações,(3) embora possa haver uma subestimação, pois podem ocorrer mortes precoces antes do diagnóstico.(7)

Tipicamente é considerada uma patologia exclusiva das gestações MCDA, ocorrendo em 15% destas,(2) contudo os clínicos devem estar alertas para o desenvolvimento da STFF em gestações MCMA (6%).(3,4) Mais raramente a STFF pode desenvolver-se em gestações dicoriônicas monozigóticas, MC dizigóticas (caso ocorra fusão das mórulas durante a implantação) ou em gestações dicoriônicas dizigóticas.(4)

No geral, considerando todas as gestações, a STFF apresenta um frequência de 0.07%.(4)

4.2. Etiopatogenia

Inicialmente, foi descrita como principal etiologia da STFF a presença anómala de uma exuberante rede de anastomoses placentárias, entre as duas circulações fetais, principalmente AV, mas também AA e VV.(2)

Porém, mais recentemente demonstrou-se que nas gestações com STFF existe um menor número total de anastomoses, no entanto, há um aumento do número de

anastomoses AV, em comparação com gestações sem STFF.(2,14) Em estudos que avaliaram macroscopicamente as anastomoses placentárias através da injeção de corante, as anastomoses AV estiveram presentes em 100% deles, sendo portanto consideradas um pré-requisito para a STFF.(11)

A presença de anastomoses AV sem anastomoses AA compensatórias está associada a um maior risco de STFF.(7) Num estudo com 253 placentas MC não tratadas, o número de anastomoses AA foi significativamente menor nos casos com STFF (47%) em comparação com as gestações não complicadas (96%). Além disso, as anastomoses AA dos casos de STFF apresentavam um diâmetro mais estreito. (3) Assim, considera-se que as anastomoses AA têm um efeito protetor contra o desenvolvimento desta patologia.(6) Supõe-se que a menor incidência da STFF nas gestações MCMA, em comparação com as MCDA, deve-se ao facto de terem um maior número de anastomoses AA.(14)

Todavia, o papel das anastomoses VV continua pouco esclarecido.(15) Não existe consenso em relação ao risco destas anastomoses, enquanto que alguns estudos dizem que aumentam o risco de STFF outros sugerem que a sua prevalência na STFF é baixa ou comparável a placentas sem complicações.(10)

Ainda que não seja totalmente compreendida a fisiopatologia da STFF, sabe-se que o tipo, número e diâmetro das anastomoses placentárias determinam o perfil de risco da gestação.(3)

Portanto, a STFF desenvolve-se quando existe um desequilíbrio no fluxo das anastomoses placentárias, promovendo-se uma transferência sanguínea desproporcional de um dos gémeos (dador) para o co-gémeo (recetor) através das anastomoses AV, sem que haja uma compensação pelas anastomoses AA ou AV contralaterais.(6,11)

Os mecanismos exatos que iniciam o desenvolvimento STFF permanecem incertos, contudo sugere-se que a transfusão sanguínea desequilibrada cronicamente origina hipervolemia no recetor e hipovolemia no dador.(11) É este shunt sanguíneo entre os gémeos que inicia uma cascata de eventos em ambos. (7,14)

Todavia, a STFF não decorre exclusivamente da transferência de sangue do dador para o recetor, estes gémeos estão também sujeitos ao ambiente endócrino e aos

mediadores vasoativos produzidos por cada um. (11)

No dador, a hipovolémia origina hipoperfusão renal que estimula a produção de renina, ativando assim o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).(7,11,14) A angiotensina II (potente agente vasoconstritor) aumenta a resistência vascular periférica e, portanto, numa fase inicial pode ser protetora, pois mantém a pressão arterial neste feto.(11) Adicionalmente, esta hormona promove a secreção de aldosterona, que aumenta a reabsorção tubular renal de sódio e água, com o intuito de contrariar a hipovolémia.(11)

Contudo, a ativação do SRAA no dador pode ter um efeito paradoxal, pois gera um aumento da resistência vascular, o que diminui a perfusão renal e placentária, agravando a oligúria (com conseqüente oligohidrâmnios) e originando restrição do crescimento fetal, respetivamente.(7,10,11,16) Caso as hormonas do SRAA atuem na vasculatura placentar observa-se uma diminuição ou ausência do fluxo diastólico das artérias umbilicais do dador. (7)

O redireccionamento contínuo de sangue para o recetor e a exposição prolongada do dador a agentes vasoconstritores, agrava a hipoperfusão renal neste último, resultando numa continua ativação do SRAA – gerando-se assim um círculo vicioso.(10,11)

No recetor, a hipervolémia pode levar a uma acumulação de líquido no interstício, na pele ou nas várias cavidades corporais, apresentando-se este feto edemaciado. Sendo que à medida que a STFF agrava o edema pode tornar-se cada vez mais exagerado.(17)

Todavia, também no recetor existem mecanismos de resposta ao aumento do volume sanguíneo.(7) A hipervolémia neste feto leva a um aumento da pressão atrial com estiramento cardíaco, promovendo a secreção pelos cardiomiócitos dos peptídeos natriuréticos auricular e do tipo-B que, por sua vez, aumentam a taxa de filtração glomerular e diminuem a reabsorção tubular renal.(7,11,14) Estes fenómenos, juntamente com a supressão da hormona antidiurética, promovem um aumento do débito urinário do recetor, ou seja, poliúria com conseqüente polihidrâmnios.(7,11,14)

Apesar de no dador os mecanismos de resposta à volémia promoverem a ativação do SRAA, no recetor seria esperada uma inibição do mesmo (nomeadamente

pelos peptídeos natriuréticos). Porém, ambos apresentam níveis elevados de renina do sangue do cordão umbilical e nos recetores observam-se alterações renais compatíveis com microangiopatia hipertensiva, uma consequência de altos níveis circulatórios dos efetores do SRAA.(7,11,14) Estes achados corroboram a ideia de que os mediadores vasoativos são transferidos para o recetor através das anastomoses placentárias, sendo o feto recetor exposto ao ambiente endócrino do dador.(7,11,16)

Assim, sugere-se que os vasomediadores ativos que passam através das anastomoses, particularmente a endotelina I (potente vasoconstritor), e a estimulação inapropriada do SRAA no recetor são responsáveis pelo desenvolvimento de hipertensão sistêmica neste feto (Fig.2). Contudo, existe alguma evidência que estes vasomediadores também possam ser produzidos pelo território placentar do recetor.(10,16)

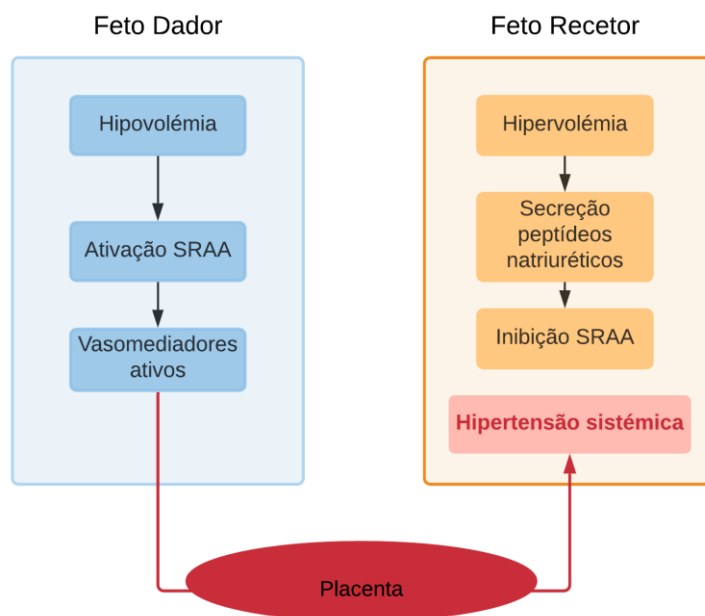


Figura 2: Representação esquemática da transferência dos efetores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) para o recetor com consequente hipertensão sistêmica neste feto.

A alteração hemodinâmica e o aumento da resistência vascular periférica tem impacto cardiovascular, podendo causar disfunção sistólica e diastólica em ambos os gêmeos, mas particularmente no recetor.(10,16) As alterações na função cardiovascular, embora subtis, aparecem em fases iniciais da STFF e podem originar, posteriormente, doença cardíaca estrutural. (10)

Efetivamente, no recetor, a hipervolémia e a aquisição de mediadores vasoativos,

podem afetar o seu sistema cardiovascular a diversos níveis: pré-carga, função cardíaca e pós-carga (Fig.3).(10,18) Portanto, pela altura do diagnóstico, até 70% dos recetores podem apresentar sinais ecocardiográficos de compromisso da anatomia ou da função cardíaca.(11)

No recetor, o aumento do volume circulante leva a um aumento da pré-carga, que se reflete num maior fluxo da veia umbilical.(11,16) Contudo, com a progressão da gravidade da STFF, o fluxo venoso umbilical acaba por diminuir nos recetores, traduzindo uma menor capacidade cardíaca de acomodar o retorno venoso.(11)

O aumento da resistência vascular periférica do recetor, consequência da hipertensão sistémica, faz com que as cavidades cardíacas direitas estejam sujeitas a uma maior pressão, levando a um aumento da pós-carga neste feto, que se demonstra pela maior velocidade de regurgitação da tricúspide.(16)

Os altos níveis de angiotensina II e endotelina I, além promoverem hipertensão fetal, levam também à hipertrofia miocárdica no recetor.(11) Particularmente, a endotelina I que contribui para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca de modo direto, através do aumento de pressão e, de modo indireto, pela estimulação dos miócitos envolvidos no *remodeling* cardíaco.(16) Assim, a marcada cardiomegalia do recetor deve-se maioritariamente à hipertrofia miocárdica e não à dilatação cardíaca secundária à sobrecarga de volume.(7,16)

As consequências desta cardiomiopatia progressiva são o aumento do tamanho cardíaco, a redução da compliance do miocárdio, a regurgitação das válvulas auriculoventriculares e as anomalias venosas do Doppler.(16)

A hipertrofia ventricular direita do recetor pode levar a obstruções no trato de saída do ventrículo direito a vários níveis: valvular, subvalvular ou supra-ventricular. Assim, nestes fetos pode-se observar displasia valvular, estenose, regurgitação ou atresia funcional da válvula pulmonar. Todavia estas anomalias que podem ser transitórias ou persistir após o nascimento.(16,19)

