

Índice

I. Resumo	2
II. Abstract	3
III. Lista de abreviaturas	5
IV. Introdução	6
V. Objetivos	7
VI. Métodos	8
VII. Placenta monocoriónica	9
VIII. Complicações fetais na gravidez monocoriónica	12
8.1 Síndrome de transfusão feto-fetal	12
Fisiopatologia.....	12
Diagnóstico	15
Tratamento	18
8.2 Morte intrauterina de um gémeo	23
Espontânea	23
Feticídio seletivo	25
8.3 TRAP ou acardia fetal.....	29
Fisiopatologia.....	29
Diagnóstico	31
Tratamento	31
8.4 Restrição do crescimento intrauterino de um dos gémeos (RCIU seletiva).....	32
Fisiopatologia.....	33
Diagnóstico	34
Tratamento	40
8.5 Discordância de crescimento de apresentação tardia	45
8.6 Sequência anemia-policitémia gemelar	46
Fisiopatologia.....	47
Diagnóstico	49
Tratamento	51
Prognóstico	53
IX. Conclusão	55
X. Referências	57

I. Resumo

A incidência da gravidez múltipla está a aumentar, situando-se nos 1,13%, o que parece estar relacionado com o avanço da idade materna, com a utilização prolongada de anticoncepcionais orais e com o recurso crescente a técnicas de procriação medicamente assistida.

Os gémeos podem ser classificados de acordo com a sua zigotia em gémeos di ou monozigóticos e pela sua corionicidade, em di ou monocoriónicos. Os gémeos monozigóticos correspondem a 30% da população gemelar, dos quais 70% são monocoriónicos. A classificação quanto à corionicidade é a que se reveste de maior interesse clínico uma vez que as gestações gemelares monocoriónicas apresentam risco acrescido de perda fetal e neonatal e de morbilidade perinatal em relação às gravidezes múltiplas com placentação dicoriónica. Esta maior incidência de consequências adversas está diretamente relacionada com as características da placenta monocoriónica, que apresenta, quase invariavelmente, anastomoses vasculares inter-fetais. A angioarquitetura particular da placenta condiciona complicações específicas da gravidez monocoriónica, entre as quais se destacam o síndrome de transfusão feto-fetal, a acardia fetal, a restrição do crescimento intrauterino seletiva, a sequência anemia-policitémia gemelar e a morte intrauterina de um dos fetos, com as respetivas consequências para o gémeo sobrevivente.

Com este trabalho pretendeu-se rever a literatura referente à gravidez múltipla com placentação monocoriónica, com especial enfoque no que diz respeito à epidemiologia, embriologia, características específicas da placenta e às complicações supramencionadas, no que se refere à sua fisiopatologia, diagnóstico e estratégias terapêuticas atualmente utilizadas.

É imperativo o desenvolvimento de mais investigação nesta área, nomeadamente para se conhecerem melhor os mecanismos fisiopatológicos das complicações referidas, para se conseguir maior uniformidade de critérios de diagnóstico e para se estabelecer o tratamento ideal para cada uma das complicações, uma vez que na maioria delas o tratamento de eleição não está ainda estabelecido. É também necessária a realização de mais estudos no sentido de avaliar as sequelas a longo prazo, sobretudo neurológicas, das gravidezes múltiplas MC complicadas submetidas a atitude clínica expectante ou terapêutica ativa, para enriquecer o conhecimento no qual se baseia o aconselhamento aos pais.

II. Abstract

Nowadays, twin pregnancies represent 1.13% of all pregnancies and this incidence is growing. This can be related to advanced mother age (between 35 and 39 years-old), the longstanding use of oral contraceptive pills and the increasing use of assisted reproductive technology.

Twins can be classified by their zygosity, in dizygotic or monozygotic, or by their chorionicity, in dichorionic or monochorionic. Approximately 30% of twins are monozygotic, of which 70% are monochorionic. The classification by the chorionicity is of clinical relevance because monochorionic twin have a significantly increased risk of fetal and neonatal loss and neonatal morbidity when compared to dichorionic twins. This high risk of adverse outcomes is directly related to the monochorionic placental features, which almost invariably involve inter-fetal vascular anastomosis. The particular placental angioarchitecture is responsible for the specific complications of monochorionic pregnancy. These include twin-twin transfusion syndrome, twin reversed arterial perfusion syndrome, selective intra-

uterine growth restriction, twin anemia-polycythemia sequence, single intra-uterine death and the complications arising for the surviving twin.

The aim of this study was to review literature concerning monochorionic multiple pregnancies, with particular focus on epidemiology, embryology, placental specific characteristics and the complications cited above, regarding fisiopathology, diagnosis and therapeutic options currently used.

The need to further develop investigation in this area is imperative, in order to better understand the patophysiological mechanisms of the complications mentioned, to achieve uniform diagnosis criteria and to find the best treatment for each one of the complications seeing that in the majority of situations the first treatment option is still unknown. Further research regarding long-term outcomes, particularly neurologic, for complicated monochorionic twin pregnancies undergoing treatment or managed expectantly is also needed in order to improve parent counseling.

Palavras-chave: gravidez múltipla monocoriónica; anastomoses inter-fetais; STFF; TRAP; RCIUs; TAPS; morte intrauterina.

III. Lista de abreviaturas

AA – arterio-arterial

AU – artéria uterina

AV - arterio-venosa

BC - bicoriónica

DV – ductos venoso

DZ - dizigótica

EPF – estimativa de peso fetal

FDFP - fluxo diastólico final positivo

FDFAI - fluxo diastólico final ausente ou invertido

FDFAII - fluxo diastólico final ausente ou invertido intermitente

LA – líquido amniótico

MC - monocoriónica

MZ – monozigótica

RCIUs – restrição do crescimento intrauterino seletiva

STFF – síndrome de transfusão feto-fetal

TAPS – *twin anemia polycitemia syndrome*

TRAP – *twin reversed arterial perfusion*

VPS-ACM – velocidade do pico sistólico na artéria cerebral média

VV – veno-venosa

IV. Introdução

A incidência da gravidez múltipla está a aumentar, situando-se nos 1,13%, o que parece estar relacionado com o avanço da idade materna, com a utilização prolongada de anticoncepcionais orais e com o recurso crescente a técnicas de procriação medicamente assistida.

Existe diferença significativa na distribuição da gravidez gemelar no mundo. Por exemplo, a Nigéria tem a maior incidência de gravidezes gemelares (5.7%), enquanto nos países orientais a incidência é muito baixa (0.3%). No entanto, a percentagem de gémeos monozigóticos concebidos naturalmente é relativamente constante em todo o mundo (0.3 – 0.4%), sendo que as diferenças encontradas se devem à frequência variável das gestações dizigóticas¹.

Os gémeos podem ser classificados de acordo com a zigotia, em mono (MZ) ou dizigóticos (DZ) ou corionicidade, em mono (MC) ou bicoriónicos (BC), sendo a última a classificação com maior interesse na prática clínica. Os gémeos DZ, que correspondem a cerca de 70% das gestações gemelares, ocorrem quando a mulher liberta dois oócitos maduros no mesmo ciclo, geralmente provenientes um de cada ovário, e ambos são fertilizados. Este fenómeno deve-se, provavelmente, a um aumento na libertação de FSH ou a um aumento da resposta a esta hormona, tendo tendência hereditária e sendo responsável pelos casos familiares de gemelaridade².

Já os gémeos monozigóticos resultam da divisão precoce de um único ovo, cujas causas são ainda desconhecidas. Se essa divisão ocorrer até ao 3º dia após fertilização, os gémeos serão BC. Se, pelo contrário, a divisão se dá mais de 3 dias após a fecundação, altura em que o córion já se começou a diferenciar, os gémeos serão MC, o que acontece em cerca de 70% dos gémeos MZ. Se a divisão do zigoto ocorre 8 dias após a fecundação, altura em que já

aconteceu a diferenciação do âmnio, os gémeos resultantes são MC monoamnióticos. Nos raros casos em que a divisão se dá para além do 13º dia, os gémeos serão siameses uma vez que nessa altura o disco embrionário já começou a diferenciação (Tabela 1) ³.

Tabela 1 – classificação dos gémeos monozigóticos ³

Divisão do embrião	Nº de córiones	Nº de sacos amnióticos	Gémeos MZ(%)
< 4 dias	dicoriónico	diamniótico	30
4-8 dias	monocoriónico	diamniótico	67
8-14 dias	monocoriónico	monoamniótico	2
≥ 14 dias (siameses)	monocoriónico	monoamniótico	< 1

Os gémeos MC têm taxas de mortalidade fetal e neonatal e de morbilidade perinatal desproporcionalmente altas em comparação com os BC. Isto deve-se a uma frequente distribuição assimétrica da placenta e da presença de anastomoses vasculares imprevisíveis entre os dois fetos ⁴. Os gémeos MC estão, portanto, sujeitos a complicações específicas relacionadas com a circulação partilhada, que incluem o síndrome de transfusão feto-fetal (STFF), a morte intrauterina de um dos fetos, a perfusão placentar invertida, a restrição seletiva do crescimento intrauterino e a sequência anemia-policitémia gemelar ^{3,5}.

V. Objetivos

Com este trabalho pretende-se rever a literatura referente à gravidez múltipla com placentação monocoriónica, com especial enfoque no que diz respeito à epidemiologia, embriologia, características específicas da placenta e às complicações supramencionadas, no que se refere à sua fisiopatologia, diagnóstico e estratégias terapêuticas atualmente utilizadas.

VI. Métodos

O método utilizado para a elaboração deste texto consistiu na revisão sistemática da literatura médica sobre o tema durante o período compreendido entre 2004 e 2011, incluindo artigos de língua portuguesa, inglesa e espanhola. A pesquisa fez-se com recurso à base de dados Pubmed, da *U.S. National Library of Medicine*, usando os seguintes termos: *monochorionic* e *pregnancy*. Além disso, as revisões sobre o tema e as listas de referências de todos os artigos considerados relevantes foram também consultadas e revistas.

VII. Placenta monocoriónica

A correta determinação precoce da corionicidade reveste-se de extrema importância uma vez que permite distinguir gravidezes gemelares BC, de baixo risco, de gravidezes múltiplas MC, de alto risco. Essa distinção pode ser feita com exatidão através de avaliação ecográfica no primeiro trimestre ⁶. Na gravidez múltipla BC, os gémeos estão separados por três folhetos: córion entre duas membranas amnióticas, o que ecograficamente se traduz pelo “sinal do lambda”, que corresponde à aposição de dois discos placentares (Figura 1). Pelo contrário, apenas as duas membranas amnióticas separam os gémeos MC biamnióticos. Neste caso, está presente o “sinal do T” (Figura 2). No entanto, no primeiro trimestre, as membranas amnióticas e a parede uterina formam, em vez de um T, um lambda “vazio” (Figura 3) ⁵.



Figura 1 - Determinação ecográfica da corionicidade:

“sinal do lambda” – gravidez bicoriónica ⁶

Figura 2 – determinação ecográfica da corionicidade:

sinal do T - gravidez monocoriónica ⁶



Figura 3 – determinação ecográfica da corionicidade: “sinal do lambda vazio” – gravidez monocoriónica ⁵

A espessura do septo entre as duas cavidades amnióticas, que pode ser medida ecograficamente, também pode ser útil na determinação da corionicidade; sendo de cerca de 1.69 mm na gravidez MC e de 2.35 mm na BC ⁷. No entanto este é um método com grande variabilidade intra e inter-observador, especialmente se realizado no segundo e terceiro trimestres ⁸.

Como é norma na circulação fetal, duas artérias umbilicais levam o sangue desoxigenado do feto para a placenta, onde se estendem ao longo da sua superfície lado a lado com a veia correspondente. A troca de gases ocorre numa rede de capilares sendo o sangue oxigenado devolvido ao feto pela veia através do mesmo percurso – unidade funcional designada cotilédone (Figura 4) ⁹.

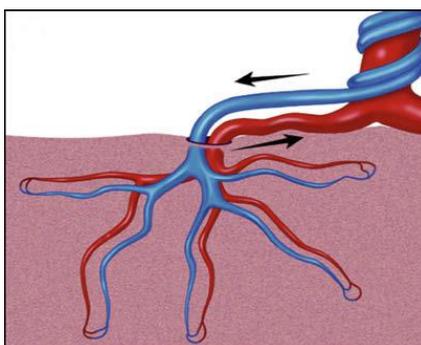


Figura 4 – angioarquitetura normal (cotilédone) ⁹

Estão presentes anastomoses entre as circulações dos dois fetos em virtualmente todas as gravidezes gemelares MC. Neste caso, em vez de a artéria percorrer a superfície da placenta com a veia correspondente, fá-lo desemparelhada, e em vez de se conectar com a veia que transportaria o sangue de volta ao mesmo feto, conecta-se com um vaso desemparelhado pertencente ao outro feto ¹⁰. Estas anastomoses podem ser superficiais, com muito baixa resistência, arterio-arteriais (AA) e veno-venosas (VV), e profundas, com elevada resistência, arterio-venosas (AV) (Figuras 5 e 6). As complicações específicas das

gravidezes MC estão relacionadas com estes diferentes padrões anastomóticos, ou seja, resultam da angioarquitetura específica destes vasos placentares ¹¹.

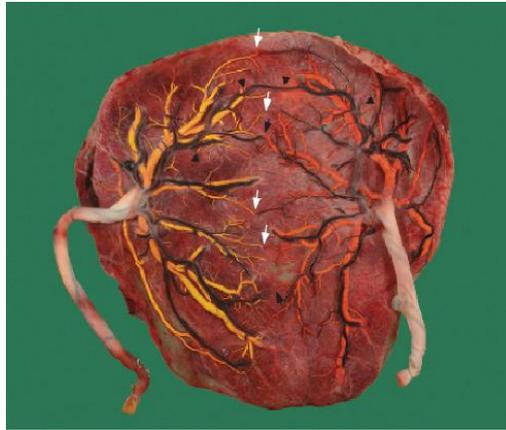


Figura 5 – placenta de uma gravidez múltipla monocoriónica. A cabeça de seta preta indica uma pequena anastomose arterio-arterial e as setas brancas e pretas indicam anastomoses arterio-venosas em ambas as direções ¹¹

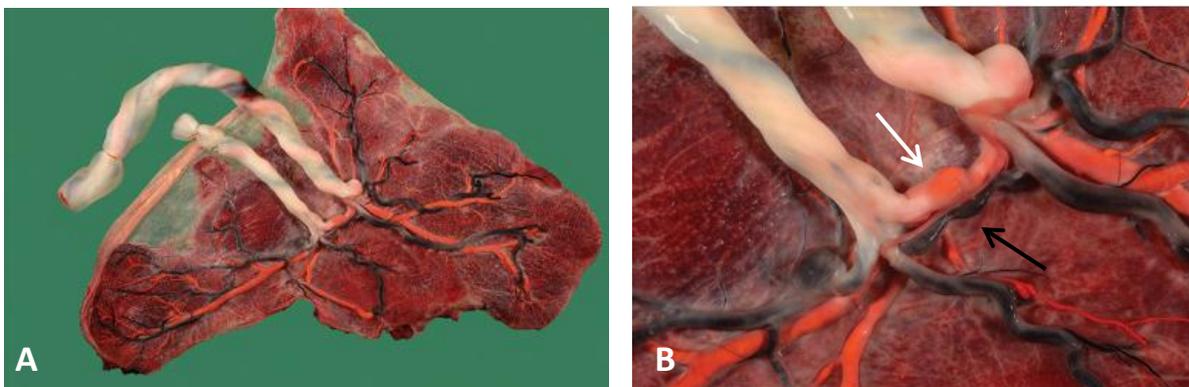


Figura 6 A e B – placenta de uma gravidez múltipla monocoriónica. A inserção dos cordões umbilicais é muito próxima; a seta preta indica uma anastomose arterio-arterial de grande calibre e a seta branca indica uma anastomose veno-venosa ¹¹

VIII. Complicações fetais na gravidez monocoriónica

8.1 Síndrome de transfusão feto-fetal

O síndrome de transfusão feto-fetal (STFF) caracteriza-se pela passagem gradual de sangue de um dos fetos (dador) para o co-gêmeo (recetor) através de conexões vasculares existentes na placenta, já anteriormente referidas. Afeta cerca de 8-10% das gestações MC, apresentando-se geralmente entre as 16 e as 26 semanas^{12,13}. É a principal causa de morte nas gestações MC, correspondendo a 44% da mortalidade nos gémeos MC. Mesmo quando o diagnóstico é precoce e é efetuado o tratamento ideal com recurso a fotocoagulação laser das anastomoses placentares, a taxa de mortalidade é elevada situando-se nos 28%¹³. Quando não tratado, o risco de morte atinge os 90%⁹.

