

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

SÍNDROME DE TRANSFUSÃO FETO-FETAL: Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento

Tatiana Vanessa dos Santos Luís

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Orientador

Doutora Maria Luisa dos Santos Ferreira Vieira

Porto, 2017

Tatiana Vanessa dos Santos Luís Nº aluno: [201107449](#)

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Endereço eletrónico: tatiana_1714@hotmail.com

SÍNDROME DE TRANSFUÇÃO FETO-FETAL: Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Orientadora:

Dr^a Maria Luisa dos Santos Ferreira Vieira

Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia-Obstetrícia, Professora Auxiliar Convidada da disciplina de Obstetrícia do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer à Dr^a Luisa Vieira por me ter concedido a oportunidade de conhecer mais de perto não só um tema tão fascinante como é o caso do tema desta tese, mas também por me ter feito adquirir um gosto especial por uma área da Medicina tão bonita e de tão importante simbolismo como é a Obstetrícia.

Gostaria também de agradecer à minha família e aos meus amigos que me apoiaram ao longo destes seis anos de curso.

Índice

ABSTRACT	5
Resumo.....	6
Palavras-chave:	6
Materiais e métodos	6
Lista de abreviaturas	7
Introdução	8
Fisiopatologia.....	9
Epidemiologia	11
Manifestações clínicas.....	12
Manifestações cardíacas	13
Manifestações cerebrais	14
Monitorização	14
Diagnóstico	16
Diagnósticos diferenciais	18
Prognóstico.....	18
Tratamento	19
Fetoscopia	19
Amniorredução.....	20
Tratamento médico.....	20
Septostomia	21
Feticídio selectivo	21
Comparação entre técnicas.....	21
Complicações pós-tratamento	21
STFF e gestações múltiplas.....	22
Conclusão	23
Bibliografia	24

ABSTRACT

Twin to Twin Transfusion Syndrome affects about 9 to 15% of monochorionic diamniotic twins and is more common between the 14th and the 20th week of gestation, but can occur up to 30th week. Monochorionic twins share a single placenta with vascular anastomoses that connect the fetal circulations. The syndrome develops when an imbalance occurs in this circulation.

Twin to Twin Transfusion Syndrome typically presents itself during the second trimester of pregnancy and is based on two ultrasound criteria: a diamniotic monochorionic twin pregnancy and the evidence of oligo-polyhydramnios sequence. This sequence is established by defining cut-off values of the maximum vertical length of the largest bags of amniotic fluid.

Twin to Twin Transfusion Syndrome, according to Quintero, has five stages based on ultrasound findings and Doppler evaluation of the umbilical artery and venous duct. Stage I is characterized by the presence of the sequence oligo-polyhydramnios being that the bladder of the donor is visible and no Doppler abnormalities are present in both fetuses. In stage II the sequence oligo-polyhydramnios is present, Doppler evaluation of both fetuses is normal and the bladder of the donor twin is not visible. In stage III, oligo-polyhydramnios sequence is present, the bladder of the donor fetus is not visible and there are changes in Doppler evaluation: null or inverted diastolic flow in the umbilical artery or the inverted venous duct or pulsatile flow of the umbilical vein. In stage IV there are signs of fetal hydrops in one or both fetuses. Fetal demise of either fetus is named stage V disease.

Early diagnoses of Fetal-Fetal Transfusion Syndrome is highly important since the progression to higher stages implies a worse prognosis.

Treatment options include expectant treatment, amnioreduction, septostomy, fetoscopy with laser clotting of vascular anastomoses and selective feticide.

Resumo

A Síndrome de Transfusão Feto-Fetal é uma síndrome que afeta cerca de 9 a 15% dos gêmeos monocoriônicos diamnióticos e é mais comum entre as 14 e as 20 semanas de gestação, no entanto pode apresentar-se até as 30 semanas de gestação. Os gêmeos monocoriônicos partilham uma placenta única com anastomoses vasculares que ligam as circulações fetais. A síndrome desenvolve-se quando há um desequilíbrio nesta circulação.

Atualmente, o diagnóstico é efetuado no 2º trimestre de gravidez e é baseado em dois critérios ecográficos: uma gravidez gemelar monocoriônica diamniótica e na evidência de uma sequência de hidrâmnios/oligoâmnios. Esta sequência estabelece-se definindo valores de cut-off do comprimento vertical máximo das maiores bolsas de líquido amniótico. O oligoâmnios define-se como valor de maior bolsa igual ou menor que 2 cm, o que se verifica normalmente no gêmeo dador. O hidrâmnios corresponde à maior bolsa igual ou superior a 8 cm.

O Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, segundo Quintero, apresenta cinco estádios baseados nos achados ecográficos e na fluxometria doppler da artéria umbilical e ducto venoso. O estádio I caracteriza-se pela presença da sequência oligoâmnios/polihidrâmnios sendo a bexiga do feto dador visível e a fluxometria doppler de ambos os fetos normais. No estádio II está presente a sequência oligoâmnios/polihidrâmnios a fluxometria de ambos os fetos se encontra normal, não sendo possível visualizar a bexiga do gêmeo dador. No estádio III há presença de oligoâmnios/polihidrâmnios, não se visualiza a bexiga do feto dador e há presença de alterações na fluxometria doppler: fluxo diastólico nulo ou invertido na artéria umbilical ou do ducto venoso invertido ou fluxo pulsátil da veia umbilical. No estádio IV existem sinais de hidrôpsia fetal em um ou ambos os fetos. O estádio V caracteriza-se por morte fetal de um ou ambos os fetos.

O diagnóstico precoce do Síndrome de Transfusão Feto-Fetal é importante, uma vez que a progressão para estádios mais altos implica um pior prognóstico.

As técnicas de tratamento incluem tratamento expectante, tratamento médico a amniorredução, septostomia, fetoscopia com coagulação a laser das anastomoses vasculares e feticídio selectivo.

Palavras-chave:

Síndrome de Transfusão Feto-fetal; gravidez gemelar; amniorredução; septostomia; fotocoagulação a laser

Materiais e métodos

Foi utilizada para pesquisa bibliográfica diversas bases de dados partindo do *PubMed*, *Elsevier* e *Wiley Online Library (Wiley)*. Como métodos de pesquisa foram utilizadas várias combinações das palavras: Twin to Twin Transfusion Syndrome, twin pregnancy, Twin to Twin Transfusion Syndrome outcomes, laser photocoagulation, amnioreduction, sepstostomy, entre outras.

Lista de abreviaturas

STFF: Síndrome de Transfusão feto-fetal

AA: arterioarteriais

AV: arteriovenosas

VV: venovenosas

MC: Monocoriônicas

TAPS: Sequência Anemia-Policitemia

MCA-PSV: Pico sistólico da artéria cerebral média

BNP: péptido natriurético

ADH: hormona antidiurética

Introdução

As gestações gemelares monozigóticas representam aproximadamente 30% das gestações gemelares espontâneas. A incidência de gémeos monozigóticos está a aumentar, verificando-se um aumento de 2 a 12 vezes nos embriões concebidos com fertilização *in vitro*, devido ao aumento na procura das técnicas de reprodução medicamente assistida, particularmente o uso de injeção de espermatozóide intracitoplasmática (ICSI) e atrasos no tempo de transferência de embriões.^[1]

Das gestações gemelares monozigóticas, cerca de 25-30% são dicoriónicas diamnióticas, ou seja, o embrião divide-se antes da diferenciação das células embriogénicas que ocorre entre os 0-3 dias após a fecundação. Nas gestações gemelares monocoriónicas diamnióticas a divisão celular ocorre durante a fase de pré-implantação do blastocisto, 4-8 dias após a fecundação. Se a divisão ocorrer após a implantação do blastocisto, 8 a 12 dias após a fecundação, há uma gravidez de gémeos monocoriónicos monoamnióticos.^[2] Quando a divisão ocorre entre os 13 e os 14 dias após a fecundação, há uma gravidez de gémeos siameses.^[3]

Os gémeos monocoriónicos são os mais suscetíveis a complicações devido à arquitetura da placenta, uma vez que estes têm risco aumentado de morte fetal^[4]. Os fetos partilham a placenta e têm anastomoses vasculares entre as suas circulações que permitem o fluxo sanguíneo entre eles, normalmente este é equilibrado. Em cerca de 10 a 15% dos casos^[1], o fluxo torna-se desequilibrado e gera-se um ambiente favorável ao desenvolvimento do Síndrome de Transfusão Feto-fetal (STFF)^[5]. A STFF é muito rara em gémeos monozigóticos com placentas dicoriónicas ou monoamnióticas^[2]. Nos gémeos monozigóticos, há uma taxa de abortamento elevada, particularmente antes das 24 semanas e a maioria devido a STFF.^[6]

A STFF tem uma incidência de 1 a 3 por 10000 gestações. A STFF é mais prevalente nas gestações MC espontâneas do que nas medicamente assistidas.^[7]

A STFF desenvolve-se normalmente entre as 16 e 28 semanas de gestação (no segundo trimestre), mas pode ocorrer mais cedo ou mais tarde na gestação (até as 30 semanas ou mais).^[8]
⁹⁾ O seu diagnóstico é feito através de ecografia e Doppler. As características ecográficas da STFF podem ser incorporadas num sistema de estadiamento (I-IV) numa tentativa de correlacionar a gravidade ecográfica com o prognóstico.^[7]