Adicionalmente, em estádios avançados, o aumento da pré-carga e da pós-carga no recetor reflete-se num fluxo anormal no ducto venoso, com pulsatilidade aumentada e consequentemente ausência ou inversão do fluxo aquando da contração auricular.(11) As pulsações podem ser transmitidas para a veia umbilical, pois a compliance vascular

encontra-se reduzida devido ao aumento da distensão do compartimento venoso.(11)
 Porém, nos estádios iniciais, já se podem encontrar alterações nos intervalos de tempo do ducto venoso.(11)

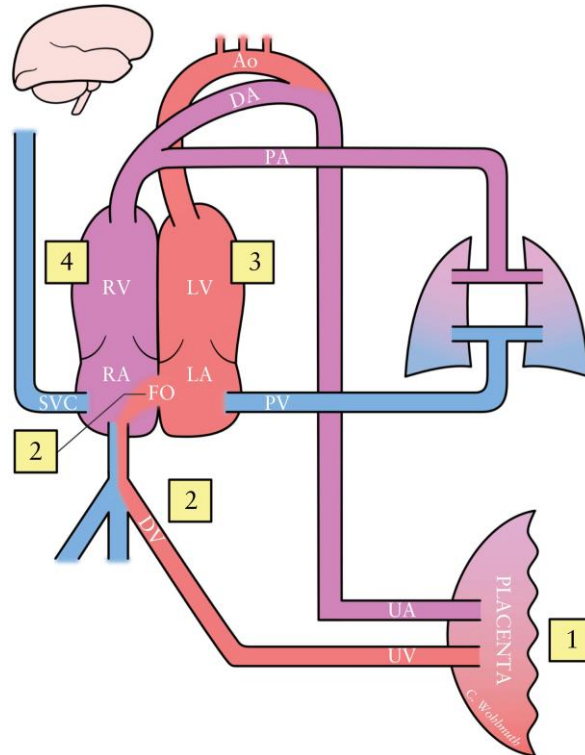


Figura 3: Fisiopatologia cardiovascular do recetor. (1) Os vasomediadores ativos promovem aumento da resistência vascular periférica no recetor. (2) Existe uma diminuição do shunt direito-esquerdo e alteração do tempo de enchimento do ducto venoso (DV). (3) Alteração da função do ventrículo esquerdo (LV). (4) Regurgitação das válvulas atrioventriculares e hipertrofia ventricular bilateral. Ao: artéria aorta; DA: ducto arterial; FO: forâmên oval; LA: aurícula esquerda; PA: artérias pulmonares; PV: veias pulmonares; RA: aurícula direita; RV: ventrículo direito; SVC: veia cava superior; UA: artérias umbilicais; UV: veia umbilical. **Adaptado com permissão:** “Wohlmuth C, Boudreaux D, Moise KJJ, Johnson A, Papanna R, Bebbington M, et al. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Mar;51(3):341–8.”

Tipicamente, no recetor existe um prolongamento relativo do fluxo sistólico e uma redução do tempo de enchimento diastólico, refletindo um compromisso do enchimento ventricular.(10,11) Habitualmente, a disfunção diastólica ocorre primeiro e é mais marcada do que a disfunção sistólica.(11,16)

Menos frequentemente, a compressão da placenta pelo polihidrâmnios ou a insuficiência cardíaca com função sistólica gravemente reduzida, podem causar uma ausência ou inversão do fluxo diastólico final da artéria umbilical do recetor.(11)

Os fetos dadores geralmente não apresentam alterações nos parâmetros ecocardiográficos aquando do diagnóstico.(11) No entanto, a resposta humoral desajustada às variações de pressão leva a uma diminuição constante do fluxo sanguíneo no dador, o que altera definitivamente a estrutura arterial.(10)

No feto dador, devido à hipovolémia, a entrada do ducto venoso dilata permitindo um maior fluxo sanguíneo através deste canal.(10,11) No entanto, só em 3-10% dos casos estão presentes alterações no Doppler do ducto venoso ou uma maior transmissão da onda de pulso para a veia umbilical. (10,11)

4.3. Biomarcadores

Através da análise e comparação de amostras de LA de pares de gémeos (dador e recetor) com STFF, foram detetados vários biomarcadores proteómicos que parecem refletir a fisiopatologia subjacente em cada feto.(17)

O LA da cavidade do recetor apresenta um aumento da expressão das seguintes proteínas: anidrase carbónica 1, cadeia alfa e gama do fibrinogénio, aminopeptidase N, alfa-fetoproteína e uma proteína específica da membrana basal (*basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein*). Estas proteínas parecem estar associadas a doenças cardíacas ou dermatológicas, o que está de acordo com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva e alterações edematosas na pele do feto recetor.(17)

Adicionalmente, no LA do recetor encontram-se níveis elevados de peptídeos natriuréticos (atrial e do tipo-B), que se associam a insuficiência cardíaca, mas também de troponinas cardíacas, que reforçam a hipótese de lesão miocárdica.(16)

Pelo contrário, no LA da cavidade do dador as proteínas que tem uma maior expressão são: a proteína de ligação a IgG Fc, a apolipoproteína C-I e C-III, a subunidade B do complemento C1q, a apolipoproteína A-I e A-II, a decorina, a alfa-2-macroglobulina e a fibronectina. Estas proteínas associam-se à resposta inflamatória, a complicações cardiovasculares isquémicas e a doença renal. O aumento de citocinas inflamatórias no LA do dador advém da hipoperfusão placentária, que é característica destes fetos. (17)

4.4. Apresentação clínica

O gêmeo dador apresenta-se hipoperfundido com hipovolêmia, anemia, desaceleração do crescimento e oligohidrâmnios, consequência da oligúria. Concomitantemente, o gêmeo recetor mostra-se hiperperfundido com hipervolêmia, policitêmia, aumento do ritmo de crescimento e polihidrâmnios, em resultado da poliúria (Fig. 4).(2)

Em casos severos de STFF, observa-se o dador pequeno, com pouco LA a envolvê-lo, sendo empurrado contra a parede uterina, pelo contrário o recetor apresenta-se grande, edemaciado, com derrames nas cavidades serosas e com abundante LA na sua bolsa amniótica.(2)

Num estudo retrospectivo, que incluiu 367 gestantes com STFF quase metade (45.2%) apresentou sintomas antes do diagnóstico. Sendo os sintomas mais frequentemente relatados por estas mulheres o aumento súbito de peso, a sensação de inchaço e a dor.(20) Todavia, as gestantes podem apresentar sintomas somente após o diagnóstico ou nem sequer experienciar qualquer sintoma.(14)

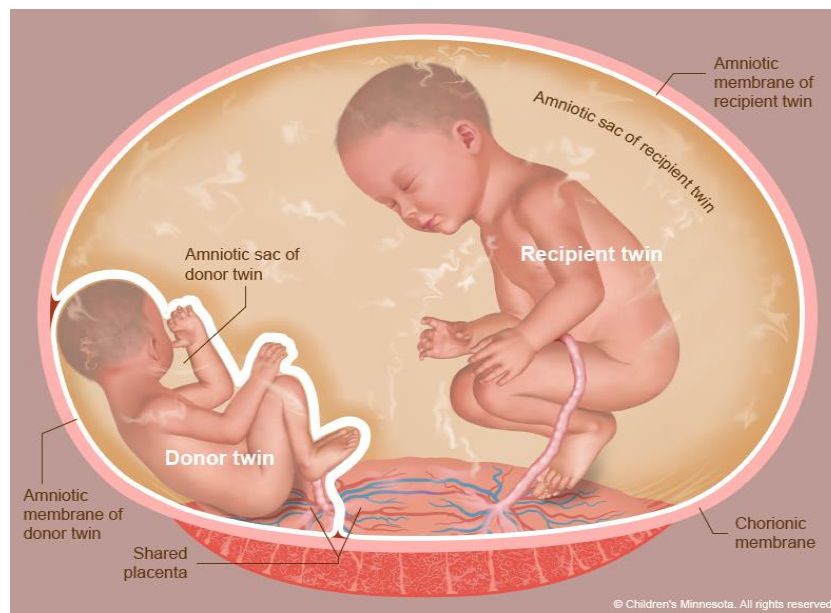


Figura 4: Representação da apresentação clínica da STFF. **Adaptado com permissão:** “Marwan AI, Zaretsky M, Feltis B. Complex multigestational anomalies. Semin Pediatr Surg. 2019 Aug;28(4):150825.”

4.5. Rastreo

Segundo as *guidelines* da ISUOG nas gestações MC, o rastreo da STFF, deve ser feito a partir das 16 semanas com uma avaliação ecográfica a cada 2 semanas. (8)

Em cada avaliação, em ambos os fetos, deve ser estimada a biometria fetal e o volume LA (através da bolsa vertical máxima de LA), e ainda, procurada a presença de dobras na membrana amniótica. A partir das 20 semanas de gestação, deve-se também avaliar o doppler da artéria umbilical e calcular a discordância da estimativa do peso fetal. Caso haja uma discordância significativa entre as bolsas verticais máximas de LA ou existam dobras na membrana, a vigilância ecográfica deverá ser mais frequente. Adicionalmente, deve ser avaliado o comprimento cervical na ecografia do segundo trimestre, com intuito de identificar mulheres com risco elevado de PPT. (Fig. 5). (8)

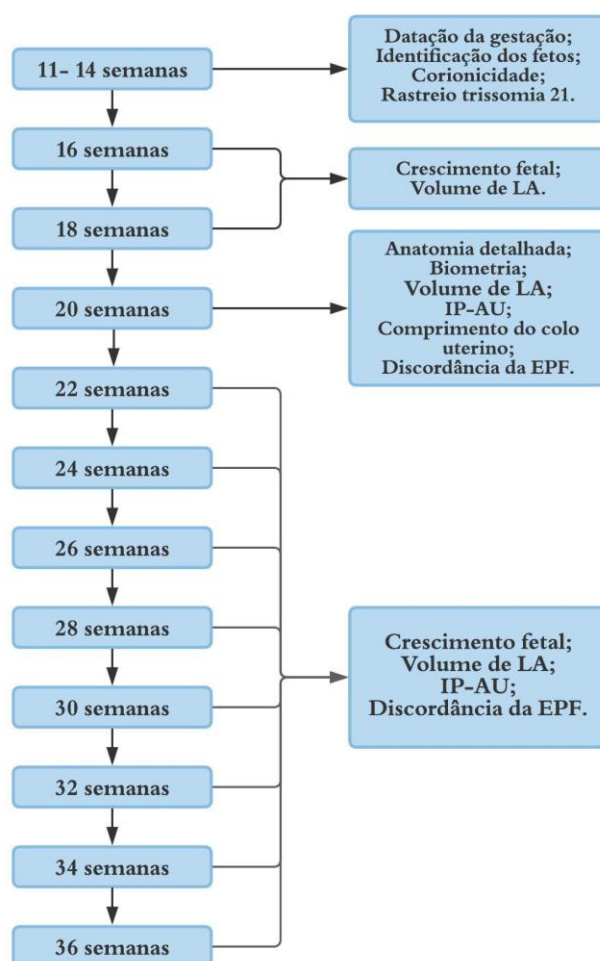


Figura 5: Monitorização das gestações monocoriônicas de forma a detetar a STFF atempadamente. LA, líquido amniótico; IP-AU, índice de pulsatilidade da artéria umbilical; EPF, estimativa de peso fetal. **Adaptado com permissão:** “Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Feb;47(2):247–63.”