Fisiopatologia

A fisiopatologia do STFF não está ainda completamente esclarecida. Tradicionalmente, é visto como um desequilíbrio nas anastomoses profundas AV unidireccionais, com consequente transfusão sanguínea do feto dador para o feto recetor (Figura 7)¹⁴.

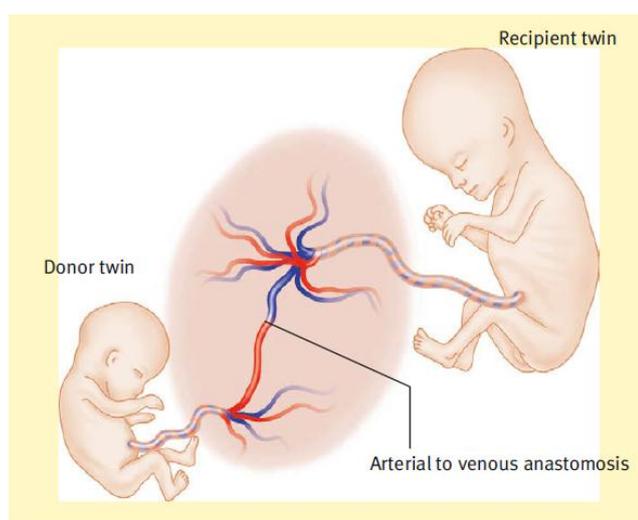


Figura 7 – diagrama esquemático do síndrome de transfusão feto-fetal: transfusão sanguínea do feto dador para o feto recetor através de uma rede de anastomoses arterio-venosa³

No entanto, um estudo recente de *De Paepe et al* demonstrou que essas anastomoses estão presentes em quase todas as placentas monocoriônicas, de gémeos com ou sem STFF (95 e 96%, respetivamente) e que são igualmente numerosas nos dois grupos. Verificaram também que não parece ser necessário haver um desequilíbrio nas anastomoses AV, mas a sua presença pode contribuir para o desenvolvimento e manutenção do síndrome ¹⁵.

Outra característica que parece estar implicada na fisiopatologia da doença é a presença de diferentes padrões de circulação placentar. São de três tipos os possíveis padrões de vascularização placentar, designando-se por disperso, magistral e misto. O padrão disperso é caracterizado por uma fina rede de ramos que partem da inserção do cordão em direção aos vários cotilédones placentares; o padrão magistral tem artérias de tamanho relativamente uniforme que percorrem a superfície placentar quase até ao bordo sem diminuírem de diâmetro; sendo o misto composto pela combinação dos dois padrões anteriores (Figuras 8 e 9). A prevalência dos padrões magistral e misto é maior nos gémeos com STFF do que nos gémeos não afetados (60% versus 44% respetivamente) e é duas vezes superior no feto dador do que no recetor (87% versus 33% respetivamente) ^{15,16}.

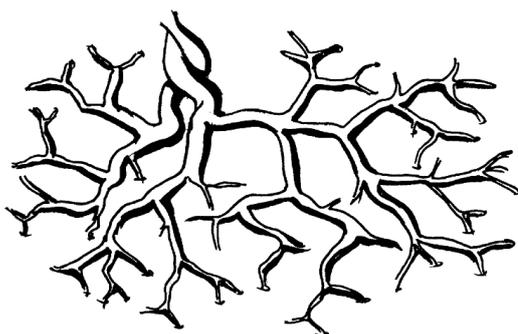


Figura 8 – diagrama representativo do padrão disperso da circulação placentar ¹⁶

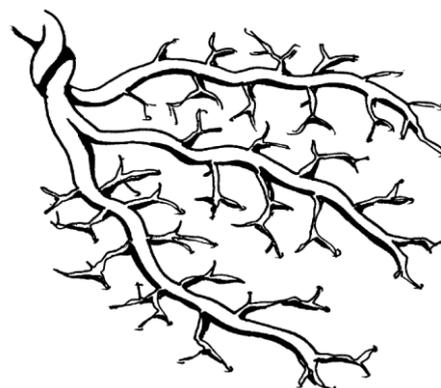


Figura 9 – diagrama representativo do padrão magistral da circulação placentar ¹⁶

Também se tem relacionado a presença de anastomoses arterio-arteriais superficiais bidirecionais com a fisiopatologia do STFF, na medida em que são um potencial canal de redistribuição compensatória^{17,18}. De facto, as anastomoses AA estão presentes em 84% das placentas de gravidezes sem STFF e apenas em 30% das placentas de gravidezes complicadas com STFF, o que sugere um efeito protetor destas anastomoses. Segundo *De Paepe et al*, apesar desta indiscutível diferença de prevalência, deve haver prudência na interpretação desta associação como sendo evidência de uma relação funcional ou mesmo causal¹⁵. É possível que a ausência de anastomoses AA, bem como a tendência para o padrão magistral de distribuição vascular e a baixa prevalência de placentas com números elevados de anastomoses AV, reflita um estado anti-angiogénico geral nas placentas de gravidezes com STFF, como propôs *Kusanovic et al*^{15,19}. Admite-se, portanto, que as anastomoses AA devam ser vistas como marcadores, em vez de determinantes funcionais do STFF¹⁵.

A inserção velamentosa do cordão e a partilha desigual da placenta (definida como diferença de territórios placentares de cada gémeo > 25%) são outras condições que podem estar implicadas na fisiopatologia do STFF. No estudo de *De Paepe et al.*, a inserção velamentosa do cordão foi mais prevalente no grupo de placentas de gravidezes com STFF (33% para 10% no grupo controlo) e a prevalência de partilha desigual da placenta foi de 52% no primeiro grupo em comparação com 25% no grupo de controlo¹⁵. Contrariamente, num estudo de *Lopriore et al.*, não foram detetadas diferenças significativas na prevalência de inserção velamentosa do cordão nem na de partilha desigual de placenta nos grupos com e sem STFF, o que sugere que os fatores anteriormente mencionados não são críticos para o desenvolvimento do STFF. A razão da discrepância nos resultados destes dois estudos permanece indeterminada²⁰.

O desequilíbrio na partilha do volume sanguíneo resulta num feto recetor hiperperfundido com excesso de volume, que conduz a poliúria e polihidrâmnios, podendo

progredir para insuficiência cardíaca congestiva, hidrúpsia e morte. O feto dador (hipoperfundido) apresenta perfusão renal diminuída, oligoâmnios e restrição no crescimento, estando também em risco de insuficiência cardíaca de alto débito e morte (Figura 10)³.



Figura 10 – A: imagem ecográfica do hidrâmnios no feto recetor num caso de síndrome de transfusão feto-fetal; B: imagem ecográfica do oligoâmnios no feto dador⁵

Diagnóstico

Por vezes o diagnóstico pode decorrer de sintomas clínicos relacionados com o polihidrâmnios, como o aumento exagerado distensão uterina, contractilidade uterina ou dispneia materna, mas geralmente é feito durante a vigilância ecográfica de rotina, em grávidas assintomáticas. O diagnóstico é simples na maioria dos casos, baseando-se na presença de critérios ecográficos bem estabelecidos²¹. Esses critérios baseiam-se na presença de polihidrâmnios no feto recetor e de oligoâmnios no feto dador. Nos Estados Unidos da América, polihidrâmnios é definido quando a maior bolsa vertical de líquido amniótico (LA) do feto recetor é superior a 8cm durante toda a gravidez²². A maioria dos centros europeus utiliza o limite de 8cm até às 20 semanas e de 10 cm daí em diante²³. Ambos os continentes definem oligoâmnios quando a maior bolsa de LA do feto dador é inferior a 2 cm^{22,23}.

O estadiamento do STFF é feito habitualmente com base nos critérios de *Quintero et al.* (Tabela 2)²²:

Tabela 2- estadiamento do síndrome de transfusão feto-fetal de *Quintero et al.*²²

Estadio	Alterações à ecografia e na fluxometria Doppler
Estadio I	Maior bolsa vertical do feto recetor é superior a 8 cm e a do feto dador é inferior a 2cm (critérios presentes, por definição, em todos os estágios); a bexiga do feto dador é visível e os estudos Doppler são normais.
Estadio II	A bexiga do dador não é visível durante a extensão do exame (geralmente 1 hora); os estudos Doppler são normais
Estadio III	Estudos Doppler anormais em qualquer dos gémeos: fluxo telediastólico ausente ou invertido na artéria umbilical, fluxo invertido no ductus venoso ou padrão pulsátil na veia umbilical.
Estadio IV	Presença de derrame pleural, derrame pericárdico, ascite ou hidrósia em qualquer dos fetos.
Estadio V	Morte de um feto.

A severidade do STFF depende de diversos fatores, com carácter prognóstico, sendo o mais importante o estudo Doppler nos dois fetos. A taxa de sobrevivência perinatal depois do tratamento com laser é maior quando o STFF se encontra nos estadios I e II do que nos estadios III e IV²³. Logo, deve ser feita vigilância rigorosa de modo a que o diagnóstico e o tratamento sejam feitos atempadamente, ou seja, antes de se desenvolverem complicações graves, nomeadamente parto pré-termo causado pelo polihidrâmnios, hidrósia secundária a insuficiência a cardíaca ou morte fetal²⁴.

Vários estudos se debruçaram na identificação de marcadores ecográficos que pudessem prever precocemente o desenvolvimento do STFF. A observação de tais fatores preditivos de STFF poderia levar a uma vigilância mais apertada no sentido de uma deteção precoce do STFF. No entanto, os estudos realizados nesta área mostram resultados contraditórios. *Sebire et al.*^{25,26}, apurou que fetos com aumento da espessura da translucência da nuca no primeiro trimestre e a existência de uma prega na membrana inter-fetal no

segundo trimestre têm risco elevado de desenvolver STFF. Já no estudo de *Sueters et al.*²⁴, estes parâmetros não tiveram valor preditivo, mas foi encontrada uma relação entre a presença de polihidrâmnios isolado num dos fetos e o desenvolvimento do STFF. Como já foi dito, a inserção velamentosa do cordão foi considerada fator preditivo no estudo de *De Paepe et al.*¹⁵, mas não no estudo de *Lopriore et al.*²⁰. Estudos mais abrangentes serão necessários para sustentar a validade das associações propostas.

Segundo *Sueters et al.*, um programa de avaliação ecográfica bissemanal será suficiente para detetar atempadamente casos de STFF desde que associada à monitorização dos sintomas maternos, nomeadamente sensação de rápido aumento do volume abdominal ou contrações prematuras. Neste caso, deve ser feita uma avaliação ecográfica dentro de 24 horas²⁴.

A avaliação ecográfica deve abranger não só os parâmetros descritos para o estadiamento de *Quintero et al.*, mas também o comprimento do colo do útero e ecocardiografia fetal, para avaliar a função cardíaca do feto recetor, apesar de não ter impacto na estratégia de tratamento e no aconselhamento²¹.

Além de estar associado a um aumento da mortalidade, o STFF condiciona também um aumento da morbidade, nomeadamente no desenvolvimento psicomotor. Isso ocorre também no caso de morte intrauterina de um dos fetos, como será referido mais à frente, e está relacionado com a isquémia cerebral resultante do desequilíbrio hemodinâmico na presença de anastomoses placentares^{27,28}. É, pois, sugerido fazer por rotina um exame ecográfico transfontanelar após o nascimento e acompanhar o desenvolvimento neurológico em todos os gémeos monocoriónicos^{28,29}.

Tratamento

As opções terapêuticas para este síndrome dividem-se em específicas e não específicas. As não específicas incluem atitude expectante (vigilância clínica e ecográfica), a septostomia e a amniorredução. O único tratamento específico é a fotocoagulação laser seletiva dos vasos placentares, uma vez que é dirigido às anastomoses placentares, que estão na base da patogénese deste síndrome. Dependendo da idade gestacional aquando do diagnóstico e do estado fetal, também podem ser consideradas a coagulação do cordão umbilical ou o parto pré-termo, quando apropriado ²¹.

Septostomia

A septostomia consiste na utilização de uma agulha para criar uma comunicação entre as duas cavidades amnióticas de modo a que o líquido amniótico possa fluir livremente entre elas e assim aliviar a pressão no saco com hidrâmnios. Esta técnica tem o risco de condicionar uma gestação pseudo-monoamniótica iatrogénica, com as respetivas complicações graves, como acidentes do cordão umbilical, além de que por vezes tem que ser repetida. Por tudo isto, a septostomia tem sido abandonada pela maioria das equipas ²¹.

Amniorredução

A amniorredução foi considerada, durante muito tempo, como o tratamento de referência do STFF. O objetivo é reduzir a pressão intrauterina através da drenagem seriada do excesso de fluido do saco hidrâmnico, prolongando, assim, a gestação ²¹. É uma terapia paliativa, uma vez que apesar de melhorar um sintoma do STFF – hidrâmnios, não trata o mecanismo subjacente ao síndrome ³⁰. Por conseguinte, é geralmente necessário repetir o procedimento múltiplas vezes até que a gravidez atinja uma idade gestacional aceitável para se proceder ao parto eletivo. Apesar da simplicidade aparente, este procedimento tem elevada

taxa de complicações, como rotura prematura de membranas pré-termo, descolamento prematuro da placenta e corioamniotite ²¹. A taxa de sobrevivência de pelo menos um gémeo varia entre 51 e 71% ^{23,31-34}. Além disso, como as anastomoses inter-fetais responsáveis continuam patentes, o stress fisiológico causado pelo síndrome pode persistir, o que se traduz na elevada prevalência de morbilidade do foro neurológico entre os sobreviventes - entre 7.1 e 26% ^{23,31,32,34-36}.

Fotocoagulação laser seletiva dos vasos comunicantes

A terapia laser atua diretamente na causa patogénica primária do STFF. Ao interromper as anastomoses coriônicas entre as circulações dos dois fetos, impede o desequilíbrio hemodinâmico que define o síndrome ³⁷. Neste procedimento, efetuado sob anestesia local ou regional, são utilizados endoscópios de até 3.3mm de diâmetro, que permitem visualizar diretamente os vasos na superfície da placenta. Uma vez feito o mapeamento das anastomoses, estes vasos são fotocoagulados recorrendo a fibras de quartzo, que são inseridas na cavidade amniótica através do canal do endoscópio ³⁰ (Figura 11). Nas primeiras tentativas, todos os vasos que cruzavam as membranas inter-fetais eram fotocoagulados, sendo atingidos alguns vasos importantes que não ligavam os sistemas circulatórios dos fetos e que, portanto, não estavam implicados no síndrome. Para fazer face a este problema, *Quintero et al.* desenvolveu a técnica da fotocoagulação laser seletiva dos vasos comunicantes. Esta técnica identifica seletivamente as anastomoses, que podem não ter qualquer relação com a localização das membranas inter-fetais ³⁷.

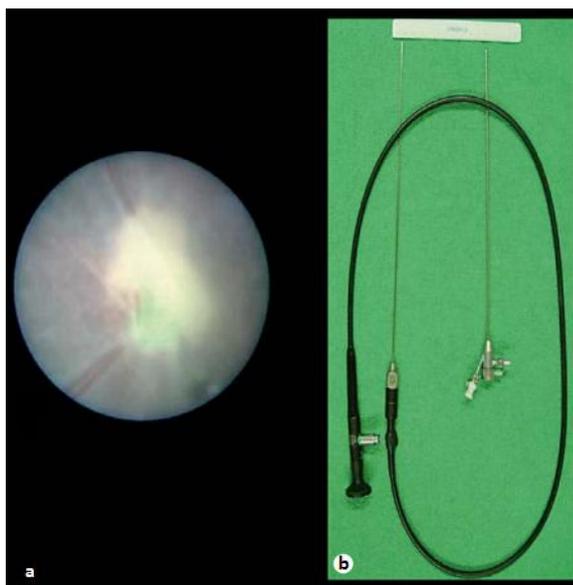


Figura 11 – A: imagem fetoscópica da coagulação laser de uma anastomose AV; B: Fetoscópio ⁵

A taxa de sobrevivência de pelo menos um feto varia, nos diferentes estudos, entre 71 e 88% ^{23,31,32,38-42}, variando a taxa de morbilidade entre 4.2 e 17% ^{23,31,32,39,43,44}. Apesar de vários estudos retrospectivos terem demonstrado melhores resultados quando se utiliza a terapia laser em comparação com a amniorredução, apenas um ensaio randomizado completo comparou as duas estratégias entre as 16 e as 26 semanas, mostrando a superioridade geral do tratamento com laser. A taxa de sobrevivência de pelo menos um gémeo foi de 51% no grupo submetido a amniorredução e de 76% no grupo tratado com laser. Houve uma diferença de 4 semanas na duração da gravidez (29 semanas no primeiro grupo versus 33 semanas no segundo). O grupo tratado com amniocentese mostrou maior taxa de leucomalácia quística periventricular – 14% que o grupo tratado com laser – 9% ²³.

Uma técnica laser de terceira geração foi descrita por *Quintero et al.*. Consiste em fotocoagular primeiro as anastomoses do dador para o recetor e só depois as restantes comunicações. A execução da ablação laser desta forma sequencial previne que ocorra uma transfusão de sangue do feto dador para o recetor durante o procedimento. Apesar da taxa de

sobrevivência de pelo menos um gêmeo ter sido semelhante à obtida na técnica não sequencial (90.5% versus 87.5%), a taxa de sobrevivência de ambos os gêmeos foi superior (73.7 versus 57.1%)⁴².

Apesar da melhoria geral do prognóstico, os fetos tratados com laser ainda têm risco de complicações até ao parto e devem ser monitorizados semanalmente para detetar uma eventual falha cirúrgica. Esta é definida pela presença sintomática de anastomoses após a intervenção, originando dois possíveis quadros: recorrência do STFF ou anemia fetal. A anemia pós-operatória pode resultar de dois mecanismos²¹.

Pode ocorrer sequência anemia-policitémia gemelar (TAPS, do inglês *Twin Anemia Polycythemia Sequence*), uma transfusão paradoxal entre os dois gêmeos como consequência de pequenas anastomoses persistentes com fluxo unidirecional, geralmente do ex-recetor para o ex-dador²¹. Ocorre em cerca de 13% dos casos depois do tratamento com laser⁴⁵. Este tema será discutido adiante neste trabalho.

O segundo mecanismo possível é a morte de um dos fetos na sequência do procedimento, com uma subsequente hemorragia do feto sobrevivente para o feto morto²¹.

O risco de anemia fetal depois do tratamento com laser pode ser avaliado recorrendo à medição com Doppler da velocidade do pico sistólico na artéria cerebral média (VPS-ACM), um método fiável, não invasivo e fácil de realizar. Um valor superior a 1.5MoM define anemia e um valor inferior a 0.8MoM está relacionado com policitémia⁴⁶. Uma análise ao sangue fetal pode confirmar o diagnóstico e podem ser administradas transfusões de glóbulos vermelhos ao feto com anemia²¹.

Nos casos complicados com TAPS, por vezes são necessárias múltiplas transfusões uma vez que as anastomoses continuam presentes. Em alguns casos, pode ser repetida a

ablação laser, desde que o cirurgião consiga identificar a anastomose responsável. Noutros casos, a oclusão do cordão é a única opção ²¹.

O diagnóstico da recorrência do STFF baseia-se nos mesmos critérios descritos anteriormente, mas geralmente a primeira manifestação é a anúria no feto dador, precedendo o oligoâmnios no feto recetor ²¹. Dependendo das condições técnicas e das dificuldades cirúrgicas previstas, e da idade gestacional, as opções terapêuticas incluem a repetição da ablação com laser, amniorredução ou oclusão do cordão, com uma taxa de sobrevivência de de 43% ⁴⁶.

Outra possível complicação da fotocoagulação laser seletiva dos vasos comunicantes é o surgimento de lesões neurológicas, como já foi referido. Num estudo de *Quarello et al.*, desenvolveram-se anomalias cerebrais na sequência da terapia laser em 5.4% dos casos. No entanto, o risco de neuromorbilidade é maior quando se utiliza a amniorredução (13.63%) ou uma atitude expectante (21.4%) ⁴⁷.

O tratamento ideal para o STFF no estágio I de Quintero continua controverso, uma vez que não há muitos resultados publicados que comprovem a superioridade da terapia laser neste grupo. Num estudo retrospectivo com 46 casos no Estadio I de Quintero, mais de dois terços mantiveram-se estáveis ou regrediram. Por conseguinte, deveriam ser feitos estudos no sentido de identificar os fatores preditivos de progressão para estádios mais avançados, uma vez que numa elevada percentagem de casos no Estadio I são desnecessárias terapêuticas agressivas, que acarretam riscos significativos ⁴⁸.

Apesar de a maioria dos casos ser diagnosticada por volta das 20-21 semanas, o STFF pode ocorrer mais tarde na gravidez, implicando que deve ser mantida a vigilância apertada

ao longo de toda a gestação. Geralmente é estabelecido um limite superior para a realização de terapia com laser – 26 semanas de gestação, devido aos riscos iatrogénicos e às dificuldades técnicas, nomeadamente a difícil visualização da totalidade da superfície da placenta e o tamanho dos vasos ²¹. Um pequeno estudo retrospectivo com 21 casos, comparando a amniorredução e a terapia com laser depois das 26 semanas, obteve uma taxa de sobrevivência de 100% com idade gestacional ao nascimento semelhante em ambos os grupos, mas com uma menor mortalidade neonatal (0 vs 14%) e menor morbidade neurológica no grupo tratado com laser (15 versus 23%) ⁴⁹. Por consequência, deve ser cuidadosamente avaliada a exequibilidade técnica antes de se optar pela cirurgia, no entanto, na maioria dos casos a estratégia mais sensata será o parto eletivo depois de se proceder a amniorredução e a administração de corticoesteróides para acelerar a maturação pulmonar ²¹.

8.2 Morte intrauterina de um gémeo

Espontânea

A morte intrauterina de um gémeo MC pode comprometer o bem-estar e a vida do gémeo sobrevivente. Pode ocorrer espontaneamente, durante terapia expectante ou ser consequente a um procedimento invasivo ⁹. No momento da morte do feto, geralmente ocorre uma diminuição súbita da pressão sanguínea, o que conduz a uma transfusão massiva do feto sobrevivente para o feto morto através das anastomoses placentares inter-fetais, com resultante hipotensão e isquémia, condicionando hipoperfusão cerebral e lesões nos tecidos ⁵⁰. O risco de morte do feto sobrevivente varia entre os 12-25% e o risco de lesões neurológicas varia entre 18-38%, consoante os autores ^{27,51,52}. Quando a morte fetal ocorre precocemente na gravidez, condiciona frequentemente a morte do co-gémeo, todavia, é

menos provável a ocorrência de lesões neurológicas do que quando a morte fetal se dá mais tarde. Antes das 28 semanas, as lesões resultantes são tipicamente a encefalomalácia multiquística e hemorragia da matriz germinativa ou do parênquima; depois deste período, o córtex cerebral é também atingido ⁴⁷.

Como o principal mecanismo de morte ou lesão no gêmeo sobrevivente é a hipotensão causada pela hemorragia imediata ou pouco depois da morte do seu co-gêmeo, o parto eletivo não é uma medida eficaz para prevenir danos no gêmeo sobrevivente ⁵³. Em vez disso, sempre que ocorra morte de um feto numa gravidez MC, o gêmeo sobrevivente deve ser avaliado, particularmente no que se refere a lesões neurológicas. Para este efeito, tem sido utilizada a avaliação ecográfica pré-natal no sentido de se pesquisar sinais de isquemia ou outros achados patológicos. Infelizmente, muitas destas lesões não são visíveis na ecografia porque apesar de ser um bom utensílio para diagnóstico de hemorragia e ventriculomegalia, não é tão eficaz na deteção de lesões isquémicas da substância branca. Consequentemente, recorre-se à ressonância magnética, como método complementar, mais sensível no diagnóstico destas lesões isquémicas ^{9,54}. Assim, a ecografia permite detetar sequelas grosseiras de hipóxia-isquémia cerebral, enquanto a ressonância magnética ajuda a definir patologia cerebral focal e adiciona informação que pode ser útil no prognóstico ^{55,56}. O período de latência entre a morte fetal e o desenvolvimento de achados ecográficos anormais no gêmeo sobrevivente não está bem definido. Podem ser encontradas anomalias depois de 1-2 semanas, que estão estabelecidas após 4 semanas ^{55,57}. Com a ressonância magnética, as lesões podem ser detetadas mais cedo, recomendando-se proceder à sua realização duas semanas após a morte intrauterina de um dos gêmeos ⁵⁸. No caso de serem detetadas lesões neurológicas no gêmeo sobrevivente, pode ser dada aos pais a opção de terminar a gravidez. Se o diagnóstico de morte intrauterina for feito até 48h após o evento, pode ser feita uma tentativa de repor o volume circulatório do gêmeo sobrevivente através de uma transfusão

intrauterina imediata. Contudo, o sucesso da intervenção não está ainda estabelecido, estando atualmente sob investigação em centros especializados ³.

Feticídio seletivo

A melhor intervenção possível nestes casos é a prevenção, que consiste na identificação de fetos em situação de morte iminente e preceder ao feticídio seletivo por oclusão do cordão umbilical, interrompendo assim o fluxo de sangue para este feto, ao mesmo tempo que se impede a hemorragia massiva do feto saudável durante a morte intrauterina do seu gêmeo ^{3,59}. As indicações mais frequentes para o feticídio seletivo são a acardia fetal, o STFF grave, anomalias severas num dos fetos ou discordância de crescimento severa. O método de feticídio habitualmente usado nas gravidezes multicoriônicas, que consiste na injeção intravascular fetal de cloreto de potássio, é inadequado uma vez que esta substância pode embolizar também o feto saudável, e este pode sofrer hemorragia feto-fetal uma vez que as anastomoses interfetais continuam presentes ⁶⁰. Assim, as técnicas utilizadas são a coagulação bipolar do cordão, a ablação por radiofrequência, a oclusão do cordão por laqueação ou por fotocoagulação dos vasos umbilicais, e a coagulação laser das anastomoses placentares ⁵⁹. A complicação mais frequente comum a todas estas técnicas é a rotura prematura de membranas pré-termo com subsequente parto pré-termo ⁶¹. Estão associadas globalmente a uma sobrevivência do co-gêmeo de 79%, que não parece ser influenciada pela indicação do procedimento, com lesões neurológicas em cerca de 7% dos sobreviventes. Há maior probabilidade de sobrevivência quando o procedimento é realizado depois das 18 semanas ⁵⁹.

Coagulação bipolar do cordão umbilical

Para realização da coagulação bipolar do cordão umbilical é introduzido um trocar de 3.3mm e através do qual passam pinças bipolares de 3 mm sob visualização ecográfica. Procede-se à oclusão vascular o mais próximo possível da inserção abdominal do cordão, com uma potência de 40-60W durante 30-60s⁶¹. A interrupção do fluxo no cordão é confirmada por Doppler não devendo, no entanto, o procedimento ser dado por terminado quando o fluxo para, uma vez que pode resultar apenas de um espasmo. A coagulação do cordão deve durar pelo menos o tempo necessário para obliterar completamente o cordão, o que habitualmente ocorre depois de interrompido o fluxo e da paragem cardíaca. Os operadores podem orientar-se pelas alterações na ecogenicidade para concluir que o procedimento está completo⁶² (Figura 12).

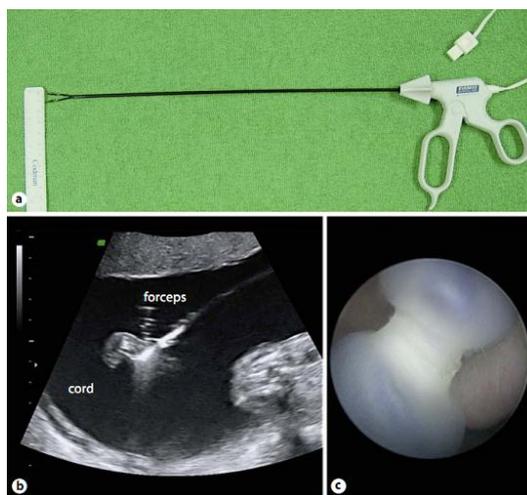


Figura 12 – **A:** pinças bipolares descartáveis; **B:** imagem ecográfica de coagulação bipolar do cordão com bolhas de fumo, indicativas de coagulação eficiente; **C:** controlo fetoscópico: o segmento foi completamente coagulado⁵.