4.6. Fatores preditivos

4.6.1. Precoces

Apesar das *guidelines* atuais recomendarem em gestações MC o rastreio ecográfico quinzenal da STFF a partir das 16 semanas,(8) nem todos os centros o realizam. Visto que, esta abordagem consome bastante tempo e recursos, e aproximadamente 90% das gestações MCDA não desenvolve esta patologia.(13)

A identificação precoce de gestações com maior risco de desenvolver STFF permitiria não só melhorar o aconselhamento parental como intensificar a vigilância nesse grupo, o que levaria à sua oportuna transferência para um centro de referência. Adicionalmente, haveria uma diminuição da intensidade do acompanhamento ecográfico em gestações consideradas, com segurança, como de baixo risco de STFF.(13)

Assim, justificam-se marcadores ecográficos precoces (antes das 16 semanas) que permitam prever quais as gestações com maior risco de desenvolver a STFF. (13)

Resultados de uma meta-análise confirmam que existe associação entre o desenvolvimento subsequente da STFF e os parâmetros ecográficos, identificáveis no primeiro trimestre, tais como: a discrepância da translucência da nuca (TN) maior que 20% entre gémeos, a espessura da TN superior ao percentil 95 em pelo menos um gémeo, a discrepância do comprimento crânio-caudal (CCC) maior que 10% entre gémeos ou o fluxo invertido do ducto venoso em pelo menos um gémeo.(13)

A discrepância da TN apresentou uma sensibilidade para STFF de 52% e uma especificidade de 75.5%, já a espessura da TN > percentil 95 mostrou uma pior sensibilidade (22.3%) mas uma especificidade superior (91.5%). Relativamente à discrepância do CCC, este apresentou uma especificidade de 91.1%, mas uma sensibilidade de apenas 15.9%; este parâmetro associa-se ao desenvolvimento de restrição do crescimento fetal (RCF) em gestações MCDA, sendo exemplo disso a STFF em que a RCF ocorre em dois terços dos casos, nos fetos dadores. O fluxo invertido do ducto venoso mostrou uma sensibilidade de 50.0% e uma especificidade de 87.5%.(13)

No entanto, apesar dos parâmetros ecográficos do 1º trimestre estarem associados a uma maior probabilidade de desenvolver, posteriormente, STFF grave, a precisão preditiva destes marcadores é insuficiente para permitir alterações seguras nas

recomendações de vigilância atuais.(13)

4.6.2. Tardios

Existem outros marcadores, que tem sido propostos como preditores da STFF numa fase mais tardia da gestação, nomeadamente o dobramento da membrana interamniótica, a discrepância de volume de LA, a identificação de anastomoses AA no Doppler e os níveis circulantes de mRNA materno.(13)

4.7. Diagnóstico

O diagnóstico da STFF é feito por ecografia, sendo a sua deteção precisa e atempada essencial para um bom resultado perinatal. (3)

A definição ecográfica da STFF requer, idealmente, a presença de: placenta única, fetos do mesmo sexo e discordância significativa do volume de LA entre os fetos. Estes são os critérios ecográficos universais que definem a STFF, isto é, que estão presentes em todos os casos. (4)

A demonstração ecográfica de uma única placenta é um requisito do diagnóstico de monocorionicidade. Porém, as placentas dicoriónicas frequentemente são adjacentes apresentando-se como uma única massa placentária e 3% das placentas monocoriónicas apresentam-se ecograficamente como duas massas placentárias (bilobadas), ambas as situações podem apresentar anastomoses vasculares, desenvolvendo-se STFF – portanto o número de massas placentárias pode ser pouco fidedigno.(4,8)

Quando se observa uma só placenta, deve-se determinar a espessura da membrana interamniótica e a sua superfície de secção junto do ponto de inserção na placenta. Nas gestações dicoriónicas esta membrana é espessa e alarga-se na zona de inserção na placenta, reproduzindo uma secção de formato triangular, o que se visualiza ecograficamente como inserção em lambda (sinal do lambda), isto resulta da fusão das membranas coriónicas de cada feto, entre as suas membranas amnióticas. Nas gestações MCDA, a membrana interamniótica é geralmente fina (< 2mm), porque apenas duas finas membranas amnióticas separam os fetos, tendo esta uma inserção

placentária em T (sinal do T) (Fig.6). (2,8) A visualização destes sinais ecográficos requer a presença de LA nos dois lados da membrana interamniótica, em fetos com diminuição ou ausência de fluido num saco amniótico (oligohidrâmnios ou anidrâmnios, respetivamente) pode não ser possível avaliar com precisão estes sinais.(4)

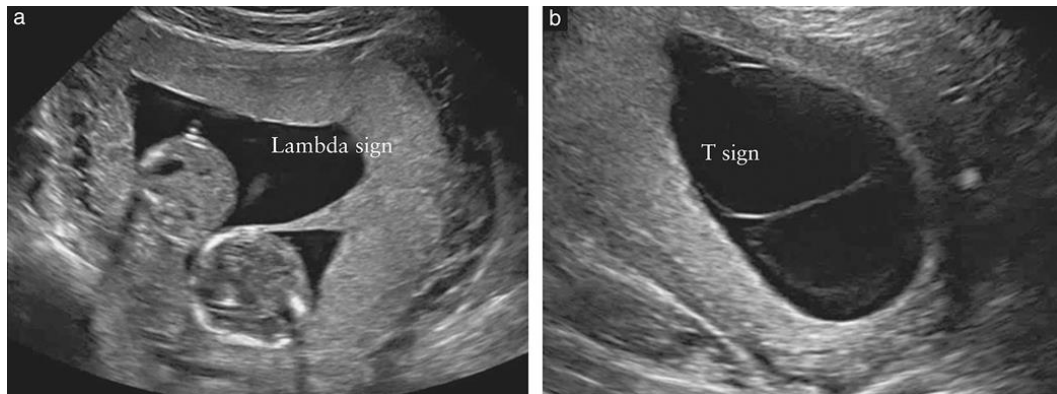


Figura 6: Imagens de ecografia do primeiro trimestre. (a) Gestação gemelar dicoriônica diamniótica: os fetos estão separados por uma espessa camada de membranas de coriônicas fundidas. (b) Gestação gemelar monochoriônica diamniótica: os fetos estão separados por duas finas membranas amnióticas. **Adaptado com permissão:** “Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Feb;47(2):247–63.”

Idealmente, a demonstração ecográfica de genitais externos semelhantes em ambos os fetos ajuda a estabelecer o diagnóstico, todavia, muitas vezes isso não é possível. Por exemplo, em situações de oligohidrâmnios pode ser difícil demonstrar a semelhança dos genitais externos dos fetos. Além disso, como explicado previamente, em raras exceções, as gestações dizigóticas podem desenvolver STFF e nestes casos os fetos podem ser de sexos diferentes. Portanto, apesar de incluído na definição ecográfica da STFF, este critério não é um requisito essencial para o diagnóstico da mesma.(4)

As alterações do débito urinário dos fetos resultam numa discrepância significativa do volume de LA entre as duas cavidades, este o principal achado pré-natal para diagnóstico da STFF.(2,3,8)

O gémeo recetor apresenta polihidrâmnios com uma bolsa vertical máxima de LA superior a 8 cm (acima do percentil 95 para uma gestação normal).(4) Na europa considera-se este limite até às 20 semanas e a partir daí superior a 10 cm,(3) porém, existem grupos de estudo que consideram que a alteração do valor a partir das 20

semanas origina uma subestimação de 27% da incidência de STFF.(4)

Simultaneamente, o dador apresenta oligohidrâmnios ou anidrâmnios, ou seja, uma bolsa vertical máxima de LA inferior a 2 cm (abaixo do percentil 5),(3,4) estando este feto encolhido no interior das suas membranas e encurralado contra a parede uterina ou a placenta devido ao excessivo polihidrâmnios do recetor.(3) No entanto, 15% dos dadores conseguem mover-se livremente dentro da cavidade amniótica, isto deve-se ao dobramento da membrana divisória e traduz-se ecograficamente numa faixa à qual o dador é preso ao útero, designando-se por “sinal do casulo”. Este sinal representa uma potencial cilada na avaliação do volume de LA do dador, pois caso não seja reconhecido a bolsa vertical máxima de LA desse feto pode-se, erradamente, perceber como se estivesse dentro da bolsa do gêmeo recetor.(4)

Adicionalmente, para descrever a natureza heterogénea desta patologia existem critérios ecográficos suplementares, como por exemplo o crescimento fetal discordante (frequentemente, > 20%) e as anomalias na fluxometria de Doppler, que apesar de frequentes não se verificam em todos os casos.(4) Por exemplo, quando a STFF se estabelece de forma aguda, pode existir discordância significativa entre os volumes de LA mas não entre o tamanho dos fetos, porque não decorreu tempo suficiente para se estabelecer essa diferença.(2) Como tal, não é adequado que estes critérios adicionais façam por si só o diagnóstico.(4)