A taxa de sobrevivência do gêmeo saudável varia entre 74 e 88% e a taxa de rotura prematura de membranas pré-termo entre 21 e 38%^{59,62}. Num estudo de *Roby et al.*, a mortalidade do feto saudável depois da coagulação do cordão foi de 41% entre as 16 e as 17

semanas e de apenas 3% depois das 18 semanas. Estes autores sugerem que a coagulação bipolar do cordão seja adiada, sempre que possível, até às 18 semanas ⁶².

Uma vez que a coagulação bipolar do cordão pode ser limitada pelo tamanho do cordão umbilical e pode complicar-se com hemorragia do cordão ⁶³, alguns autores propuseram a laqueação do cordão com a sua secção quando o cordão é acessível, ou fotocoagulação do cordão quando este não está acessível para laqueação ⁶⁴. No entanto, estas técnicas mostram menores taxas de sobrevivência que a coagulação bipolar do cordão: 70% para a laqueação do cordão ⁵⁹ e 72-74% para a coagulação laser ^{59,60}.

Fotocoagulação laser do cordão umbilical

A coagulação bipolar do cordão parece ser uma técnica mais fiável, no entanto a terapia com laser tem indicações específicas. Pode ser realizada através de uma agulha de duplo lúmen de 1.2mm, o que pode trazer vantagem numa idade gestacional precoce, em comparação com a coagulação bipolar, que é feita através de uma cânula de 3.3mm. Além disso, para a coagulação do cordão umbilical do feto dador no STFF, quando a única entrada possível é através do saco amniótico do recetor, o laser pode, muitas vezes, coagular o cordão através da membrana inter-fetal, enquanto na coagulação bipolar é geralmente necessário proceder a uma septostomia ⁶⁰.

Ablação por radiofrequência

A ablação por radiofrequência surge como alternativa às técnicas referidas, e permite a coagulação do cordão ao induzir alterações na temperatura através de uma corrente alternante de alta frequência. A técnica utiliza uma agulha de 17 gauge, aproximadamente um terço do diâmetro do trocar de 3.3mm utilizado na coagulação bipolar, o que pode trazer vantagens, ao diminuir a incidência de rotura prematura de membranas pré-termo ⁶⁵. Esta agulha, com três

extremidades, é inserida com auxílio ecográfico no abdómen fetal junto à inserção do cordão umbilical. Depois de confirmada a localização, são aplicados 40W de energia por um gerador, que permite alterações na corrente alternante a elevadas frequências (200-1200 kHz) entre as extremidades da agulha. Enquanto a corrente elétrica alterna em várias direções entre as extremidades da agulha, os iões agitam-se na tentativa de se alinharem com o campo elétrico, produzindo calor pela fricção. Quando a temperatura média das três extremidades é de 100°C, o que demora geralmente 2-3 min, a energia de radiofrequência continua por mais 3 minutos. Estas altas temperaturas conseguidas, causam coagulação dos tecidos e necrose^{65,66} (Figura 13).



Figura 13 – A: agulha utilizada na ablação por radiofrequência; B: extremidades da agulha

A taxa de sobrevivência do feto saudável varia entre os 66 e os 92% e a taxa de rotura prematura de membranas pré-termo entre os 5 e os 22%^{59,61,65-67}. A grande vantagem desta técnica em comparação com a coagulação bipolar do cordão é o facto de poder ser executada facilmente e com segurança numa idade gestacional precoce (antes das 16 semanas). Em alguns casos seleccionados, apesar de ser um desafio técnico, pode ser efetuada no início do terceiro trimestre⁶⁶. As principais desvantagens da ablação por radiofrequência prendem-se com o elevado custo e com o tamanho da agulha. Além de a agulha utilizada ser mais cara que os pinças bipolares, é necessário um gerador especializado, enquanto na coagulação

bipolar é usado um equipamento de cauterização existente na maioria das instituições ⁶¹. A agulha usada convencionalmente tem apenas 12 cm de comprimento, o que pode impedir a utilização desta técnica quando o feto alvo está colocado por trás do outro gémeo, quando a mãe tem obesidade marcada ou em idades gestacionais avançadas ⁶⁶.

Apesar de se verificarem taxas de sobrevivência mais elevadas quando utilizadas a coagulação bipolar do cordão e a ablação por radiofrequência, não existem atualmente dados suficientes que permitam uma conclusão objetiva sobre o melhor método de feticídio seletivo em gravidezes monocoriónicas complicadas ⁵⁹.

8.3 TRAP ou acardia fetal

Também designada por “reversão da perfusão arterial dos gémeos” (*twin reversed arterial perfusion* - TRAP) é uma rara complicação das gravidezes múltiplas MC. Ocorrendo em cerca de 1% das gestações MC (1/35000 nascimentos) ⁶⁸.

Fisiopatologia

Quando há uma falha na circulação sanguínea de um gémeo MC, geralmente entre as 8 e as 12 semanas de gestação ²¹, este ainda pode ser parcialmente perfundido pelo gémeo sobrevivente saudável (feto dador), se existirem anastomoses AA ou VV na placenta partilhada ^{3,30}. Esta massa embrionária perfundida, que é geralmente anormal ²¹, é chamada de feto acárdico, apesar de poder ter um coração rudimentar ³⁰.

Geralmente, o sangue oxigenado originado na placenta entra no feto através da veia umbilical, a maior parte do qual é depois desviado pelo ductus venoso para a aurícula direita indo oxigenar preferencialmente as estruturas fetais superiores: o cérebro e o coração. Neste

síndrome, o gêmeo acárdico é perfundido de forma inversa, através da artéria umbilical, com sangue desoxigenado proveniente do gêmeo dador. Paralelamente, as estruturas fetais inferiores são perfundidas primeiro levando ao seu maior desenvolvimento em detrimento das estruturas superiores (Figura 14)³. Esta condição é responsável por um espectro de anomalias invariavelmente letais, que incluem acardia, anencefalia, defeitos no desenvolvimento da metade superior do corpo (dos membros e outros órgãos), malformações diversas e um excesso relativo de tecido conjuntivo edematoso⁶⁴ (Figura 15).

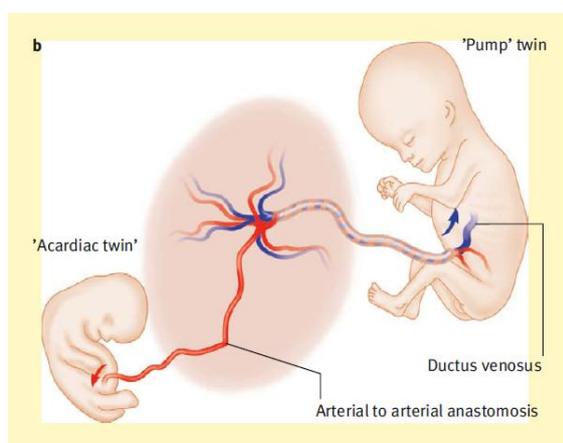


Figura 14 – diagrama esquemático da acardia fetal; o gêmeo acárdico é perfundido de forma inversa, através de anastomoses inter-fetais³



Figura 15 – parto seletivo do feto acárdico⁹

O crescimento do feto acárdico ameaça a sobrevivência do gêmeo normal por aumentar o risco de insuficiência cardíaca congestiva, morte fetal intrauterina, hidrâmnios, rotura prematura de membranas pré-termo, parto pré-termo e conseqüentemente prematuridade. O risco de morte para o feto dador é de cerca de 35-55%⁷⁰⁻⁷³. Com tratamento cirúrgico, as taxas de sobrevivência são consideravelmente mais altas: 74-92%^{59-61,67}.

Diagnóstico

O diagnóstico pré-natal de TRAP deve ser suspeitado quando um feto com malformações muito graves é identificado ecograficamente no decurso da vigilância de uma gravidez gemelar MC⁶⁹. As características ecográficas que apontam para este diagnóstico são a discordância biométrica entre os gémeos, a ausência de pulsação cardíaca identificável num dos fetos, má definição do polo cefálico, tronco e extremidades superiores, extremidades inferiores deformadas, edema subcutâneo marcado e difuso e áreas quísticas anormais na parte superior do corpo do gémeo afetado⁷⁰.

Tratamento

Alguns autores sugerem um tratamento expectante desta situação uma vez que o fluxo do gémeo saudável para o feto acárdico pode cessar espontaneamente, desde que não estejam presentes sinais de mau prognóstico⁷⁴. Os fatores de mau prognóstico incluem hidrâmnios ou hidrósia no gémeo sobrevivente, fluxometria Doppler com alterações marcadas e um grande gémeo acárdico (correspondente a mais de 50% do gémeo sobrevivente)⁶⁴. Outros autores consideram que a melhor atitude é a cirurgia profilática em todos os casos de transfusão placentar invertida. Ainda não existem dados disponíveis para definir a estratégia terapêutica mais adequada nem a idade gestacional em que deve ser realizada²¹.

O tratamento cirúrgico consiste na interrupção da vascularização do feto acárdico, através das técnicas de feticídio seletivo que foram referidas no capítulo anterior. A coagulação bipolar do cordão é uma técnica fiável, com taxa de sobrevivência do feto normal que varia entre 7-88%⁶⁰⁻⁶². Recentemente alguns autores sugeriram ser superior a técnica de ablação intra-fetal por radiofrequência quando comparada com a coagulação extra-fetal⁷⁵⁻⁷⁷. O seu principal argumento não diz respeito à taxa de sobrevivência, já que esta é semelhante

em ambas as técnicas, mas sim à taxa de prematuridade associada a ablação por radiofrequência (23%), que é significativamente menor que a taxa de prematuridade associada às outras técnicas (58%)⁷⁷. Todavia, não há ainda consenso sobre a técnica de referência e a escolha depende das características específicas do cordão e das anastomoses vasculares. Por exemplo, *Chmait & Quintero* preferem a laqueação com sutura se o cordão estiver acessível, uma vez que resulta na cessação imediata do fluxo sanguíneo na artéria e na veia. Utilizam a fotocoagulação laser do cordão ou laser das comunicações vasculares se o cordão não está acessível para laqueação³⁰. Segundo *Chaloui et al.*, deve ser feita a coagulação bipolar do cordão eletivamente antes da viabilidade e antes de estarem presentes sinais de compromisso ou de descompensação do gêmeo normal. Apesar de esta técnica poder ser efetuada desde as 16 semanas, estes autores preconizam as 18 semanas como limite inferior (a menos que a progressão da doença obrigue a uma atuação mais precoce), altura em que o trauma provocado ao útero e às membranas é menor²¹.

8.4 Restrição do crescimento intrauterino de um dos gêmeos (RCIU seletiva)

A restrição do crescimento intrauterino seletiva (RCIUs) em gravidezes MC é definida por uma estimativa do peso fetal (EPF) de um dos fetos inferior ao percentil 10 para a idade gestacional. Geralmente está também presente uma discordância de EPF superior a 25% entre os dois gêmeos⁷⁸. Apesar de terem sido usados vários critérios diagnósticos na literatura, incluindo a EPF⁷⁹ e a discordância de peso fetal⁷⁹⁻⁸², a definição descrita acima é amplamente aceite e é a mais simples para objetivos práticos ou de investigação⁷⁸. A prevalência de RCIUs é de cerca de 11-13% entre as gravidezes múltiplas MC^{80,83}, sendo semelhante nas gravidezes múltiplas BC⁸⁰. A par com o STFF, a RCIUs é um fator que

contribui para a elevada taxa de mortalidade e morbidade das gravidezes múltiplas monocoriônicas biamnióticas^{79,84}.

Fisiopatologia

O fator considerado mais importante na fisiopatologia desta condição é a distribuição desigual da placenta^{17,85-87} (Figura 16). A inserção velamentosa do cordão umbilical também acompanha muitas vezes esta condição^{87,88} mas desconhece-se se é uma causa ou a consequência de uma distribuição extremamente assimétrica dos territórios placentares⁷⁸. E, sendo uma causa, é desconhecido o mecanismo pelo qual influencia o crescimento intrauterino⁸⁷.

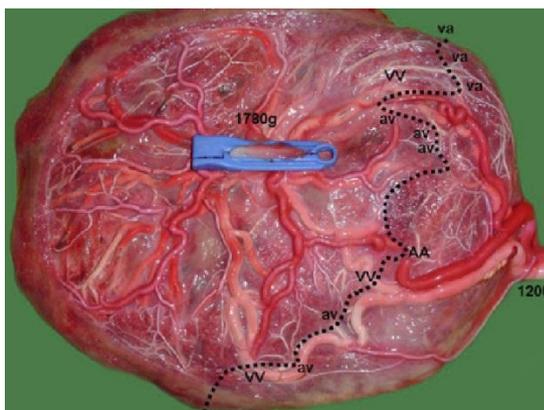


Figura 16 – placenta de uma gravidez múltipla monocoriônica com restrição do crescimento intrauterino seletiva; o ponteadado representa a divisão entre os dois territórios placentares; estão presentes anastomoses arterio-arteriais, veno-venosas e arterio-venosas; o peso ao nascimento (às 32 semanas de gestação) foi de 1780g para o feto maior e 1200g para o feto menor⁸³

Na gravidez unifetal, uma redução da massa placentar tem relação direta com a restrição do crescimento intrauterino; essa relação não é assim tão linear quando se trata de gravidez múltipla MC⁸⁹. Segundo um estudo de *Lewi et al.*, quanto maior é a discordância na partilha de placenta, maior será o calibre das anastomoses AA, maior a rede de transfusão entre as anastomoses AV e maior será o diâmetro do total das anastomoses. Assume-se que

essa maior troca de sangue entre os gêmeos MC com partilha desigual da placenta reduz o impacto da discordância dos seus territórios placentares, reduzindo a discordância de peso. Isto porque na parte mais pequena da placenta, não há tanto oxigénio nem nutrientes disponíveis como na parte maior. Assim, a troca de sangue entre os dois fetos permite aumentar a chegada de oxigénio e nutrientes ao feto com a porção mais pequena da placenta. Desconhece-se o mecanismo que determina a presença de maior quantidade de anastomoses quando a partilha da placenta é desigual, podendo resultar de uma maior estimulação da formação dessas anastomoses durante a embriogénese, quando os territórios placentares não são idênticos⁸⁶. Em alternativa, a formação de anastomoses pode ser um processo aleatório e, devido a uma seleção natural, apenas sobrevivem os fetos cuja placenta desigualmente partilhada tem este tipo de distribuição vascular⁹⁰.

Porém, num recente estudo de *De Paepe et al*, não foi verificada qualquer associação entre a partilha desigual da placenta e a presença de anastomoses AA, VV ou AV⁸⁷. As diferenças encontradas entre os dois estudos permanecem por esclarecer.

Na prática clínica, o balanço entre os territórios placentares e o padrão anastomótico determina a magnitude e o grau de interferência (normalmente benéfica) na história natural da restrição do crescimento⁷⁸.

Diagnóstico

Nas gravidezes unifetais complicadas com restrição do crescimento intrauterino, o Doppler da artéria umbilical (AU) tem relação direta com a redução do leito vascular placentar. Nas gravidezes múltiplas MC com RCIUs tal não acontece porque o Doppler da AU sofre também influência das anastomoses vasculares⁹¹⁻⁹³. A combinação da partilha inadequada da placenta e a presença de anastomoses inter-fetais condiciona três padrões de

Doppler da AU do feto com restrição distintos, nos quais se baseia o sistema de classificação da RCIUs proposto por *Gratácos et al.*⁹¹ (Figura 17):

Tipo I – fluxo diastólico final positivo (FDFP)

Tipo II – fluxo diastólico final ausente ou invertido (FDFAI)

Tipo III – fluxo diastólico final ausente ou invertido intermitente (FDFAI)

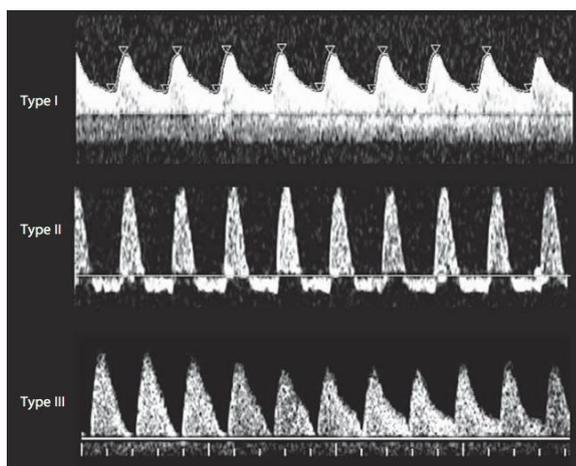


Figura 17 – representação dos três tipos de restrição do crescimento intrauterino seletiva de acordo com o Doppler da artéria umbilical: Tipo I com fluxo diastólico final positivo; Tipo II com fluxo diastólico final ausente ou invertido; Tipo III com fluxo diastólico final ausente ou invertido intermitente⁵

Estes tipos estão relacionados com diferentes características placentares e evolução clínica⁹¹, estando presentes desde fases muito precoces nas gravidezes MC complicadas por RCIUs e tendem a manter-se inalterados durante toda a gestação^{81,92}.

Tipo I

O Tipo I, correspondendo a cerca de 29-52% das gravidezes MC com RCIUs^{84,91,95,96}, é o que se reveste de menor severidade. Num estudo prospetivo de *Gratacós et al.*, com 39 casos de RCIUs do Tipo I, a taxa de mortalidade foi de 2.6% e apenas um caso desenvolveu FDFAI; nenhum feto apresentava lesões neurológicas no período neonatal⁹¹. Num estudo de

Ishii et al. com 23 casos de RCIUs do Tipo I, a mortalidade foi de 4.3%; a taxa de lesões neurológicas aos 6 meses foi de 4.3% (no gêmeo com RCIUs) e a sobrevivência sem sequelas aos 6 meses de idade foi de 91% para o gêmeo com RCIUs e de 95% para o gêmeo maior⁸⁴. Estes dados sugerem que uma vez confirmada a presença de FDFP, o prognóstico é favorável.

Este Tipo de RCIUs está associado com discordância de partilha da placenta menos severa e/ou com uma área anastomótica suficiente para sustentar o feto com RCIUs⁷⁸.

Tipo II

O Tipo II de RCIUs, que ocorre em cerca de 22-54% das gestações MC complicadas por RCIUs^{84,91,95}, é o que tem pior prognóstico, caracterizando-se por uma deterioração progressiva dos fetos com restrição do crescimento, que ocorre em 90% dos casos. No estudo de *Gratacós et al.*, que incluía 30 casos de RCIUs do Tipo II, não ocorreram mortes fetais inesperadas porque a deterioração fetal levou os clínicos a adotarem medidas preventivas: parto eletivo ou oclusão do cordão umbilical. A taxa de lesões neurológicas no período neonatal foi elevada no feto com RCIUs (14.3%)⁹¹. No estudo de *Ishii et al.*, com 27 casos de RCIUs do Tipo II, o feticídio seletivo não foi uma hipótese de tratamento devido a questões legais, tendo ocorrido morte fetal em 29.6% dos gêmeos com RCIUs e em 22.2% dos gêmeos maiores. A mortalidade neonatal foi de 18.5% para os fetos com RCIUs e de 11.1% para os fetos maiores. A taxa de lesões neurológicas atingiu os 14.8% para os fetos com restrição do crescimento e os 11.1% para os fetos com crescimento normal. No total, a taxa de sobrevivência livre de sequelas foi de apenas 37 e 55%, respetivamente para o gêmeo com RCIUs e para o gêmeo maior⁸⁴. Num estudo observacional de *Huber et al.*, com 20 casos que preenchem os critérios do Tipo II, a taxa de sobrevivência total foi de 60% e a taxa de sobrevivência de ambos os fetos de apenas 47%⁹⁴.

No estudo de *Gratacós et al.*, a análise da placenta neste grupo revelou que a distribuição das anastomoses é semelhante à das gravidezes MC não complicadas, estando, no entanto, presente uma discordância severa na partilha da placenta. Como para o Tipo I, a transfusão de sangue através das anastomoses inter-fetais tem um efeito benéfico que compensa a insuficiência placentar do feto com RCIUs. Todavia, a partir de certa idade gestacional, o fluxo de sangue entre os gémeos não é suficiente para compensar a insuficiência placentar severa do feto menor ⁹¹.

Tipo III

O Tipo III, cuja prevalência varia entre 15-52,4% das gravidezes MC complicadas por RCIUs consoante os estudos ^{79,84,91,92,95}, está associado a um fluxo diastólico final ausente ou invertido intermitente no estudo Doppler da artéria umbilical do feto com RCIUs ⁹¹. Este fenómeno é caracterizado pela observação de várias ondas com fluxo diastólico ausente ou invertido, seguidas, após segundos ou minutos, de uma recuperação progressiva do fluxo diastólico, resultando em um ou mais padrões alternantes com periodicidade variável durante a realização do mesmo exame. É um sinal exclusivo da gravidez monocoriônica e parece resultar da existência de uma anastomose AA de grande diâmetro entre as duas circulações placentares ^{92,93}. Este padrão característico, identificado na fluxometria Doppler, provavelmente resulta da assincronia entre as duas frequências cardíacas fetais. Assim, as alterações no fluxo diastólico final parecem corresponder à interferência entre a onda de fluxo diastólico do gémeo afetado e a onda de fluxo sistólico em sentido oposto do seu co-gémeo. Essas alterações diastólicas atenuam-se à medida que a fluxometria se realiza mais próximo da inserção fetal do cordão, o que apoia esta teoria ⁹².

Estas gravidezes são caracterizadas por uma evolução clínica atípica do gémeo com RCIUs, que normalmente não apresenta sinais na fluxometria Doppler sugestivos de

deterioração fetal, como seria de esperar em fetos com o mesmo grau de restrição de crescimento⁹⁰.

Num estudo prospetivo de *Gratacós et al.* publicado em 2004 com 18 casos enquadrados no Tipo III, a mortalidade fetal foi de 27.8% entre os gémeos com RCIUs e de 11.1% nos gémeos com crescimento normal. Em todos estes casos, a morte ocorreu inesperadamente, 1-6 dias após uma avaliação normal, sem sinais de deterioração ao exame Doppler ou no perfil biofísico fetal⁹². Noutro estudo prospetivo de *Gratacós et al.* publicado no mesmo ano, que incluía 22 casos com critérios de inclusão no tipo III, ocorreu a morte em 27.3% dos gémeos com RCIU e em 13.6% dos gémeos maiores; 36.8% dos gémeos com crescimento normal sobreviventes apresentaram sequelas neurológicas⁷⁹.

No estudo de *Gratacós et al.*, publicado em 2007, com 65 casos do Tipo III, a deterioração fetal *in utero* ocorreu em 10% dos casos, mas, apesar desta aparente evolução benigna, ocorreu morte inesperada em 15.4% dos fetos com RCIUs, que conduziu à morte dos seus co-gémeos em um terço dos casos (mortalidade de 6.4% entre os gémeos com crescimento normal). A taxa de lesões neurológicas no período neonatal no gémeo com crescimento normal foi de 19.7% e na sua maioria ocorreu em casos de sobrevivência de ambos os fetos⁹¹.

No estudo de *Ishii et al.*, a morte intrauterina do gémeo com restrição ocorreu em 15.4% dos casos; tendo ocorrido morte neonatal em 23% dos gémeos com crescimento normal; verificaram-se sequelas neurológicas em 23.1% e 38.5% respetivamente entre os gémeos com RCIUs com crescimento normal⁸⁴.

A clínica atípica associada a este padrão, nomeadamente o aumento do risco de morte inesperada no feto com RCIUs e o elevado risco de desenvolvimento de lesões neurológicas no gémeo com crescimento normal, está diretamente relacionada com a presença de uma

anastomose AA de grande diâmetro entre as circulações fetais. No estudo de *Gratacós et al.* publicado em 2007, este Tipo de RCIUs foi o que apresentou maior discordância dos territórios placentares e maior percentagem de anastomoses AA (100%) e de anastomoses AA de diâmetro superior a 2 mm (98%). A discordância das EPF não foi muito diferente dos restantes grupos, o que sugere o papel compensador das anastomoses AA de grande diâmetro, que permitem o crescimento do gêmeo menor para além do que seria de esperar se fosse nutrido apenas pela massa placentar que lhe corresponde ⁹¹. No entanto, a presença desta comunicação entre as duas circulações fetais representa um balanço hemodinâmico altamente instável, que facilita a ocorrência de episódios agudos de transfusão feto-fetal precipitados por variações na frequência cardíaca ou na pressão sanguínea de um dos gêmeos ⁸⁰. Estes acidentes agudos parecem ser responsáveis tanto pela sobrecarga hemodinâmica do feto menor, com consequente morte intrauterina do mesmo, como por eventos hipovolémicos graves que condicionam lesões neurológicas no gêmeo maior ⁹¹.

Além do aumento do risco de morte inesperada do feto com RCIUs e do aumento da taxa de lesões neurológicas no gêmeo com crescimento normal, o Tipo III de RCIUs também está associado a um aumento do risco de desenvolvimento de alterações cardíacas hipertróficas no gêmeo maior. Num estudo de *Muñoz-Abellana et al.* com 40 gravidezes MC com RCIUs de Tipo III, verificou-se que a prevalência destas alterações é de 20% neste grupo, significativamente superior à prevalência das mesmas alterações no grupo de gravidezes MC com RCIUs de Tipos I e II (2,5%). Foi descrito também que a presença destas alterações cardíacas não está associada a maior risco de mortalidade nem de morbilidade neurológica e em todos os casos as alterações regrediram espontaneamente, não estando presentes ao décimo dia de vida. A explicação proposta para o surgimento destas alterações foi a de que a desproporção do território placentar associado à presença de uma anastomose

AA de grande diâmetro favorece uma circulação hiperdinâmica no feto maior e um aumento do débito cardíaco com consequente hipertrofia compensadora do miocárdio ⁹⁶.

Tratamento

Desde fases precoces da gravidez MC, deve ser feita a vigilância do crescimento fetal para excluir eventual discordância significativa das EPF. Tanto a presença de RCIUs como o padrão alterado do Doppler da AU podem ser, habitualmente, determinados desde o início do segundo trimestre. Deve-se ajustar a abordagem e o aconselhamento aos pais de acordo com o padrão encontrado, uma vez que este tende a permanecer inalterado ao longo da gravidez ⁷⁸.

RCIUs do Tipo I

Como a evolução é benigna na maioria dos casos, deve ser feita apenas vigilância estreita para excluir a progressão do Doppler da AU para um padrão diferente, o que raramente acontece. Na ausência dessa progressão, parece razoável realizar ecografias com Doppler cada 1 ou 2 semanas, de acordo com a magnitude da discordância de EPF e com a existência de pulsatilidade aumentada na AU, que pode ser detetada ocasionalmente. Na maioria das gravidezes de Tipo I, os fetos com RCIUs continuarão a apresentar um Doppler normal até idades gestacionais avançadas, possibilitando o parto eletivo entre as 34 e as 35 semanas ⁷⁸.

RCIUs do Tipo II

Como mencionado anteriormente, a maioria dos fetos com padrão de fluxometria Doppler de Tipo II diagnosticado no segundo trimestre, irão sofrer uma deterioração do seu estado ^{84,91,94}. Apesar de haver um período de latência entre o diagnóstico de FDFAI e a deterioração do estado fetal, esta pode ser antecipada através de uma vigilância ecográfica estreita. Ao contrário do que acontece nas gravidezes unifetais ou nas gravidezes múltiplas

DC, o Doppler da AU não pode ser usado para prever a morte fetal iminente, recorrendo-se como alternativa ao Doppler do ductos venoso (DV). Em estudos prévios, a presença de fluxo diastólico final ausente ou invertido no Doppler do DV foi utilizado como critério para realização de feticídio seletivo ou de parto eletivo ⁹¹. Um esquema de monitorização bissemanal parece razoável quando o Doppler do DV é normal, tornando-se a vigilância mais frequente quando o índice de pulsatilidade aumenta dois desvios padrão ⁷⁸. Um estudo retrospectivo com 101 gestações MC com RCIUs recentemente publicado, comparou a importância de vários sinais ecográficos como fatores indiciadores de morte intrauterina. Foram estudados, para além dos três padrões de Doppler, a presença de hidrâmnios isolado (maior bolsa vertical superior a 8mm), oligoâmnios isolado (maior bolsa vertical inferior a 2mm), oligoâmnios severo isolado (maior bolsa vertical inferior a 1cm), EPF inferior ao percentil 3 e discordância das EPF superior a 45%. Apenas o padrão de Doppler tipo II e o oligoâmnios severo isolado apresentaram relação significativa com morte fetal intrauterina. Portanto, o oligoâmnios severo é outro parâmetro que deve ser tido em consideração aquando da decisão terapêutica e do aconselhamento aos pais ⁹⁵.

Além destes fatores, a experiência clínica, sustentada em plausibilidade biológica, sugere que casos com diagnóstico mais precoce, discordância de EPF mais marcada e alterações mais graves na fluxometria Doppler terão maior probabilidade de deteriorar mais precoce e rapidamente. A escolha da abordagem terapêutica depende da idade gestacional e do grau de deterioração dos fetos, bem como da vontade dos pais e de questões técnicas. Se, no momento do diagnóstico, forem identificados sinais sugestivos de morte fetal iminente, deve ser considerada a terapia fetal para proteger o feto com crescimento normal da morte do seu co-gêmeo. Todavia, na maioria dos casos estes sinais não estão presentes, e o feto com RCIUs apresenta um Doppler da AU alterado mas um Doppler do DV normal. Nestes casos, deve ser tomada uma atitude expectante, como foi referido para o Tipo I, considerando a

opção de terapia fetal se a deterioração ocorrer antes de atingida a viabilidade ou o parto eletivo depois das 28 semanas de gestação⁷⁸. Segundo a experiência clínica de *Lewi et al.*, além de uma vigilância ecográfica semanal, a partir das 28 semanas deve ser feita uma monitorização diária, administração de corticosteroides e realização de parto eletivo às 32-33 semanas de gestação. Se a deterioração fetal ocorrer antes da viabilidade, estes autores sugerem, igualmente, o feticídio seletivo do feto com RCIUs. Com esta diretriz, a taxa de sobrevivência reportada é de 75%⁵.