Apesar da STFF ser muito menos comum nas gestações MCMA, em comparação com as MCDA, o diagnóstico ecográfico nestes casos inclui polihidrâmnios no saco amniótico comum e discordância no volume das bexigas.(3,8)

4.8. Estadiamento

Ecograficamente, a STFF pode apresentar-se de forma heterogénea: com ou sem hidrópsia fetal, com a presença ou a ausência de anomalias na fluxometria de Doppler e com níveis variáveis de discordância de volume de LA. (4)

Para compreender a apresentação ecográfica da STFF foi preciso concluir que esta podia apresentar-se com diferentes graus de gravidade, ao invés de com vários fatores de risco. Assim, diferentes apresentações ecográficas representam diferentes graus de gravidade. Isto levou ao desenvolvimento do sistema de estadiamento de

Quintero, que se baseou na observação empírica das diferentes apresentações ecográficas da STFF na ausência de alterações induzidas pelo tratamento, ou seja, na descrição imparcial da apresentação e da história natural da doença.(4)

Vários sistemas de classificação foram descritos para o estadiamento da STFF. Contudo, o sistema de estadiamento de Quintero, publicado em 1999, continua a ser o mais utilizado para classificar as gestações gemelares complicadas pela STFF.(3,8)

Existem cinco estádios de classificação,(3) ordenados (I-V) de forma crescente em relação à gravidade de apresentação (tabela 1).(4) O sinal ecográfico mais grave presente determina o estádio da gestação.(2)

O estádio I é definido como a visualização da bexiga do gêmeo dador, contrariamente, o estádio II define-se pela ausência de visualização da bexiga do gêmeo dador numa ecográfica com pelos menos 60 minutos de duração.(4)

O estádio III é determinado pela presença persistente de anomalias na fluxometria de Doppler, num ou em ambos os gêmeos, tais como: ausência ou inversão da velocidade diastólica final da artéria umbilical, ausência ou inversão do fluxo no ducto venoso ou pulsatilidade do fluxo venoso umbilical.(4,9)

O estádio IV define-se pela hidrúpsia fetal, ou seja, pela presença de uma anormal acumulação de fluído em pelo menos dois compartimentos corporais, quer de um ou de ambos fetos.(4,9,17)

O estádio final (V) é definido como morte intrauterina de um ou de ambos os fetos.(4,9)

Tabela 1: Estadiamento da síndrome de transfusão feto fetal

Estádio	^a Polihidrâmnios + oligohidrâmnios	Bexiga do feto dador não visualizada	^b Doppler anormal	Hidrúpsia fetal	Morte fetal
Estádio I	+	-	-	-	-
Estádio II	+	+	-	-	-
Estádio III	+	+	+	-	-
Estádio IV	+	+	+	+	-
Estádio V	+	+	+	+	+

^aPoli-hidrâmnios: diâmetro vertical máximo da bolsa amniótica > 8cm no feto recetor;
Oligohidrâmnios: diâmetro vertical máximo da bolsa amniótica < 2cm no feto dador.

^bPelo menos uma das seguintes: fluxo diastólico da artéria umbilical ausente/ invertido, fluxo do ducto venoso invertido ou fluxo pulsátil da veia umbilical.

Adaptado com permissão: “Shanahan MA, Bebbington MW. Placental Anatomy and Function in Twin Gestations. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Mar;47(1):99–116.” e “Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Jul;58:55–65.”

Questiona-se se o estágio I, que ocorre numa minoria dos casos de STFF, representa, verdadeiramente, o primeiro de uma série cronológica de estágios de deterioração. (9) Apesar da maioria dos estágios I se manter estável ou regredir, a sua história natural não é clara e a conduta ideal perante este estágio ainda não está estabelecida. (9,21) Além disso, gestações neste estágio não estão, necessariamente, associadas a melhores desfechos, por exemplo, alguns gémeos recetores podem apresentar um grau de disfunção cardíaca, ou pode mesmo ocorrer morte fetal intrauterina sem que haja deterioração para estágios mais avançados. (3,8)

No estágio I, por definição, os dadores apresentam uma bexiga visível, não obstante, em quase metade dos casos há uma ausência de dinâmica miccional. Isto sugere que a diferenciação entre o estágio I e II não reflete a quantidade de produção urinária. (3)

O estágio III é a forma de apresentação de 50% das gestações com STFF. Para se classificar uma gestação neste estágio, é necessário que os achados anormais de Doppler sejam persistentemente. Isto porque caso o dador mostre uma ausência/ inversão intermitente do fluxo diastólico final da artéria umbilical, é mais sugestivo da presença de anastomoses AA do que uma verdadeira apresentação severa. De modo semelhante, a ausência/inversão intermitente do fluxo do ducto venoso durante a contração auricular não é um critério de inclusão do estágio III. Relativamente à pulsatilidade do fluxo venoso umbilical, em um ou ambos os fetos, este é o único parâmetro subjetivo do estadiamento. Para evitar subjetividade, definiu-se este parâmetro como um índice de resistência da veia umbilical > 0.15. (4)

Tanto nos estágios III como nos estágios IV, pode ser possível ou não a visualização ecográfica da bexiga do dador, classificando-os como uma apresentação atípica ou clássica, respetivamente. (4)

O sistema de estadiamento de Quintero pretende estabelecer o prognóstico de

uma gestação com STFF no momento do diagnóstico, no entanto, não prediz adequadamente a sobrevivência após a execução de atitudes terapêuticas.(2,8) Portanto, diz-se que este estadiamento pertence à avaliação pré-cirúrgica da STFF.(4)

Embora o estadiamento de Quintero seja útil para a distinção entre casos moderados e severos,(7) não representa uma ordem cronológica de deterioração.(8) Isto porque, uma gestação em estágio I pode transitar para o estágio V sem passar pelos estádios intermédios.(8) Assim, como a STFF nem sempre progride de forma linear e gradual, torna-se difícil prever o seu desenvolvimento, isto é, se um caso de STFF irá apresentar um curso indolente ou uma rápida progressão.(7)

Existem sistemas de estadiamento adicionais, como o *score* de CHOP (*Children's Hospital of Philadelphia*) e o sistema de estadiamento de Cincinnati, que adicionaram ao sistema de Quintero vários parâmetros cardiovasculares, incluindo a presença ou ausência de anastomoses superficiais e alterações ecocardiográficas.(3,4,22)

Estas modificações, devem-se ao facto do clássico sistema de Quintero apenas incluir a fisiopatologia cardiovascular a partir do estágio III através das anomalias na fluxometria de Doppler, negligenciando a disfunção cardíaca presente nos fetos recetores nos estádios I e II.(3,11)

A inclusão de parâmetros cardiovasculares permite estratificar características adicionais da STFF, independentes do estadiamento de Quintero, e ainda realizar uma avaliação fetal pré e pós-cirúrgica.(4,9) Ainda assim, não permitem uma melhor previsão do prognóstico após o tratamento.(9)

4.9. Vigilância pré-natal

Nas gestações no estágio I deve-se pesquisar por sinais de deterioração através de uma monitorização semanal regular (avaliação ecográfica das bexigas, severidade do polihidrâmnios, Dopplers e comprimento do colo), pois não existem marcadores (ecográficos ou bioquímicos) preditivos do risco de progressão nestes estádios .(9)

A avaliação ecográfica do colo uterino é fundamental nas gestações com STFF, visto que um comprimento cervical curto é considerado um fator de risco para aborto

espontâneo e PPT em gestações gemelares.(4) Efetivamente, em 60% destas gestações o parto ocorre antes das 37 semanas.(8)

Posto isto, na ecografia das 20-22 semanas ou mais precocemente, caso a grávida apresente sintomas (como por exemplo contratilidade), deve-se avaliar o comprimento cervical.(2,8) A melhor forma de o fazer é por via transvaginal, mas primeiramente deve-se questionar a gestante sobre possíveis perdas de líquido, que podem representar uma rotura prematura de membranas pré-termo (RPMPT).(4)

Aproximadamente 6-7% das mulheres com STFF apresenta um colo uterino curto, ou seja, um comprimento cervical menor que 25 mm na avaliação ecográfica do segundo trimestre.(4,8) Um estudo de coorte prospetivo com uma amostra de 283 gestações com STFF concluiu que, nestas gestações, o comprimento do colo não está significativamente associado à pressão amniótica ($P=0.24$). (23) Ou seja, o aumento da pressão amniótica na bolsa do gêmeo recetor não parece ser mecanicamente responsável pelo encurtamento do colo do útero nas gestações com STFF.(23)

Nas gestações gemelares, medidas como o repouso no leito, terapêutica com progesterona, pessário cervical ou tocolíticos orais, não reduzem o risco de PPT. Apesar de a progesterona mostrar algum efeito na redução do risco de morbilidade e mortalidade neonatal.(8)

Embora não haja um consenso quanto aos benefícios da ciclorrafia esta tem sido indicada, por alguns grupos de trabalho, como uma abordagem que permite em gestações com colo curto resultados semelhantes aquelas que apresentam um comprimento cervical normal.(4) Assim, nalguns centros, a ciclorrafia é praticada em gestações com STFF e colo curto, podendo ser realizado aquando da fotocoagulação a laser ou no dia seguinte.(4)

Quando nas gestações gemelares se observa um colo significativamente curto, isto é, menor ou igual a 15 mm, deve-se internar a gestante para repouso no leito, vigilância do bem-estar fetal e aceleração da maturação pulmonar fetal com corticoides.(2) No entanto, um estudo de coorte retrospectivo com 17 doentes com STFF (entre o estágio I-IV) e um colo extremamente curto (≤ 10 mm) demonstrou, que nestes casos a ablação a laser e a cerclagem cervical perioperatória são viáveis, apresentando resultados perinatais favoráveis.(24)

4.10. Opções terapêuticas

Existem várias atitudes terapêuticas possíveis para gestações com STFF. Estas incluem a atitude expectante, a amniorredução, a septostomia, a fotocoagulação a laser endoscópica e o feticídio seletivo. Sendo que os pais também podem optar por terminar a gravidez, o que acontece mais raramente.(8,14,25)

Contudo, a atitude terapêutica escolhida deve ter em conta o estágio em que a gestação se apresenta, e a idade gestacional da mesma.(14)