As opções de terapia fetal incluem, além da oclusão do cordão umbilical, a fotocoagulação laser das anastomoses placentares. A oclusão do cordão umbilical é a alternativa terapêutica mais segura e eficaz, apresentando uma taxa de sobrevivência entre 80 e 90%⁶⁰. Porém, pode não ser uma opção por razões legais ou pela vontade dos pais. Uma alternativa válida é a fotocoagulação laser das anastomoses vasculares⁹⁷.

Num estudo de *Quintero et al.*, com 11 casos de RCIUs de Tipo II tratados com fotocoagulação laser das anastomoses placentares, a taxa de sobrevivência de pelo menos um feto foi de 72.3%, um pouco abaixo da mesma taxa no grupo de 17 gravidezes submetidas a uma atitude expectante (82.3%). No entanto, a taxa de morbidade neurológica foi significativamente menor nos casos tratados com terapia laser (0 para 13.6%)⁹⁷.

Apesar de ser executável, esta técnica está associada a uma elevada taxa de mortalidade do gêmeo com RCIUs, uma vez que interrompe, por definição, a relativa proteção proporcionada pela transfusão inter-fetal. Adicionalmente, esta técnica torna-se mais complicada de realizar do que no caso de STFF uma vez que a placenta não está achatada pelo hidrâmnios severo e existe líquido na cavidade amniótica do feto menor, o que pode dificultar a visualização do equador vascular completo. Em conclusão, apesar de poder ser realizada, esta técnica requer um nível de experiência e de aptidões cirúrgicas mais elevado

do que no tratamento do STFF, e o resultado é menos fiável que o da oclusão do cordão umbilical⁷⁸.

RCIUs do Tipo III

Nas gravidezes MC com RCIUs de Tipo III não estão geralmente presentes sinais de deterioração do estado fetal que tornem possível prever a ocorrência de resultados adversos, como a morte do feto com RCIUs ou a morbidade neurológica do feto maior, com base nos sinais de deterioração fetal, o que torna a abordagem destas gravidezes um desafio⁹⁸.

À semelhança do que foi discutido para o tipo II, não há apenas uma opção terapêutica. A decisão final dependerá da discrepância das EPF, das alterações encontradas no Doppler bem como da vontade dos pais e de questões técnicas. É lógico pensar que o risco aumenta com um maior diâmetro das anastomoses AA, com uma maior discrepância de EPF e com uma distância mais curta entre as inserções dos cordões umbilicais na placenta. No entanto, não existem provas de que as formas mais claras e proeminentes de FDFAII estejam associadas a pior prognóstico. *Valsky et al.* observaram resultados adversos em todas as formas de FDFAII, incluindo nas formas com características pouco acentuadas e com grande distância entre os cordões⁷⁸.

Se se optar pela atitude expectante, a vigilância deve ser feita nos mesmos moldes que os mencionados para o Tipo II^{5,78}. Contudo, deve ter-se em atenção que o Doppler do DV raramente mostra alterações indicativas de deterioração fetal. Segundo *Valsky et al.*, o parto eletivo deve ser realizado entre as 32 e as 34 semanas. Apesar de não existirem critérios para optar por realizar o parto mais cedo ou mais tarde, estes autores consideram que este deve ser antecipado quando o fluxo intermitente é mais proeminente, e atrasado quando se está perante formas moderadas de FDFAII e quando a discrepância de EPF não é muito marcada⁷⁸.

Tal como para o Tipo II, as opções terapêuticas interventivas incluem a oclusão do cordão umbilical⁶⁰ e a fotocoagulação laser das anastomoses placentares⁹⁸.

O objetivo da fotocoagulação laser é interromper a transfusão sanguínea que ocorre através das anastomoses AA de grande diâmetro invariavelmente presentes neste tipo de RCIUs e assim impedir os acidentes agudos responsáveis pelos resultados adversos neste grupo de gestações. Num estudo descritivo de *Gratacós et al.* com 16 gravidezes MC com RCIUs de Tipo III tratadas com fotocoagulação laser das anastomoses placentares, a taxa de mortalidade do gêmeo com RCIUs foi de 75% comparado com 19.2% no grupo tratado de forma expectante. No entanto, a taxa de mortalidade do co-gêmeo aquando da morte do feto acometido por RCIUs foi de 0% e 50%, respetivamente. A taxa de morbilidade neurológica foi também significativamente menor no grupo tratado com laser: 5.9% para 14.3%. Este estudo também verificou que a fotocoagulação laser é uma técnica difícil de executar nestes casos, e foi mesmo impossível realizá-la em dois deles (inicialmente o grupo que seria sujeito à fotocoagulação laser continha 18 grávidas), devido a uma combinação de anastomoses de diâmetro muito grande, uma distância curta entre as inserções dos cordões na placenta e a localização anterior da placenta⁹⁸. Quando estes fatores são identificados antes da cirurgia deve ser reconsiderada a terapia laser uma vez que há elevado risco de falha ou de complicações graves, como a perfuração dos vasos placentares. Em conclusão, nos casos de RCIUs de Tipo III, a fotocoagulação laser das anastomoses placentares deve ser realizada por cirurgiões com muita experiência em procedimentos fetoscópicos realizados em gravidezes MC e os pais devem ser alertados para a possibilidade de falência desta intervenção. Todavia, esta pode ser uma alternativa válida para os pais que pretendem um tratamento interventivo e não aceitam a oclusão do cordão umbilical⁷⁸.

8.5 Discordância de crescimento de apresentação tardia

Um estudo de coorte prospetivo descreveu as características placentares e os resultados clínicos associados à forma tardia da discordância de crescimento. Esta foi definida como a discordância de EPF superior a 25% presente a partir das 26 semanas de gestação, não estando, portanto, presente às 20 semanas. Foram encontrados 13 casos que preenchiam os critérios de inclusão. A taxa de sobrevivência foi de 83% para o grupo com discordância de crescimento com apresentação precoce e de 96% para os casos de discordância de crescimento de apresentação tardia. Nos 13 casos, houve apenas uma morte intrauterina, no gêmeo RCIUs, que apresentava também anemia, por oposição ao seu co-gêmeo, que apresentava policitemia (24g/dL). Neste grupo, verificou-se uma taxa de TAPS ao nascimento de 38%, significativamente maior que para o grupo com discordância de crescimento de apresentação precoce (0%) e o grupo com crescimento normal (3%). As três placentas examinadas pertencentes ao grupo da discordância de crescimento de apresentação tardia eram igualmente partilhadas e tinham algumas anastomoses AV de pequeno calibre (inferior ou igual a 1mm) (Figura 18). Todos os três pares de gêmeos tinham uma discordância de peso ao nascimento superior à discordância dos territórios placentares e a transfusão nas anastomoses AV era dirigida à porção maior da placenta. Em conclusão, a deteção de uma discordância de crescimento tardia deve alertar para o risco de desenvolvimento de TAPS, e deve ser feita a avaliação fluxométrica Doppler da velocidade do pico sistólico na artéria cerebral média ⁸³.

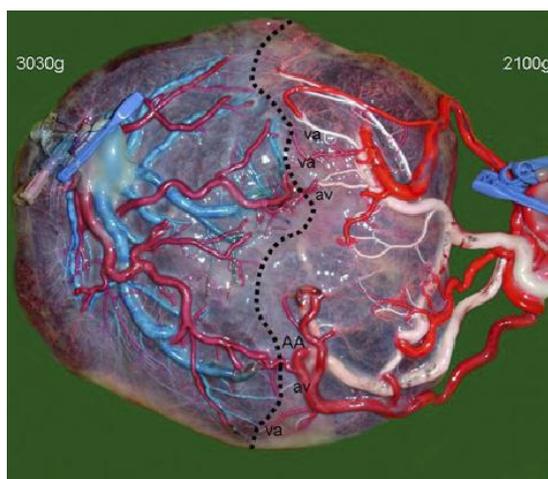


Figura 18 – placenta de uma gravidez múltipla monocoriônica com discordância de crescimento de apresentação tardia; o ponteadado representa a divisão dos territórios placentares; a placenta era igualmente partilhada e tinha uma pequena anastomose arterio-arterial e várias anastomoses arterio-venosas de pequeno diâmetro; o parto ocorreu às 37 semanas, o gêmeo maior tinha 3030g e o gêmeo menor 2100g ⁸³

8.6 Sequência anemia-policitêmia gemelar

Foi recentemente descrita uma nova forma atípica de transfusão feto-fetal crônica, denominada sequência anemia-policitêmia gemelar (TAPS, do inglês *Twin Anemia-Polycythemia Sequence*). Este síndrome é caracterizado pela presença de diferenças significativas entre a hemoglobina dos dois gêmeos sem que esteja presente a diferença de fluido amniótico que caracteriza o STFF ⁹⁹. A TAPS pode ocorrer como consequência da fotocoagulação laser para tratamento do STFF até 13% dos casos. Nestes casos de TAPS, é geralmente o feto ex-recipiente que se torna anêmico e o feto ex-dador que se torna policitêmico ⁴⁶ (Figura 19). A TAPS também pode ocorrer espontaneamente em cerca de 3 a 5% das gravidezes MC ^{13,100-102}.



Figura 19 – gémeos com sequência anemia policitémia gemelar ao nascimento: gémeo anémico pálido à esquerda e gémeo policitémico pletórico à direita ¹⁰³

Fisiopatologia

As placentas da TAPS são caracterizadas pela presença de escassas anastomoses AV de pequeno calibre ($< 1\text{mm}$), baseando-se a patogénese deste síndrome nesta angioarquitetura única. As escassas e estreitas anastomoses permitem uma lenta transfusão de sangue do dador para o recetor, conduzindo a níveis cada vez mais discordantes de hemoglobina ¹⁰³. As anastomoses AA são raras no TAPS, no entanto a sua existência não impede o aparecimento deste síndrome, uma vez que já foram descritas placentas de TAPS que apresentavam uma anastomose AA, ainda que muito estreita ($< 1\text{mm}$) ^{102,104}. De relembrar que a prevalência da anastomose AA nas placentas de gravidezes MC normais é de cerca de 80% e no STFF cerca de 25% ¹⁰³ (Figura 20).

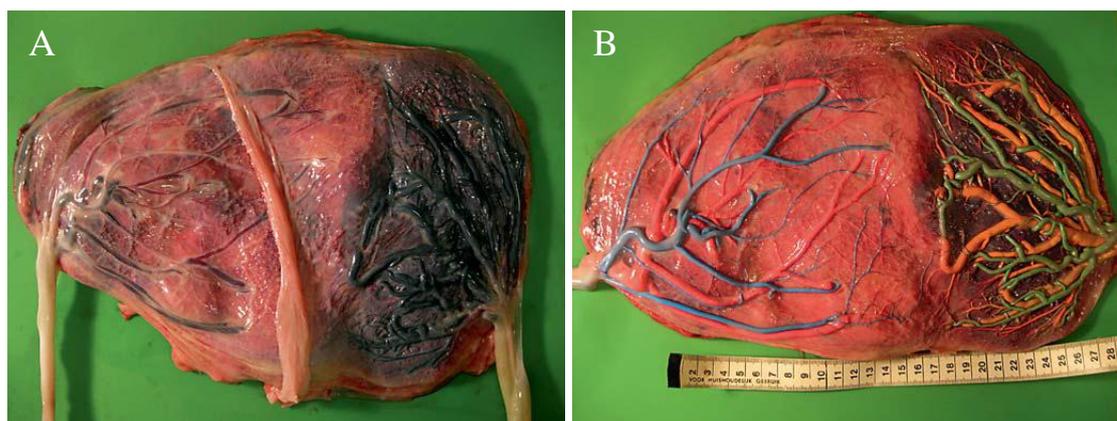


Figura 20 – placenta de um caso de sequência anemia-policitemia gemelar; **A:** antes da injeção de corante – apresenta uma porção pálida, correspondente ao gêmeo anêmico e uma porção pletórica, correspondente ao gêmeo pletórico; **B:** depois da injeção de corante – apresenta apenas algumas anastomoses de pequeno calibre ¹⁰³

Ainda se desconhece o motivo pelo qual não existem diferenças no volume de líquido amniótico na TAPS, como acontece no STFF. A presença de pequenas anastomoses unidirecionais condiciona uma transfusão sanguínea feto-fetal lenta, que permite que se estabeleçam mecanismos hemodinâmicos compensatórios. A hipovolémia do feto dador e a hipervolemia do feto recetor podem ser corrigidas pela ativação ou inativação do sistema renina-angiotensina, mantendo-se os gêmeos normovolêmicos. Pelo contrário, os mecanismos compensadores hematopoiéticos podem não ser suficientes para prevenir uma anemia severa no dador, apesar da grande libertação de reticulócitos. Outra hipótese possível é a de que a TAPS corresponde a uma fase da evolução do STFF e em que os fetos nascem antes da sua manifestação. É possível que alguns fetos desenvolvam TAPS em primeiro lugar e depois STFF. Como o diâmetro dos vasos aumenta com a evolução da gravidez, inicialmente podem ser apenas suficientes para causar TAPS e posteriormente permitirem o desenvolvimento do STFF ⁹⁹.

Diagnóstico

O diagnóstico de TAPS pode ser feito antes ou depois do nascimento. O diagnóstico no período pré-natal baseia-se na medição com fluxometria Doppler da velocidade do pico sistólico na artéria cerebral média (VPS-ACM). O critério usado por *Robyr et al.*, como já foi anteriormente referido, é de um valor superior a 1.5MoM, que define anemia, e um valor inferior a 0.8MoM, que define policitémia ⁴⁶ (Figura 21).

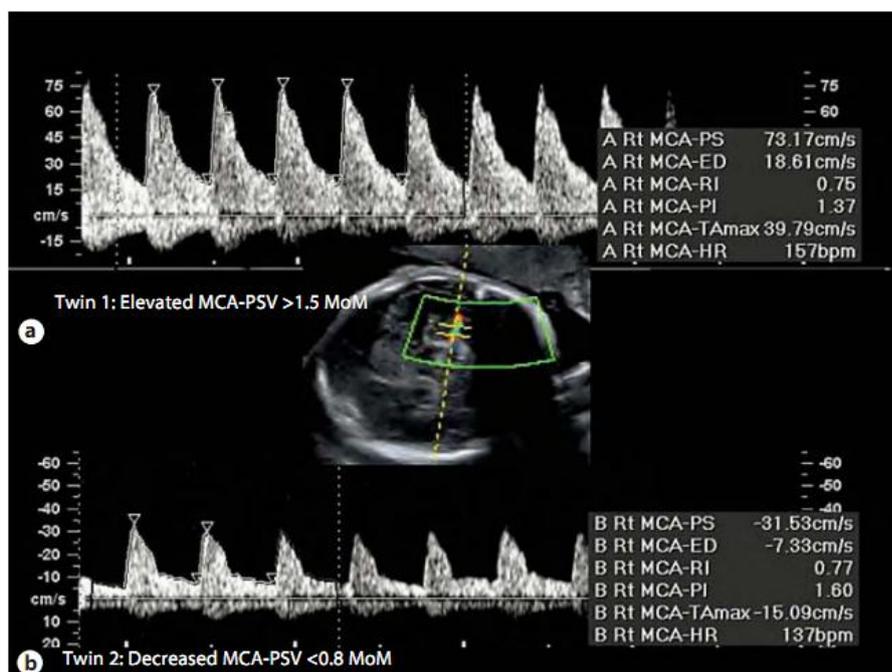


Figura 21 – medição com Doppler da velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média num par de gémeos com sequência anemia-policitémia gemelar ⁵

Slaghekke et al. sugerem que o valor da VPS-ACM no feto recetor deve ser inferior a 1.0MoM e propõem uma classificação da TAPS em graus de severidade, de acordo com o estudo ecográfico com Doppler (Tabela 3) ¹⁰³.