4.10.1. Atitude expectante

A atitude expectante incluiu a vigilância ecográfica, sendo a escolha de muitos centros para a gestão das gestações no estágio I, visto que cerca de três quartos destas gestações permanece estável ou regride espontaneamente.(8,9)

A vigilância deve ser bastante rigorosa, sugerindo-se avaliações semanais, pois as gestações no estágio I podem progredir ou até mesmo, em 5% dos casos, levar à morte fetal de um ou de ambos os fetos inesperadamente.(1,8,14)

Uma meta-análise de *Khalil et al.*, mostrou que nos estádios I em que se opta por uma conduta expectante, 27% progride, seja para estágio superior ou para um polihidrâmnios mais grave com encurtamento do colo do útero. Apesar de o risco de progressão ser considerável, a maioria dos estudos incluídos reduziu a progressão a apenas um aumento de estágio, o que pode ter subestimado este risco.(9)

Deste modo, se durante a vigilância se evidenciar agravamento do polihidrâmnios, encurtamento do colo ou desconforto materno deve-se proceder à fotocoagulação a laser endoscópica.(1,3,8)

Apesar de tudo, numa recente meta-análise, *Di Mascio et al.* mostrou que a atitude expectante nas gestações em estágio I apresentava uma sobrevida dupla de 67.9% e a sobrevida de pelo menos um gêmeo de 84.9%.(21)

No entanto, a conduta expectante não é a atitude terapêutica escolhida para estádios II-IV, pois sabe-se pela história natural da doença que estes casos apresentam

uma taxa de mortalidade perinatal de 70-100%, especialmente se se desenvolverem precocemente (antes 26 semanas de gestação).(1)

Nas gestações em que já ocorreu pelo menos a morte fetal de um gêmeo (estádio V), *Di Mascio et al.* mostrou que a sobrevivência do co-gêmeo era de 54.6% caso se adoptasse uma atitude expectante. Porém, este resultado pode ter sido afetado pelo pequeno número de casos de gestações de estágio V incluídos.(21)

4.10.2. Amniorredução

A amniorredução consiste em amniocenteses seriadas, sempre ecoguiadas, para redução/ diminuição do volume de LA do polihidrâmnios do feto recetor, podendo ser realizada a partir das 15 semanas de gestação. (1,2,26)

Esta técnica está indicada quando a bolsa vertical máxima de LA é superior a 12 cm, devendo a remoção do excesso de LA deve ser agressiva para que se possa atingir uma bolsa vertical máxima de menos de 5-6 cm, obtendo-se assim melhores resultados do que quando se efetuam amniocenteses seriadas de pequenos volumes de LA.(1,2)

O objetivo é reduzir o polihidrâmnios e assim aliviar o desconforto materno e diminuir a pressão intra-amniótica, reduzindo o risco de PPT e de rotura prematura de membranas.(1,2,22)

Todavia, os mecanismos pelos quais a amniorredução melhora a situação do feto dador não totalmente conhecidos: é possível que a diminuição nas pressões intra-amnióticas e da vasculatura placentária melhore o fluxo sanguíneo da placenta, aumentando a perfusão placentária do dador.(1,2,26)

Em duas meta-análises em que se calculou as taxas de sobrevivência nas gestações do estágio I que foram submetidas a amniorredução, obtiveram-se resultados moderadamente distintos. *Khalil et al.* mostrou que, nestes casos, a sobrevivência dupla das gestações foi de 67% e a sobrevivência de pelo menos um gêmeo de 86%.(9) Pelo contrário, *Di Mascio et al.* verificou que, nestas situações, a sobrevivência dupla e a sobrevivência de pelo menos um gêmeo foram de 80.8% e 92.2%, respetivamente.(21)

À luz da evidência atual, quando apenas se realiza amniorredução a sobrevivência

global de gémeos com STFF é de aproximadamente de 60%. No entanto, nestes cerca de 18-26% apresentam complicações neurológicas.(22)

Adicionalmente, a amniorredução associa-se a outras potenciais complicações como o PPT, a RPMPT, o descolamento prematuro da placenta e a infeção. E ainda diminui o sucesso de uma futura fotocoagulação a laser endoscópica se potencialmente necessária.(2,14)

Assim, a amniorredução não é o tratamento de primeira linha da STFF, reservando-se essencialmente para quando não existem outros métodos alternativos.(1,8)

4.10.3. Septostomia

A septostomia desenvolveu-se devido à constatação de que a rotura iatrogénica da membrana interamniótica no momento da amniorredução, era seguida de melhoria da situação clínica fetal. Assim, esta intervenção, apesar de atualmente não ser frequentemente realizada, reside na perfuração intencional da membrana interamniótica com uma agulha de calibre 20/22, permitindo o equilíbrio de volumes de LA entre as duas cavidades amnióticas.(1,2,14)

Esta conduta terapêutica corrige o polihidrâmnios do feto recetor e permite a reidratação oral do dador através da deglutição de LA e a sua melhor reabsorção de fluídos. É possível assim que a hipovolémia no dador seja corrigida, melhorando a sua hemodinâmica.(1,2)

Porém, a septostomia pode levar à rotura da membrana interamniótica, criando uma gestação monoamniótica funcional com as possíveis complicações associadas, tais como o emaranhamento dos cordões umbilicais e a morte fetal dos dois gémeos. Por consequência, esta técnica tem sido abandonada ao longo do tempo.(1,2)

4.10.4. Fotocoagulação a laser endoscópica

A fotocoagulação a laser endoscópica das anastomoses placentárias entre as circulações fetais é o tratamento ideal nas gestações que desenvolvem STFF, pois é o único que aborda diretamente a fisiopatologia subjacente.(1,27,28)

Esta atitude terapêutica foi descrita pela primeira vez em 1984 pelo obstetra Julian DeLia através de uma abordagem por laparotomia. Posteriormente, em 1992, *Ville et al.* demonstraram a execução desta terapêutica de forma minimamente invasiva, através de uma abordagem percutânea ecoguiada.(1,27)

Assim sendo, sob anestesia local ou regional é realizada uma pequena incisão no abdómen da grávida. De seguida, introduz-se percutaneamente, com orientação ecográfica, uma cânula de 3.8 mm na bolsa amniótica do recetor, através da qual se insere um fetoscópio que possui fibra de laser (Fig.7). Caso a gestação apresente uma placenta posterior deve-se utilizar um fetoscópio rígido, pelo contrário, se apresentar uma placenta anterior opta-se por um fetoscópio semirrígido.(27)

Deste modo, através de um laser de 20-60 watts são coagulados os vasos anastomóticos, ou seja, o objetivo final desta técnica é proceder à ablação das anastomoses placentárias, eliminando assim o fator causal da STFF.(27,28)

Relativamente à forma de efetuar a fotocoagulação, inicialmente eram coagulados todos os vasos na superfície coriônica que cruzassem a membrana interamniótica ou que fossem adjacentes à mesma, ou seja, desenvolveu-se um método não seletivo de coagulação.(1,27)

O método não seletivo não procurava distinguir os vasos anastomóticos dos não anastomóticos, o que se pretendia era coagular o máximo possível de anastomoses, de acordo com a convicção de que a membrana interamniótica era paralela ao equatorial vascular (a área da placenta onde se localizam as anastomoses) e de que todos os vasos que cruzassem a membrana seriam anastomóticos. Além de que esta técnica também pressupunha que os vasos anastomóticos se encontravam todos dentro da bolsa amniótica do recetor.(28)

Todavia, a membrana interamniótica não equivale ao plano equatorial vascular da placenta, podendo ou não ser paralelo a este. Na realidade, a membrana interamniótica pode fazer um ângulo com o equador vascular, ficando algumas anastomoses na bolsa amniótica do dador e outras na do recetor, ou então a membrana interamniótica pode estar completamente a comprimir o feto dador, ficando as anastomoses dentro da bolsa amniótica do recetor.(1,28)

Em segundo lugar, nem todos os vasos que cruzam a membrana interamniótica são anastomoses.(28) Assim, com o método não seletivo além de se interromperem as anastomoses vasculares entre os fetos, também muitos vasos que não estavam envolvidos nas anastomoses era sacrificados, com obliteração da perfusão dos cotilédones. Isto levava a um território vascular reduzido e como tal, a um maior risco de morte de um ou de ambos os fetos.(1,27,28)

Posto isto, em 1998 Quintero e os seus colaboradores desenvolveram um método seletivo de fotocoagulação a laser, em que se identificavam os vasos comunicantes entre as circulações fetais e apenas estes eram fotocoagulados.(1,27)

Na técnica seletiva de fotocoagulação deve-se seguir cada um dos vasos da superfície da placenta até à sua extremidade terminal. Permitindo assim que as anastomoses sejam identificadas independentemente da localização da membrana interamniótica, e, portanto, prevenindo a perda das anastomoses presentes na bolsa do dador. Assim, caso a terminação de uma artéria de um gêmeo se acompanhe por uma veia que retorna ao co-gêmeo, estamos perante uma anastomose AV. Relativamente as anastomoses AA e VV, estas são aparentes, uma vez que a artéria de um feto continua como um vaso arterial para o outro feto, acontecendo o mesmo com os vasos venosos.(28)

Posteriormente, em 2007 estes autores propuseram uma abordagem sequencial para a ablação seletiva, na qual a ordem da coagulação era determinada pelo tipo de anastomoses. Ou seja, as anastomoses seriam coaguladas pela seguinte sequência: AA, VV e por fim as AV. No entanto, embora a ordem ideal de efetuar a fotocoagulação continue a ser discutida, o método sequencial permite melhorar a sobrevida perinatal dos dois gêmeos e diminuir a mortalidade fetal, quando comparado com o método não sequencial.(1,27)

Porém, na prática pode ser complicado identificar a totalidade de anastomoses vasculares.(4,27) Assim, ocasionalmente, após a ablação podem persistir anastomoses residuais que levam à STFF recorrente ou à sequência anemia-policitemia de gêmeos.(7)

Com intuito de realizar a ablação de todo o equatorial vascular e diminuir o risco de anastomoses residuais, em 2009 *Lopriore* e em 2011 *Chalouhi* sugeriram que após a ablação seletiva se conectam-se os locais de ablação das anastomoses de uma

extremidade da placenta à outra, “unindo os pontos” (Fig. 7). Este método designa-se por técnica de Solomon, e permite a separação dos dois territórios vasculares fetais na superfície placentária.(1,3,27,28)

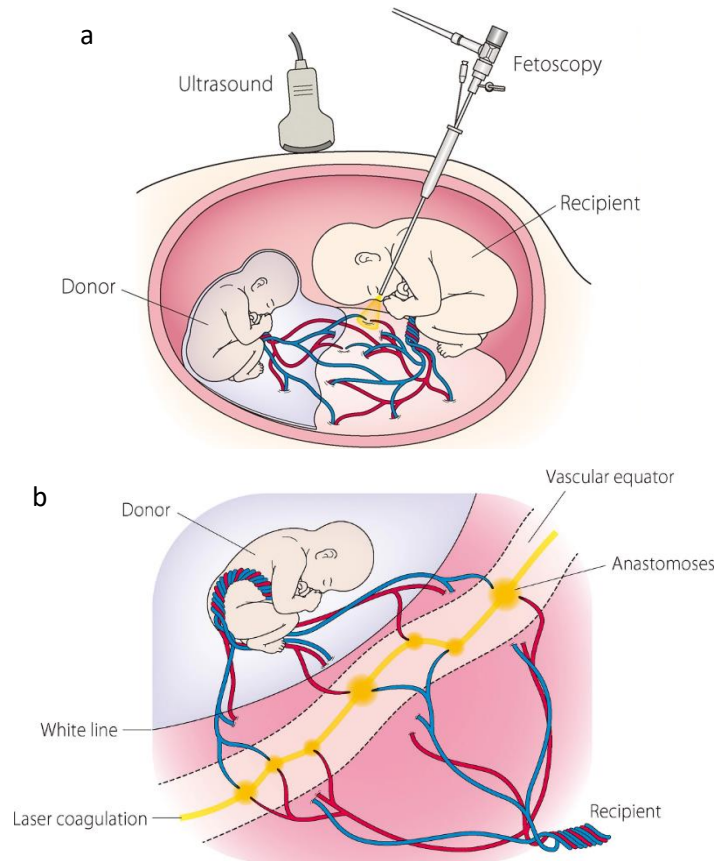


Figura 7: (a) Representação esquemática da fotocoagulação a laser endoscópica. (b) Utilizando a técnica de Solomon. **Adaptado com permissão:** “Sago H, Ishii K, Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 2018 May;44(5):831–9.”

Ainda existe alguma controvérsia em relação à técnica de Solomon, pois alguns autores argumentam não ser justificável lesar tecido placentário saudável entre as anastomoses.(3,28) Recentemente um estudo retrospectivo mostrou que as gestações tratadas com a técnica de Solomon apresentam uma maior risco de descolamento da placenta, em comparação com as tratadas com a técnica seletiva (14% vs. 3%). Uma possível explicação para esta situação poderá ser o dano tecidual extenso das áreas mais finas da placenta, nomeadamente as extremidades.(29)

Contudo, a técnica de Solomon parece apresentar melhores resultados em relação à sobrevivência e às recorrências da STFF. Assim, alguns centros optam pela técnica de Solomon parcial, unindo os locais das anastomoses com o laser no equatorial

vascular, poupando o tecido placentário onde não são visíveis vasos.(3,30)

Khalil et al. verificaram que nas gestações de estágio I que progrediram (porque houve uma atitude expectante), quando submetidas a fotocoagulação a laser endoscópica apresentaram uma sobrevida dupla de 54% e de pelo menos um gêmeo de 81%. Pelo contrário, quando o laser foi a atitude inicial tanto a sobrevida dupla como a de pelo menos um gêmeo apresentam melhores resultados, 77% e 91%, respetivamente.(9) Apesar de mais recentemente, *Di Mascio et al.* mostrarem ligeiramente piores resultados nas gestações de estágio I em que a terapêutica escolhida foi a ablação a laser: a sobrevida dupla foi 69.7% e a sobrevida de pelo menos um gêmeo foi 86.7%.(21)

No entanto, não podemos ignorar o facto de os resultados destas meta-análises terem sido obtidas com base em estudos observacionais, e por isso deve-se ter em conta o risco intrínseco de viés.

Um recente ensaio randomizado internacional com 117 gestações no estágio I mostrou que não existe uma diferença significativa na sobrevida destes fetos quer se opte por uma atitude expectante ou pela ablação a laser. Dos casos conduzidos com uma atitude expectante, 41% mantiveram-se estáveis, e deste grupo 86% tiveram uma sobrevida perinatal dupla. Das gestações que progrediram 71% tiveram uma sobrevida perinatal dupla após ablação a laser de resgate, em comparação com 78% de sobrevida perinatal dupla nas gestações tratadas inicialmente com fotocoagulação a laser. (31)

Efetivamente, ainda não está estabelecida qual a melhor atitude terapêutica em gestações no estágio I, isto é, tanto a atitude expectante como a ablação a laser são consideradas opções razoáveis. Porém, em muitos centros opta-se por uma atitude expectante para evitar intervenções desnecessárias. (3,8,9)

No entanto, uma atitude expectante no estágio I da STFF parece associar-se a piores resultados do neurodesenvolvimento, a curto e a longo prazo, do que nas gestações em que se optou pelo tratamento a laser.(9,30)

Di Mascio et al. calcularam também as taxas de sobrevivência ao nascimento para as gestações em estádios II-IV, submetidas a fotocoagulação a laser endoscópica. No estágio II a sobrevida dupla foi de 66.4% e a sobrevida de pelo menos um gêmeo foi 85.0%. Em gestações de estágio III a sobrevida dupla de 45.4% e a sobrevida de pelo

menos um gêmeo foi 81.5%. No estágio IV a sobrevivência dupla foi 53.7% e a sobrevivência de pelo menos um gêmeo foi de 82.8%.(21)

Atualmente, a melhor abordagem para as gestações nos estágios II-IV é a fotocoagulação a laser endoscópica, pois nesses casos a taxa de sobrevivência fetal é moderadamente alta, mesmo para estágios III e IV, especialmente quando considerada a sobrevivência de pelo menos um feto.(21)

Tipicamente a fotocoagulação a laser é realizada entre as 16 e as 26 semanas de gestação. Pois antes das 16 semanas há um maior risco de RPMPT, e após as 26 semanas existe uma maior dificuldade na fotocoagulação devido ao aumento de calibre dos vasos. No entanto, existe alguma evidência de que, a ablação a laser quer seja realizada antes das 16 semanas ou após as 26 semanas, a criança continua a ser viável, segura e pode melhorar os resultados perinatais.(3,14)

Mesmo assim, este tratamento continua a ser um procedimento invasivo acarretando o risco de complicações como a RPMPT (40% casos), PPT, extravasamento do LA para fora da cavidade uterina, corioamnionite, descolamento da placenta, sangramento vaginal e morte fetal. Além do risco de recorrência da STFF e do surgimento da sequência anemia policitemia, como explicado anteriormente.(3,14,31,32)

Adicionalmente, numa revisão sistemática, 14.07% dos gêmeos tratados com laser demonstram um compromisso do neurodesenvolvimento aos 24 meses, apresentando complicações como: déficit cognitivo, atraso motor, déficit de comunicação ou paralisia cerebral. Todavia, esta taxa de complicações neurológicas é menor que as encontradas em gêmeos tratados com amniorredução (23.7%) ou com tratamento conservador (39%).(30) No geral, gestações MC com STFF quando tratadas com ablação a laser, 5-20% pode apresentar compromisso neurológico a longo prazo.(21)

É consensual que a ablação a laser é o tratamento ideal para a STFF quando diagnosticada antes das 26 semanas de gestação, por permitir melhores resultados que a amniorredução ou a septostomia. Não obstante, se não estiver disponível nenhum perito em ablação a laser, a amniorredução é uma alternativa aceitável após as 26 semanas. (8,9)

4.10.4.1. Planeamento ecográfico pré-operatório

Previamente à fotocoagulação a laser endoscópica deve-se realizar um planeamento ecográfico, para prever a localização de estruturas essenciais, tais como o equatorial vascular e a membrana interamniótica, mas também a melhor localização para a inserção do fetoscópio. Este último é de extrema importância para que se consiga uma boa visualização da membrana interamniótica e das anastomoses, mas também para que se evitem complicações iatrogénicas. Contudo, nalguns casos, o local ideal de inserção do fetoscópio pode ser limitado pela localização da placenta, nomeadamente se anterior.(4,27,33)

O planeamento ecográfico pré-operatório consiste na identificação da localização exata da placenta, do local de inserção dos cordões umbilicais, da posição fetal do dador e da discordância do tamanho fetal, permitindo assim prever os pontos chave para um tratamento bem-sucedido.(4,33)

É essencial prever a localização das anastomoses para que se possa proceder à fotocoagulação de forma completa e adequada, pois perder os vasos anastomóticos aquando da cirurgia ou ter de utilizar manobras mais agressivas para coagulá-los pode atrasar a cirurgia e aumentar a probabilidade de complicações. A antecipação da localização da membrana interamniótica também é indispensável para prevenir a sua rotura ao aceder à bolsa amniótica, evitando assim uma gestação pseudo-monoamniótica com as complicações que lhe advém.(4)

Num estudo de coorte prospetivo, com 50 gestações submetidas a ablação a laser, foram realizadas 127 avaliações ecográficas pré-cirúrgicas. A comparação do planeamento pré-cirúrgico com a avaliação pós-operatória revelou que a orientação específica e anatómica do plano equatorial vascular e da membrana interamniótica estava corretamente prevista em 55.1% e 75.6% das situações, respetivamente.(33)

Deve-se começar por avaliar onde se localizam os limites placentários, ou seja, qual o grau de extensão da placenta ao segmento inferior, fundo ou paredes laterais uterinas. Desta forma, é possível prever qual será o melhor local para inserir o trocarte na parede abdominal da gestante.(4,33)

De seguida, através do Doppler averigua-se o local de inserção dos dois cordões

umbilicais na placenta, sendo estes o ponto de partida dos vasos anastomóticos, espera-se que as anastomoses se situem entre as duas inserções. Consequentemente, esta localização permite estimar a orientação do equatorial vascular.(4,33)