Tabela 3 – classificação pré-natal da sequência anemia-policitémia gemelar¹⁰³

Estadio pré-natal	Exame ecográfico com Doppler
Estadio 1	VPS-ACM >1.5MoM no dador e VPS-ACM <1.0 MoM no recetor, sem outros sinais de compromisso fetal
Estadio 2	VPS-ACM >1.7MoM no dador e VPS-ACM <0.8MoM no recetor, sem outros sinais de compromisso fetal
Estadio 3	Como os estadios 1 e 2, mas com alterações cardíacas no dador, definidas como fluxo criticamente alterado (FDFAI na AU, fluxo pulsátil na veia umbilical, aumento do índice de pulsatilidade ou fluxo invertido no DV)
Estadio 4	Dador com hidrópsia
Estadio 5	Morte intrauterina de um ou de ambos os fetos precedida de TAPS

Gucciardo et al. utiliza como critérios de diagnóstico pré-natal de TAPS não só a discordância dos valores da VPS-ACM mas também a presença de pelo menos um dos seguintes critérios: reticulose no feto dador ou a presença de pequenas anastomoses unidirecionais na placenta, detetadas através da fetoscopia ou na análise da placenta pós-natal¹⁰¹.

Também no diagnóstico pós-natal de TAPS não existe uniformidade de critérios. Num estudo de coorte de *Lopriore et al.* com 19 casos de TAPS com dois gémeos sobreviventes ao nascimento, os critérios de inclusão utilizados foram: hemoglobina inferior ao percentil 5 para a idade gestacional no dador e hematócrito venoso superior a 65% no recetor associados à presença de raras e estreitas anastomoses AV (diâmetro < 1mm) e ausência de anastomoses AA superficiais (detetadas através do estudo da placenta com corante). Todavia, no decorrer do estudo, concluíram que os parâmetros mais sensíveis e específicos para fazer o diagnóstico pós-natal de TAPS são a diferença entre a hemoglobina dos dois fetos superior a 8g/dL associada a uma relação entre a percentagem de reticulócitos no gémeo dador e no gémeo

recetor superior a 1.7. Além destas alterações hematológicas, neste estudo foi também descrito um aumento da prevalência de trombocitopenia no gêmeo recetor (45%) comparado com o grupo controlo (11%). A policitemia condiciona uma menor produção de plaquetas devido à hipóxia tecidual, à diminuição do fluxo sanguíneo esplênico e à diminuição da fração de plasma com concentrações normais ¹⁰⁵.

Segundo *Slaghekke et al.*, os critérios de diagnóstico pós-natal de TAPS devem incluir a presença de uma diferença na hemoglobina entre os gêmeos superior a 8g/dL associada à presença de pelo menos um dos seguintes: uma relação entre a percentagem de reticulócitos no gêmeo dador e no gêmeo recetor superior 1.7 ou a presença na placenta de apenas anastomoses de diâmetro diâmetro (<1 mm). Os mesmos autores propõem uma classificação pós-natal da TAPS em graus de severidade, como mostra a Tabela 4 ¹⁰³:

Tabela 4 – classificação pós-natal da sequência anemia policitemia gemelar ¹⁰³

Estadio pós-natal	Diferença de hemoglobina entre os gêmeos (g/dL)
Estadio 1	>0.8
Estadio 2	>11.0
Estadio 3	>14.0
Estadio 4	>17.0
Estadio 5	>20.0

Tratamento

Também em relação ao tratamento não foram ainda publicados muitos estudos que permitam tirar conclusões sobre a melhor conduta terapêutica no TAPS. As opções possíveis são a adoção de uma atitude expectante, a transfusão sanguínea intrauterina intra-venosa ou

intra-peritoneal, o feticídio seletivo, a fotocoagulação laser das anastomoses placentares ou a indução do parto¹⁰³.

A transfusão sanguínea intrauterina corresponde apenas a um tratamento sintomático provisório para o dador, uma vez que permanece a transfusão crônica feto-fetal. Ademais, este tratamento pode ter como efeito adverso o agravamento do síndrome policitémia-hiperviscosidade no recetor¹⁰³. Foi descrito por *Robyr et al.* um caso de TAPS secundário ao tratamento laser em que, após transfusões sanguíneas intrauterinas intravenosas repetidas ao feto dador, o feto recetor (com Hemoglobina de 28g/dL) desenvolveu necrose cutânea na perna, apesar de ter sido submetido por três vezes a hemodiluição⁴⁶.

Foi sugerida por *Herway et al* uma superioridade na via intra-peritoneal para transfusão sanguínea intrauterina, uma vez que por não provocar um aumento na pressão sanguínea fetal e por permitir uma absorção lenta de glóbulos vermelhos para a circulação fetal, previne a rápida perda do sangue transfundido para a circulação do gêmeo recetor¹⁰⁶.

O único tratamento que interfere na fisiopatologia da TAPS é a fotocoagulação laser das anastomoses vasculares. Num estudo de *Weingertner et al.*, um caso de TAPS espontâneo foi tratado recorrendo a fotocoagulação laser das anastomoses placentares. A intervenção foi bem sucedida; verificou-se uma normalização dos parâmetros do Doppler no dia seguinte e a ausência de alterações hematológicas ao nascimento em ambos os recém-nascidos, o que sugere que a terapia com laser é uma boa alternativa terapêutica para esta doença. Contudo, a fotocoagulação laser das anastomoses placentares na TAPS pode ser tecnicamente mais complexa que no STFF devido à ausência de hidrâmnios e de uma cavidade com oligoâmnios severo, o que torna mais difícil a visualização do equador vascular. A parede abdominal é também menos tensa e por vezes torna-se necessária a amnioinfusão. Além do mais, as

anastomoses na TAPS são de pequeno diâmetro, podendo passar despercebidas na fetoscopia

102.

Foi descrito por *Lopriore et al.* um caso de TAPS secundário a terapia laser que após algumas semanas regrediu espontaneamente e resultou no nascimento às 35 semanas de dois recém-nascidos saudáveis. Na placenta não foram encontradas anastomoses inter-fetais residuais, e foram detetados enfartes placentares ao longo do equador vascular. A explicação mais plausível para este fenómeno é a ocorrência de trombose espontânea numa anastomose AV. Esta pode ter sido resultado de um estado hipovolémico do ex-recetor, combinado com a diminuição do débito cardíaco associado a hidrósia fetal. Como neste caso uma terapia conservadora produziu um resultado favorável, a atitude conservadora é uma hipótese de tratamento da TAPS, todavia o tratamento de eleição deste síndrome não foi ainda definido. Devem ser realizados mais estudos, preferencialmente um ensaio multicêntrico randomizado, para determinar a estratégia terapêutica de primeira linha na TAPS ¹⁰⁷.

Dada a prevalência da TAPS e das suas possíveis complicações, a monitorização da gravidez MC não complicada deve incluir a medição da VPS-ACM em ambos os fetos em cada visita de vigilância. A medição inicial deve ser realizada o mais cedo possível e posteriormente repetida a cada duas semanas até ao final da gravidez ¹⁰². Nos casos de STFF tratado com laser, *Robyr et al* advoga a vigilância com Doppler da VPS-ACM durante pelo menos 4 semanas ⁴⁶.

Prognóstico

Não é amplamente conhecido o prognóstico da TAPS uma vez que apenas foi reportado um pequeno número de casos. *Lopriore et al* desenvolveram um estudo de coorte prospetivo com 19 casos de TAPS (os mesmos que foram a base do estudo dos referidos autores mencionado anteriormente ¹⁰⁵). Neste estudo, a incidência de lesões neurológicas (3%) e de

morte neonatal (3%) foi equiparável à do grupo controle (ambas com 1%). Foram necessárias transfusões sanguíneas no primeiro dia de vida aos dadores ou exsanguíneotransfusões parciais aos recetores em 94% dos casos, enquanto no grupo controlo foi apenas necessário recorrer a qualquer das técnicas referidas em 5% dos casos. Segundo estes autores, apesar de a transfusão feto-fetal crónica na TAPS condicionar alterações hematológicas de curta duração ao nascimento, não parece que sejam afetados outros sistemas ou órgãos. Todavia, este estudo incluiu apenas casos de TAPS com dupla sobrevivência ao nascimento, pelo que os resultados devem ser interpretados com prudência¹⁰⁰.

IX. Considerações finais

A gravidez múltipla monocoriônica está associada a um elevado risco de ocorrências adversas fetais e neonatais, associadas a complicações específicas da gravidez monocoriônica. A chave para compreender essas complicações reside na angioarquitetura placentar e no padrão de organização das comunicações vasculares entre os fetos ⁹.

A determinação da corionicidade das gravidezes múltiplas reveste-se de extrema importância uma vez que permite selecionar este grupo de gestações de risco e implementar um plano intensivo de vigilância de modo a detetar precocemente complicações que possam surgir e instituir tratamento de modo a diminuir a morbidade e a mortalidade ⁶.

A vigilância da gravidez MC e o diagnóstico das complicações são altamente dependentes do recurso à ultrassonografia. A presença discordância no diâmetro crânio-nádegas e a discordância do perímetro abdominal no primeiro trimestre ajuda a determinar um grupo de risco, no qual a vigilância pré-natal deve ser mais rigorosa ¹⁰⁸. Contudo, segundo *Sebire et al.*, é provável que os padrões vasculares anastomóticos se modifiquem aleatoriamente com o crescimento, fazendo com que gravidez MC tenha uma evolução um tanto imprevisível ⁹⁰. Portanto, será difícil, numa fase precoce da gestação, prever complicações como a discordância de crescimento tardia, o STFF com início no final do segundo trimestre ou mesmo a TAPS ⁵. Parece consensual que a vigilância ecográfica deve ser feita a cada duas semanas em todas as gravidezes MC, com aumento da frequência no caso de serem detetadas alterações.

É discutível o momento ideal para a indução do parto nas gravidezes MC que não apresentam sinais de complicações, sendo necessário ponderar o risco do surgimento de complicações tardias que possam provocar morbidade ou mortalidade intrauterina versus as complicações inerentes à prematuridade. Grande parte da morbidade e mortalidade na

gravidez MC é devida ao STFF e à RCIUs, incluindo a mortalidade intrauterina precoce e tardia e a taxa de nascimentos pré-termo. Nestas gestações, o momento da indução do parto é geralmente intuitivo e baseia-se na clínica apresentada ¹⁰⁹. Nas gravidezes múltiplas não complicadas, este prazo não está bem definido mas não parece haver vantagens em induzir o parto antes das 36 semanas de gestação ^{109,110}. Quanto à via do parto, a gravidez múltipla monocoriónica não deve constituir por si só uma indicação para a realização de cesariana, devendo ser escolhida preferencialmente a via vaginal salvo se presentes condições que indiquem o contrário ¹¹¹.

É imperativo o desenvolvimento de mais investigação nesta área, nomeadamente para se conhecerem melhor os mecanismos patofisiológicos das complicações referidas, para se conseguir maior uniformidade de critérios diagnósticos e para se estabelecer o tratamento ideal para cada uma das complicações, uma vez que na maioria delas o tratamento de eleição não está ainda determinado. É também necessária a realização de mais estudos no sentido de se avaliar as consequências a longo prazo, sobretudo neurológicas, nas gravidezes múltiplas MC complicadas submetidas a atitude expectante ou a tratamentos ativos, para melhorar as estratégias de abordagem terapêutica e para enriquecer o conhecimento no qual se baseia o aconselhamento aos pais.

X. Referências

- ¹ Mendes LG, Medicina Materno-fetal, Lidel, 2010
- ² Machin GA, Keith LG. Atlas of multiple pregnancy: biology and pathology. New York: Parthenon Publishing Group; 1999
- ³ Gibson J, Cameron A. Complications of monochorionic twins. *Pediatrics and Child Health* 2008; 18:12: 568 – 573
- ⁴ Lewi L, Van Schoubroeck D, Gratacós E, Witters I, Timmerman D, Deprest J. Monochorionic diamniotic twins: complications and management options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(2):177-94
- ⁵ Lewi L, Gucciardo L, Mieghem T, Konink P, Beck V, Medek H, Schoubroeck D, Devlieger R, Catte L, Deprest J. Monochorionic diamniotic twin pregnancies: natural history and risk stratification. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 121-133
- ⁶ Stenhouse E, Hardwick C, Maharaj S, Webb J, Kelly T, Mackenzie F. Chorionicity determination in twin pregnancies: how accurate are we? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 350–352
- ⁷ Bracero LA, Byrne DW. Ultrasound Determination of Chorionicity and Perinatal Outcome in Twin Pregnancies Using Dividing Membrane Thickness. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55:50-57
- ⁸ Stagiannis KD, Sepulveda W, Southwell D, Price DA, Fisk NM. Ultrasonographic measurement of the dividing membrane in twin pregnancy during the second and third trimesters: a reproducibility study *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5):1546-50

- ⁹ Rand L, Lee H. Complicated monochorionic twin pregnancies: updates in fetal diagnosis and treatment. *Clin Perinatol* 2009; 36: 417-430
- ¹⁰ Bajoria R, Wigglesworth J, Fisk NM. Angioarchitecture of monochorionic placentas in relation to the twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(3):856-63
- ¹¹ Nikkels PGJ, Hack KEA, van Gemert MJC. Pathology of twin placentas with special attention to monochorionic twin placentas. *J Clin Pathol* 2011; 61: 1247-1253
- ¹² Acosta-Rojas R, Becker J, Munoz-Abellana B, Ruiz C, Carreras E, Gratacos E. Twin chorionicity and the risk of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96(2):98-102
- ¹³ Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 514.e1-514.e8
- ¹⁴ van Gemert MJ, Sterenborg HJ. Haemodynamic model of twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies. *Placenta* 1998; 19(2-3):195-208
- ¹⁵ De Paepe M, Shapiro S, Greco D, Luks V, Abellar R, Luks C, Luks F. Placental markers of twin- to-twin transfusion syndrome in diamniotic-monochorionic twins: a morphometric analysis of deep artery-to-vein anastomoses *Placenta* 2010; 31: 269-276
- ¹⁶ De Paepe ME, Koninck P, Friedman RM. Vascular distribution patterns in monochorionic twin placentas. *Placenta* 2005; 26: 471-475
- ¹⁷ Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(2):417-26

- ¹⁸ Umur A, van Gemert MJ, Nikkels PG, Ross MG. Monochorionic twins and twin-twin transfusion syndrome: the protective role of arterio-arterial anastomoses. *Placenta* 2002;23(2-3):201-9
- ¹⁹ Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, Nien JK, Kim CJ, Mittal P, Edwin S, Erez O, Gotsch F, Mazaki-Tovi S, Than NG, Soto E, Camacho N, Gomez R, Quintero R, Hassan SS. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):382.e1-8
- ²⁰ Lopriore E, Sueters M, Middeldrop M, et al. Velamentous cord insertion and unequal placental territories in monochorionic twins with and without twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 159.e1-159.e5
- ²¹ Chalouhi G, Stirnemann J, Salomon L, Essaoui M, Quibel T, Ville Y. Specific complications of monochorionic twin pregnancies: twin-twin transfusion syndrome and twin reversed arterial perfusion sequence. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15: 349-356
- ²² Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19(8 Pt 1):550-5
- ²³ Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351(2):136-44
- ²⁴ Sueters M, Middeldrop M, Lepriore E, Oepkes D, Kanhai H, Vandenbussche F. Timely diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancies by weekly sonography combined with patient instruction to report onset of symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 659-664

- ²⁵ Sebire NJ, D'Ercole C, Hughes K, Carvalho M, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation as a predictor of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(2):86-9
- ²⁶ Sebire NJ, D'Ercole C, Carvalho M, Sepulveda W, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding in monochorionic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11(5):324-7
- ²⁷ Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006; 113(9):992-8
- ²⁸ Orbitus E, Lopriore E, Deprest J, et al. The pregnancy and long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic diamniotic twin gestations: a multicenter prospective cohort study from the first trimester onward. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 494.e1-494.e8
- ²⁹ Hack KEA, Koopman-Esseboom C, Derks JB, Elias SG, de Kleine MJK, et al. Long-term neurodevelopmental outcome of monochorionic and matched dichorionic twins. *PLoS ONE* 2009; 4(8) e6815
- ³⁰ Chmait RH, Quintero RA. Operative fetoscopy in complicated monochorionic twins: current status and future direction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20(2):169-74
- ³¹ Hecher K, Plath H, Bregenzer T, Hansmann M, Hackelöer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3 Pt 1):717-24.
- ³² Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermúdez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5):1333-40.

- ³³ Mari G, Detti L, Oz U, Abuhamad AZ. Long-term outcome in twin-twin transfusion syndrome treated with serial aggressive amniorreduction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:211-217
- ³⁴ Mari G, Roberts A, Detti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, Deter RL, Fisk NM. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(3):708-15
- ³⁵ Cincotta RB, Gray PH, Phythian G, Rogers YM, Chan FY. Long term outcome of twin-twin transfusion syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83(3):F171-6
- ³⁶ Lopriore E, Nagel HT, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(5):1314-9
- ³⁷ Quintero RA, Morales WJ, Mendoza G, Allen M, Kalter CS, Giannina G, Angel JL. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome: evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53(12 Suppl):S97-103
- ³⁸ Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides K. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(4):224-7
- ³⁹ Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(4):446-53
- ⁴⁰ Quintero RA, Comas C, Bornick PW, Allen MH, Kruger M. Selective versus non-selective laser photocoagulation of placental vessels in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(3):230-6

- ⁴¹ Zikulnig L, Hecher K, Bregenzer T, Bäs E, Hackelöer BJ. Prognostic factors in severe twin-twin transfusion syndrome treated by endoscopic laser surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14(6):380-7
- ⁴² Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(10):763-8
- ⁴³ Lopriore E, Middeldorp JM, Sueters M, Oepkes D, Vandenbussche FP, Walther FJ. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(3):231.e1-4
- ⁴⁴ Graef C, Ellenrieder B, Hecher K, Hackelöer BJ, Huber A, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome of 167 children after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(2):303-8
- ⁴⁵ Tchirikov M. Monochorionic twin pregnancy: screening, pathogenesis of complications and management in the era of microinvasive fetal surgery. *J Perinat Med* 2010; 38:451-459
- ⁴⁶ Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, Ville Y. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3):796-803
- ⁴⁷ Quarello E, Molho M, Ville Y. Incidence, mechanisms, and patterns of fetal cerebral lesions in twin-to-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20(8):589-97

- ⁴⁸ O'Donoghue K, Cartwright E, Galea P, Fisk NM. Stage I twin-twin transfusion syndrome: rates of progression and regression in relation to outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(7):958-64
- ⁴⁹ Middeldorp JM, Lopriore E, Sueters M, Klumper FJ, Kanhai HH, Vandenbussche FP, Oepkes D. Twin-to-twin transfusion syndrome after 26 weeks of gestation: is there a role for fetoscopic laser surgery? *BJOG* 2007; 114(6):694-698
- ⁵⁰ Fusi L, McParland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain-damaged survivors after intrauterine death of a monochorionic twin. *Obstet Gynecol* 1991; 78(3 Pt 2):517-20
- ⁵¹ Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000; 355(9215):1597-602
- ⁵² Fusi L, Gordon H. Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(6):511-6
- ⁵³ O'Donoghue K, Rutherford M, Engineer N, Wimalasundera R, Cowan F, Fisk N. Transfusional fetal complications after single intrauterine death in monochorionic multiple pregnancy are reduced but not prevented by vascular occlusion *BJOG* 2009; 116: 804-812
- ⁵⁴ de Laveaucoupet J, Audibert F, Guis F, Rambaud C, Suarez B, Boithias-Guérot C, Musset D. Fetal magnetic resonance imaging (MRI) of ischemic brain injury. *Prenat Diagn* 2001;21(9):729-36
- ⁵⁵ Simonazzi G, Segata M, Ghi T, Sandri F, Ancora G, Bernardi B, Tani G, Rizzo N, Santini d, Bonasoni P, Pilu G. Accurate neurosonographic prediction of brain injury in the surviving fetus after the death of a monochorionic cotwin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 517-521

- ⁵⁶ Weiss JL, Cleary-Goldman J, Tanji K, Budorick N, D'alton ME. Multicystic encephalomalacia after first-trimester intrauterine fetal death in monochorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(2):563-5
- ⁵⁷ Cleary-Goldman J, D'Alton. M. Management of single fetal demise in a multiple gestation. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(4):285-98
- ⁵⁸ Jelin AC, Norton ME, Bartha AI, et al. Intracranial magnetic resonance imaging findings in the surviving fetus after spontaneous monochorionic cotwin demise. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 398.e1-398.e5
- ⁵⁹ Rossi AC, D'Addario V. Umbilical cord occlusion for selective feticide in complicated monochorionic twins: a systematic review of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(2):123-9
- ⁶⁰ Lewi L, Gratacós E, Ortibus E, Schoubroeck D, Carreras E, Higuera T, Perapoch J, Deprest J. Pregnancy and infant outcome of 80 consecutive cord coagulations in complicated monochorionic multiple pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 782-789
- ⁶¹ Roman A, Papanna R, Johnson A, Hassan S, Moldenhauer J, Molina S, Moise K. Selective reduction in complicated monochorionic pregnancies: radiofrequency ablation vs. bipolar cord coagulation *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 37-41
- ⁶² Robyr R, Yamamoto M, Ville Y. Selective feticide in complicated monochorionic twin pregnancies using ultrasound-guided bipolar cord coagulation. *BJOG* 2005; 112: 1344-1348
- ⁶³ Nicolini U, Poblete A, Boschetto C, Bonati F, Roberts A. Complicated monochorionic twin pregnancies: experience with bipolar cord coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(3):703-707

- ⁶⁴ Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, Pankrac Z, Swiatkowska M, Bornick PW, Allen MH. Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(4):982-991
- ⁶⁵ Moise Jr KJ, Johnson A, Moise KY, Kickeleit V. Radiofrequency ablation for selective reduction in the complicated monochorionic gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:198.e1-198.e5
- ⁶⁶ Paramasivam G, Wimalasundera R, Wiechec M, Zhang E, Saeed F, Kumar S. Radiofrequency ablation for selective reduction in complex monochorionic pregnancies *BJOG* 2010; 117: 1294-1298
- ⁶⁷ Lee H, Wagner AJ, Sy E, Ball R, Feldstein VA, Goldstein RB, Farmer DL. Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(5):459.e1-4
- ⁶⁸ James WH. A note on the epidemiology of acardiac monsters. *Teratology* 1977; 16:211-6
- ⁶⁹ Chang Y. Unique complications of monochorionic twins: diagnosis and management. *J Med Ultrasound* 2007; 15(1):1-8
- ⁷⁰ Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:907-912
- ⁷¹ Sepúlveda WH, Quiroz VH, Giuliano A, Henríquez R. Prenatal ultrasonographic diagnosis of acardiac twin. *J Perinat Med* 1993; 21(3):241-246
- ⁷² Healey MG. Acardia: predictive risk factors for the co-twin's survival. *Teratology* 1994; 50:205-213

- ⁷³ Arias F, Sunderji S, Gimpelson R, Colton E. Treatment of acardiac twinning. *Obstet Gynecol* 1998; 91(5 Pt 2):818-821.
- ⁷⁴ Weisz B, Peltz R, Chayen B, Oren M, Zalel Y, Achiron R, Lipitz S. Tailored management of twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 May;23(5):451-455
- ⁷⁵ Livingston JC, Lim FY, Polzin W, Mason J, Crombleholme TM. Intrafetal radiofrequency ablation for twin reversed arterial perfusion (TRAP): a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4):399.e1-3
- ⁷⁶ Tsao K, Feldstein VA, Albanese CT, Sandberg PL, Lee H, Harrison MR, Farmer DL. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(3):635-40
- ⁷⁷ Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22(4):409-419
- ⁷⁸ Valsky DV, Eixarch E, Martinez JM, Gratacós E. Selective intrauterine growth restriction in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2010; 30(8):719-726
- ⁷⁹ Gratacós E, Carreras E, Becker J, Lewi L, Enríquez G, Perapoch J, Higuera T, Cabero L, Deprest J. Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(2):159-63
- ⁸⁰ Sebire NJ, Snijders RJ, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(10):1203-7

- ⁸¹ Vanderheyden TM, Fichera A, Pasquini L, Tan TY, Wee LY, Frusca T, Fisk NM. Increased latency of absent end-diastolic flow in the umbilical artery of monochorionic twin fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(1):44-49
- ⁸² Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstet Gynecol* 2001 Feb;97(2):310-5
- ⁸³ Lewi L, Gucciardo L, Huber A, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 511.e1-511.e7
- ⁸⁴ Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, Sumie M, Nakata M. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther* 2009; 26(3):157-161
- ⁸⁵ Fick AL, Feldstein VA, Norton ME, Fyr CW, Caughey AB, Machin GA. Unequal placental sharing and birthweight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 178-83
- ⁸⁶ Lewi L, Cannie M, Blickstein I, Jani J, Huber A, Hecher K, Dymarkowski S, Gratacós E, Lewi P, Deprest J: Placental sharing, birthweight discordance and vascular anastomoses in monochorionic diamniotic placentas. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:587.e1-587.e8
- ⁸⁷ De Paepe ME, Shapiro S, Young Y, Luks FI. Placental characteristics of selective birth weight discordance in diamniotic-monochorionic twin gestations. *Placenta* 2010; 31: 380-386

- ⁸⁸ Hanley ML, Ananth CV, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL, Vintzileos AM. Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations. *Obstet Gynecol* 2002; 99(3):477-82
- ⁸⁹ Chang Y, Chang S, Chao A, Hsieh P, Wang C, Tseng L. The individual fetal weight/estimated placental weight ratios in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction *Prenat Diagn* 2008; 28: 217-221
- ⁹⁰ Sebire NJ, Talbert D, Fisk NM. Twin-to-twin transfusion syndrome results from dynamic asymmetrical reduction in placental anastomoses: a hypothesis. *Placenta* 2001; 22(5):383-91
- ⁹¹ Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez J, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 28-34
- ⁹² Gratacós E, Lewi L, Carreras E, Becker J, Higuera T, Deprest J, Cabero L. Incidence and characteristics of umbilical artery intermitente absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 23: 456-560
- ⁹³ Wee LY, Taylor MJ, Vanderheyden T, Talbert D, Fisk NM. Transmitted arterio-arterial anastomosis waveforms causing cyclically intermittent absent/reversed end-diastolic umbilical artery flow in monochorionic twins. *Placenta* 2003; 24(7):772-8
- ⁹⁴ Huber A, Diehl W, Zikulnig L, Bregenzer T, Hackelöer BJ, Hecher K. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27(1):48-52

- ⁹⁵ Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H, Takahashi Y, Sumie M, Nakata M, Matsushita M, Shinno T, H Naruse, Torii Y. Ultrasound predictors of mortality in mono chorionic twins with selective intrauterine growth restriction *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 22-26
- ⁹⁶ Muñoz-Abellana B, Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Ferrer Q, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Hypertrophic cardiomyopathy-like changes in mono chorionic twin pregnancies with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent/reversed end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(7):977-82
- ⁹⁷ Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, Allen MH. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of mono chorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(3):689-96.
- ⁹⁸ Gratacós E, Antolin E, Martínez J, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Enríquez G, Cabero L, Deprest J. Mono chorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermitente absento r reversed end-diastolic flow (Type III): feasibility and outcome of fetoscopic placental laser coagulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 669-675
- ⁹⁹ Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FP. Twin anemia-polycythemia sequence in two mono chorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta* 2007; 28(1):47-51
- ¹⁰⁰ Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(1):54.e1-5

- ¹⁰¹ Gucciardo L, Lewi L, Vaast P, Debska M, De Catte L, Van Mieghem T, Done E, Devlieger R, Deprest J. Twin anemia polycythemia sequence from a prenatal perspective. *Prenat Diagn* 2010; 30(5):438-42
- ¹⁰² Weingertner AS, Kohler A, Kohler M, Bouffet N, Hunsinger MC, Mager C, Hornecker F, Neumann M, Schmerber E, Tanghe M, Viville B, Favre R. Clinical and placental characteristics in four new cases of twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35(4):490-4
- ¹⁰³ Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Pasman SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27(4):181-90
- ¹⁰⁴ van Meir H, Slaghekke F, Lopriore E, van Wijngaarden WJ. Arterio-arterial anastomoses do not prevent the development of twin anemia-polycythemia sequence. *Placenta* 2010; 31(2):163-5
- ¹⁰⁵ Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn* 2010; 30(3):251-5
- ¹⁰⁶ Herway C, Johnson A, Moise K, Moise KJ Jr. Fetal intraperitoneal transfusion for iatrogenic twin anemia-polycythemia sequence after laser therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33(5):592-4
- ¹⁰⁷ Lopriore E, Hecher K, Vandenbussche FP, van den Wijngaard JP, Klumper FJ, Oepkes D. Fetoscopic laser treatment of twin-to-twin transfusion syndrome followed by severe twin anemia-polycythemia sequence with spontaneous resolution. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(2):e4-7

¹⁰⁸ Lewi L, Lewi P, Diemert A, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 493.e1-493.e7

¹⁰⁹ Smith NA, Wilkins-Haug L, Santolaya-Forgas J, Acker D, Economy KE, Benson CB, Robinson JN. Contemporary management of monochorionic diamniotic twins: outcomes and delivery recommendations revisited. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2):133.e1-6

¹¹⁰ Domingues A, Fonseca E, Vasco E, Moura P. Should apparently uncomplicated monochorionic twins be delivered electively at 32 weeks? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 1077-1080

¹¹¹ Sau A, Chalmers S, Shennan A, Fox G, Maxwell D. Vaginal Delivery can be considered in monochorionic diamniotic twins. *BJOG* 2006; 113: 602-604