Geralmente, quanto maior a distância entre as inserções dos cordões, menor a probabilidade de existirem numerosas ou grandes anastomoses vasculares. No entanto, uma distância extremamente curta entre cordões pode ser uma contraindicação para a ablação a laser, todavia ainda não foi estabelecido um valor de corte para essa distância.(4)

Seguidamente, a avaliação da discordância do crescimento fetal é importante porque está relacionada com uma partilha placentar desigual, que é determinada pela localização da placa equatorial vascular. Deste modo, é provável que o feto de menor tamanho (o dador) possua uma menor parcela da placenta, estando assim o equatorial vascular esteja mais próximo deste.(33)

Posteriormente, avalia-se a posição fetal do dador, ou seja, se o feto de encontra de forma longitudinal, transversal ou oblíqua. Isto é relevante porque na maioria dos casos o dador encontra-se empurrado contra a parede uterina, sendo limitado pela membrana interamniótica. Assim, espera-se que o eixo longo do dador seja paralelo à membrana interamniótica. (4,33)

Adicionalmente, a localização do dador em relação à massa placentária também é relevante. Idealmente, o dador está fora da massa placentária permitindo identificar as anastomoses, mas se estiver deitado sobre a massa placentária pode ser difícil visualizar as anastomoses, especialmente se o oligohidrâmnios for tão marcado que seja quase impossível deslocar o dador no decorrer da intervenção cirúrgica.(4)

Quando terminada a avaliação ecográfica anota-se, no abdómen da gestante, a localização dos cordões umbilicais com um círculo com as letras “D” e “R”, desenha-se a posição do dador e assinala-se com um “X” o local onde se irá inserir o trocarte.(4)

4.10.5. Feticídio seletivo

O feticídio seletivo pode ser ponderado em situações de STFF muito graves, nomeadamente quando: a morte de um feto parece inevitável; as outras atitudes terapêuticas falharam; ou a ablação a laser é tecnicamente impossível devido à posição

fetal ou placentária.(2) Habitualmente, não se considera o feticídio seletivo a não ser que a STFF tenha chegado ao estágio III ou IV.(14)

Assim, o feticídio seletivo tem por objetivo interromper o processo transfusional entre os dois fetos, sendo um dos gêmeos é sacrificado na esperança de proteger o co-gêmeo da morte ou de complicações neurológicas. Porém, por definição, tem como consequência a morte de 50% dos fetos.(1,2,8)

Esta atitude terapêutica obriga à oclusão total dos três vasos do cordão umbilical do feto selecionado, que pode ser realizada por várias técnicas, mas preferencialmente utiliza-se a coagulação bipolar do cordão umbilical com pinça diatérmica. Esta além de ser realizado rapidamente sob controlo ecográfico, também apresenta risco relativamente baixo para o co-gêmeo. Ainda assim, é imperativo que, simultaneamente, sejam ocluídas todas as conexões vasculares entre os fetos para evitar exsanguinação de um gêmeo para o outro. (1,2,22)

Geralmente, oclui-se o cordão umbilical do feto dador, visto que este feto apresenta um baixo risco de se exsanguinar para o feto recetor. Não obstante, também se tem proposto sacrificar o feto recetor, uma vez que o seu polihidrâmnios permite uma melhor visualização do cordão umbilical, facilitando a execução da técnica longe da parede uterina e, portanto, minimizando os riscos maternos.(2)

Ainda que o feticídio seletivo apresente uma taxa de sobrevivência média de 79% no gêmeo privilegiado, pouco se sabe sobre as consequências neurológicas desta técnica. Adicionalmente, esta terapêutica pode ter potenciais complicações, como, RPMPT, PPT e fenómenos embólicos no gêmeo sobrevivente.(1)

4.11. Complicações

As complicações da STFF podem resultar do tratamento escolhido (como já foi abordado) ou da própria síndrome.

O PPT é uma complicação intrínseca da STFF (devido ao polihidrâmnios) mas também pode ser uma complicação do tratamento a laser; a maioria dos estudos mostra uma idade gestacional ao nascimento entre os 32-34 semanas após o laser.(3,34)

Sabe-se que os fetos prematuros apresentam um maior risco de complicações

neuroológicas. No entanto, na STFF, as complicações neuroológicas podem estar associadas a lesões pré-natais secundárias à própria síndrome e a lesões pós-natais atribuíveis à prematuridade.(30)

Ambos os gémeos apresentam riscos de complicações neuroológicas. O dador, devido à hipoperfusão cerebral, apresenta risco de lesões isquémicas; enquanto no recetor, essas lesões devem-se à policitémia e viscosidade sanguínea, contudo devido à sua hipervolemia e hipertensão também pode apresentar lesões hemorrágicas – assim uma significativa porção das lesões cerebrais parece decorrer antes da ablação a laser. No entanto, após o tratamento a laser ambos parecem demonstram o mesmo risco de lesão cerebral.(26)

No geral, a morbidade neuroológica ocorre em cerca de 4% dos casos de STFF, sendo maior nos estádios II, III e IV.(21)

Tanto a prematuridade como as alterações do neurodesenvolvimento afetam ambos os gémeos, contudo, as complicações cardiovasculares são tipicamente mais frequentes no recetor. Cerca de 10% das crianças que sobreviveram à STFF apresentam cardiopatia congénita, o que se deve essencialmente à elevada prevalência de anomalias de obstrução do trato de saída do ventrículo direito nos recetores (2%-8%).(19,34) Apesar de anomalias como a estenose ou atresia funcional da válvula pulmonar, resolverem em 80-90% dos casos após o tratamento com fotocoagulação a laser das anastomoses.(10,11)

Contudo, os dadores também podem apresentar alterações pós-natais no sistema vascular.(10) O aumento da síntese de colagénio e a hipertrofia das camadas de músculo liso da túnica média são alterações permanentes nas artérias sistémicas destes gémeos, sendo responsáveis pela sua rigidez vascular.(10,14)

4.12. Prognóstico

O desenvolvimento de STFF precoce, ou seja, por volta das 16-20 semanas de gestações prevê uma situação de prognóstico desfavorável. Contudo, na maioria dos casos esta síndrome é suspeitada entre as 21-24 semanas de gestação, associando-se a melhor prognóstico.(2)

Como exposto anteriormente, a sobrevida da STFF também depende do estágio

em que se encontra e da atitude terapêutica escolhida. Sendo que, a fotocoagulação a laser apresenta os melhores resultados de sobrevida perinatal quando comparada com outros tratamentos.(30)

Considera-se que a probabilidade de sobrevivência das gestações no estágio I depende de vários fatores como a idade gestacional aquando do diagnóstico e tratamento, a terapêutica escolhida, a discordância de peso ao nascimento e o tipo de anastomoses vasculares entre gémeos.(9)

No geral a sobrevida fetal nas gestações MCDA com STFF é maior nos estádios I e II do que nos estádios III e IV. Porém com a terapêutica a laser é possível atingir taxas de sobrevivência global relativamente elevadas (50%- 70%).(21)

5. Conclusão

A STFF apesar de apresentar uma frequência global baixa, é uma das mais graves complicações das gestações gemelares, particularmente das MCDA.

Apesar de existirem estratégias de rastreio da STFF em gestações MC, estas nem sempre são cumpridas, dado os custos que acarretam. Como tal, são necessários novos estudos para identificar marcadores com elevado valor preditivo positivo que permitam prever as gestações em risco de desenvolvimento da patologia.

Relativamente ao tratamento dos estádios II-IV, pelos resultados de sobrevida e morbidade perinatal parece consensual que a fotocoagulação a laser endoscópica é o melhor tratamento.

Porém, ainda não existe consenso sobre qual a melhor terapêutica a adotar perante uma gestação no estágio I: se a atitude expectante com vigilância ou a fotocoagulação a laser. Apesar da evidência científica mais recente mostrar que a atitude expectante é uma opção vantajosa, serão necessários mais estudos para que no futuro se possa validar completamente a decisão terapêutica perante o estágio I.

Também a atitude a ter perante o estágio V, em que pelo menos um dos fetos já morreu, permanece pouco clara. Seria vantajoso perceber qual a melhor forma de atuar nos casos em que um feto ainda está vivo.

Futuramente, espera-se uma otimização da gestão das gestações com STFF nos estádios I e V, bem como o aprofundamento a longo prazo das consequências da ablação a laser.

6. Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Ana Luísa Areia e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto por todo o apoio e disponibilidade na realização deste trabalho.

Aos meus pais Elena e Humberto por desde sempre me incentivarem a ser melhor e a conquistar os meus sonhos. Estou longe de onde gostaria de estar, mas se consegui chegar até aqui devo-o ao apoio incondicional deles. Tudo o que me deram na vida se resume a amor.

Aos meus avós Alda e Bernardino, que ficariam orgulhosos de ver esta conquista. À minha avó Madalena, por sempre me transmitir que esta é a mais bela profissão do mundo.

Um obrigado especial ao João por ser o meu porto seguro e acreditar mais em mim que eu própria. Por estar sempre presente em todos os momentos e por me ajudar a ultrapassar as dificuldades encontradas. Certamente, que este caminho não teria sido tão feliz sem ele.

Aos meus amigos, especialmente os que encontrei na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, que são a família que esta cidade me deu. Apoiamo-nos mutuamente e levarei isso para a vida. Fica para sempre a saudade!

7. Referências bibliográficas

1. Glennon CL, Shemer SA, Palma-Dias R, Umstad MP. The History of Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2016 Jun;19(3):168–74.
2. GRAÇA LM. *Medicina Materno-Fetal.* fifth. Lidel; 2017.
3. Bamberg C, Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Jul;58:55–65.

4. Kontopoulos E, Chmait RH, Quintero RA. Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2016 Jun;19(3):175–83.
5. van Klink JMM, Koopman HM, Rijken M, Middeldorp JM, Oepkes D, Lopriore E. Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2016 Jun;19(3):255–61.
6. Slaghekke F, Zhao DP, Middeldorp JM, Klumper FJ, Haak MC, Oepkes D, et al. Antenatal management of twin-twin transfusion syndrome and twin anemia-polycythemia sequence. *Expert Rev Hematol.* 2016 Aug;9(8):815–20.
7. Shanahan MA, Bebbington MW. Placental Anatomy and Function in Twin Gestations. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Mar;47(1):99–116.
8. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Feb;47(2):247–63.
9. Khalil A, Cooper E, Townsend R, Thilaganathan B. Evolution of Stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2016 Jun;19(3):207–16.
10. Rotar IC, Zaharie G, Staicu A, Preda A, Mureşan D. Fetal cardiovascular alterations in twin-to-twin transfusion syndrome. *Med Pharm reports.* 2020 Jan;93(1):5–11.
11. Wohlmuth C, Gardiner HM, Diehl W, Hecher K. Fetal cardiovascular hemodynamics in twin-twin transfusion syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Jun;95(6):664–71.
12. Zhao D, Lipa M, Wielgos M, Cohen D, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Comparison Between Monochorionic and Dichorionic Placentas With Special Attention to Vascular Anastomoses and Placental Share. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2016 Jun;19(3):191–6.
13. Stagnati V, Zanardini C, Fichera A, Pagani G, Quintero RA, Bellocco R, et al. Early prediction of twin-to-twin transfusion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 May;49(5):573–82.
14. Borse V, Shanks AL. Twin-To-Twin Transfusion Syndrome. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*
15. Konno H, Murakoshi T, Matsushita M. The roles of superficial anastomoses in twin-twin transfusion syndrome. Vol. 82, *Placenta.* Netherlands; 2019. p. 5–9.
16. Manning N, Archer N. Cardiac Manifestations of Twin-to-Twin Transfusion

- Syndrome. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud.* 2016 Jun;19(3):246–54.
17. Kim SM, Cho BK, Kim BJ, Lee HY, Norwitz ER, Kang MJ, et al. The Amniotic Fluid Proteome Differs Significantly between Donor and Recipient Fetuses in Pregnancies Complicated by Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *J Korean Med Sci.* 2020 Mar;35(10):e73.
 18. Wohlmuth C, Boudreaux D, Moise KJJ, Johnson A, Papanna R, Bebbington M, et al. Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Mar;51(3):341–8.
 19. Eschbach SJ, Boons LSTM, Van Zwet E, Middeldorp JM, Klumper FJCM, Lopriore E, et al. Right ventricular outflow tract obstruction in complicated monochorionic twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jun;49(6):737–43.
 20. Nicholas L, Fischbein R, Falletta L, Baughman K. Twin-Twin Transfusion Syndrome and Maternal Symptomatology-An Exploratory Analysis of Patient Experiences When Reporting Complaints. *J patient Exp.* 2018 Jun;5(2):134–9.
 21. Di Mascio D, Khalil A, D'Amico A, Buca D, Benedetti Panici P, Flacco ME, et al. Outcome of twin-twin transfusion syndrome according to Quintero stage of disease: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Dec;56(6):811–20.
 22. Marwan AI, Zaretsky M, Feltis B. Complex multigestational anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2019 Aug;28(4):150825.
 23. Bergh EP, Mann LK, Jain RR, Donepudi R, Moise KJJ, Johnson A, et al. Effect of intra-amniotic fluid pressure from polyhydramnios on cervical length in patients with twin-twin transfusion syndrome undergoing fetoscopic laser surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Dec;54(6):774–9.
 24. Aboudiab MS, Chon AH, Korst LM, Llanes A, Ouzounian JG, Chmait RH. Management of twin-twin transfusion syndrome with an extremely short cervix. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2018 Apr;38(3):359–62.
 25. Perry H, Duffy JMN, Umadia O, Khalil A. Outcome reporting across randomized trials and observational studies evaluating treatments for twin-twin transfusion syndrome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Nov;52(5):577–85.
 26. Sutton D, Miller R. Neurologic Outcomes After Prenatal Treatment of Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Clin Perinatol.* 2020 Dec;47(4):719–31.

27. Sago H, Ishii K, Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 May;44(5):831–9.
28. Quintero RA, Kontopoulos E, Chmait RH. Laser Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *Twin Res Hum Genet Off J Int Soc Twin Stud*. 2016 Jun;19(3):197–206.
29. Lanna MM, Faiola S, Consonni D, Rustico MA. Increased risk of placental abruption after solomon laser treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Placenta*. 2017 May;53:54–6.
30. Miralles-Gutiérrez A, Narbona-Arias I, González-Mesa E. Neurological complications after therapy for fetal-fetal transfusion syndrome: a systematic review of the outcomes at 24 months. *J Perinat Med*. 2018 Nov;46(9):991–7.
31. Stirnemann J, Slaghekke F, Khalek N, Winer N, Johnson A, Lewi L, et al. Intrauterine fetoscopic laser surgery versus expectant management in stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome: an international randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Nov;
32. Sago H, Ishii K, Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S. Fetoscopic laser photocoagulation for twin–twin transfusion syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Jul 1];44(5):831–9. Available from: [/pmc/articles/PMC5969296/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111111/)
33. Miller JL, Block-Abraham DM, Blakemore KJ, Baschat AA. Preoperative Ultrasound Prediction of Essential Landmarks for Successful Fetoscopic Laser Treatment of Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(5):295–301.
34. Hecher K, Gardiner HM, Diemert A, Bartmann P. Long-term outcomes for monozygotic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2018 Jul;2(7):525–35.

8. Anexos

Autorizações para a utilização das figuras e da tabela.

Figura 1 e tabela 2:

ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Feb 19, 2021

This Agreement between Ms. Ana Paulo ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5012621274647
License date	Feb 19, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America
Licensed Content Title	Placental Anatomy and Function in Twin Gestations
Licensed Content Author	Matthew A. Shanahan, Michael W. Bebbington
Licensed Content Date	Mar 1, 2020
Licensed Content Volume	47
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	18
Start Page	99
End Page	116
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	"What do we know about feto-fetal transfusion syndrome?"
Institution name	Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal
Expected presentation date	Apr 2021
Portions	Figure 1, Table 2

Requestor Location Ms. Ana Paulo
Praça dos poços, nº8, 2º andar, porta 3
Ourém, 2490-788
Portugal
Attn: Ms. Ana Paulo

Publisher Tax ID GB 494 6272 12

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

This Agreement between Ms. Ana Paulo ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5012621150885
License date	Feb 19, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology
Licensed Content Title	Update on twin-to-twin transfusion syndrome
Licensed Content Author	Christian Bamberg, Kurt Hecher
Licensed Content Date	Jul 1, 2019
Licensed Content Volume	58
Licensed Content Issue	n/a
Licensed Content Pages	11
Start Page	55
End Page	65
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	"What do we know about feto-fetal transfusion syndrome?"
Institution name	Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal
Expected presentation date	Apr 2021

Portions	Table 1
Requestor Location	Ms. Ana Paulo Praça dos poços, n°8, 2º andar, porta 3 Ourense, 2490-788 Portugal Attn: Ms. Ana Paulo
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

Figura 3:

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Apr 03, 2021

This Agreement between Ms. Ana Paulo ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5041410239494
License date	Apr 03, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	ULTRASOUND IN OBSTETRICS and GYNECOLOGY
Licensed Content Title	Cardiac pathophysiology in twin-twin transfusion syndrome: new insights into its evolution
Licensed Content Author	H. M. Gardiner, M. Bebbington, R. Papanna, et al
Licensed Content Date	Feb 8, 2018
Licensed Content Volume	51
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	8
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Will you be translating?	No
Title	"What do we know about feto-fetal transfusion syndrome?"
Institution name	Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal

Expected presentation Apr 2021
date

Portions Figure 3

Ms. Ana Paulo
Praça dos poços, n°8, 2º andar, porta 3

Requestor Location

Ourém, 2490-788
Portugal
Attn: Ms. Ana Paulo

Publisher Tax ID EU826007151

Total 0.00 EUR

Terms and Conditions

Figura 4:

This Agreement between Ms. Ana Paulo ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5031990548204
License date	Mar 18, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Seminars in Pediatric Surgery
Licensed Content Title	Complex multigestational anomalies
Licensed Content Author	Ahmed I. Marwan, Micheal Zaretsky, Brad Feltis
Licensed Content Date	Aug 1, 2019
Licensed Content Volume	28
Licensed Content Issue	4
Licensed Content Pages	1
Start Page	150825
End Page	0
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation

Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title	"What do we know about feto-fetal transfusion syndrome?"
Institution name	Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal
Expected presentation date	Apr 2021
Portions	Figure 2
Requestor Location	Ms. Ana Paulo Praça dos poços, nº8, 2º andar, porta 3 Ourense, 2490-788 Portugal Attn: Ms. Ana Paulo
Publisher Tax ID	GB 494 6172 12
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

Figura 5 e 6:

This Agreement between Ms. Ana Paulo ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5022481408502
License date	Mar 05, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	ULTRASOUND IN OBSTETRICS and GYNECOLOGY
Licensed Content Title	ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy
Licensed Content Author	A. Khalil, M. Rodgers, A. Baschat, et al
Licensed Content Date	Feb 2, 2016
Licensed Content Volume	47
Licensed Content Issue	2
Licensed Content Pages	17
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Will you be translating?	No
Title	"What do we know about feto-fetal transfusion syndrome?"
Institution name	Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal
Expected presentation date	Apr 2021
Portions	Figure 1, Figure 3
Requestor Location	Ms. Ana Paulo Praça dos poços, n°8, 2° andar, porta 3 Ourém, 2490-788 Portugal Attn: Ms. Ana Paulo
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 EUR

Figura 7:

This Agreement between Ms. Ana Paulo ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5034910887206
License date	Mar 23, 2021
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Journal of Obstetrics and Gynaecology Research
Licensed Content Title	Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome
Licensed Content Author	Seiji Wada, Masahiro Sumie, Katsusuke Ozawa, et al
Licensed Content Date	Feb 13, 2018
Licensed Content Volume	44
Licensed Content Issue	5
Licensed Content Pages	9
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	2
Will you be translating?	No
Title	"What do we know about feto-fetal transfusion syndrome?"
Institution name	Faculty of Medicine, University of Coimbra, Portugal
Expected presentation date	Apr 2021
Portions	Figure 1, Figure 2
Requestor Location	Ms. Ana Paulo Praça dos poços, nº8, 2º andar, porta 3 Ourém, 2490-788 Portugal Attn: Ms. Ana Paulo
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 EUR