Os tratamentos disponíveis são: fetoscopia a laser, amniorredução, redução seletiva ou término da gravidez. Os fatores que determinam a abordagem de tratamento são a idade gestacional ao diagnóstico, o comprimento cervical e implicações técnicas na fetoscopia como localização da placenta, locais de inserção do cordão e anatomia materna.^[1] Sem tratamento, a mortalidade perinatal é de cerca de 90%.^[5, 10]

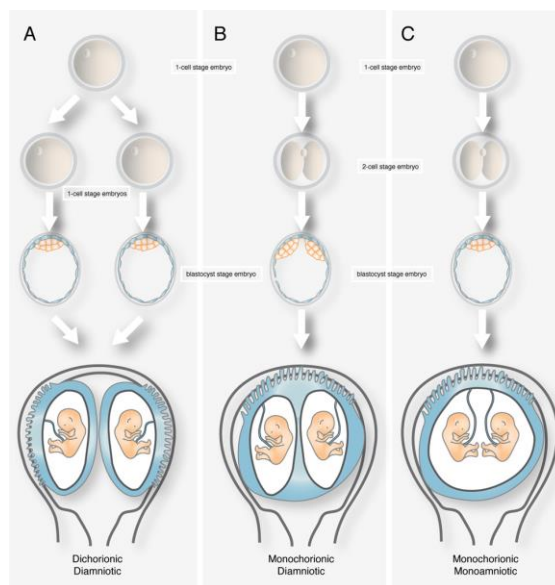


Figura 1 Disposição uterina dos gêmeos monozigóticos^[11]

Fisiopatologia

A STFF pode desenvolver-se em diferentes idades gestacionais e com diferentes graus de evidências clínicas. Em alguns casos apresenta rápida progressão e noutros um curso indolente. Não é possível prever qual o curso que irá a paciente apresentar. ^[5]

Esta é diagnosticada normalmente no segundo trimestre, uma vez que: a placenta já tem as suas anastomoses estabelecidas; o tamanho da placenta é menor em relação ao feto, o que dificulta a compensação dos desequilíbrios; porque os capilares do recetor distendem-se devido a uma maior pressão luminal; há um aumento da pressão coloidal e da viscosidade no sangue fetal no decorrer da gestação e por último, os rins dos fetos só estão completamente funcionais a partir da 12^a semana de gestação, quando a pele ainda é altamente permeável ao líquido amniótico. ^[7]

Os gêmeos monocoriônicos partilham uma placenta única com anastomoses que ligam as circulações fetais permitindo a transfusão entre gêmeos. Este é um fenómeno fisiológico, desde que o fluxo sanguíneo entre os fetos seja equilibrado. ^[12]

As placentas monocoriônicas diamnióticas apresentam anastomoses que ligam as circulações fetais. Nas placentas monocoriônicas existem essencialmente três tipos de anastomoses: venovenosas (VV), arterioarteriais (AA) e arteriovenosas (AV). As AV são encontradas em 90-95% das placentas, as AA em 85-90% e as VV em 15-20%.

As anastomoses AA e VV encontram-se na superfície da placenta e têm o potencial para fluxo bidirecional, que varia de acordo com a pressão dinâmica entre as circulações dos dois fetos. Nas anastomoses AV, os vasos estão à superfície da placenta, no entanto as anastomoses ocorrem num cotilédone, na profundidade da placenta. As anastomoses AV apenas permitem um fluxo unidirecional. ^[2]

A presença de anastomoses AV em maior número, associadas à falta de anastomoses superficiais AA e VV ou quando estas anastomoses superficiais são particularmente pequenas há um maior risco de desenvolver STFF. ^[1] A taxa de mortalidade é mais alta na ausência de anastomoses AA (42%) e mais baixa quando estas estão presentes (15%), sendo protetoras para

o desenvolvimento de STFF. ^[2] O mapeamento da placenta para a presença de anastomoses AA pela cor do fluxo e espectro do Doppler tem limitações técnicas, sendo a maioria das anastomoses detetadas apenas após 18 semanas de gestação. O aumento da idade gestacional, a presença de placenta anterior e vasos de diâmetro aumentado melhoram a habilidade de detetar as anastomoses AA. Esta técnica tem uma sensibilidade de 0,85 e uma especificidade de 0,927. ^[5]

O desequilíbrio da transfusão sanguínea é mediado em parte pelas anastomoses arteriovenosas (AV) na placenta e, para além disto, o diâmetro dos vasos envolvidos e a resistência intrínseca da placenta também influenciam o desenvolvimento de STFF. ^[5]

O desequilíbrio do fluxo sanguíneo entre as placentas, leva à depleção de volume no gêmeo dador e este torna-se hipovolémico e oligúrico enquanto o gêmeo recetor torna-se hipervolémico e poliúrico. ^[5]

No gêmeo dador, em resposta há diminuição do volume circulante, há ativação do sistema renina-angiotensina que desencadeia um aumento na reabsorção tubular e na produção de angiotensina-II, que leva a vasoconstrição para manutenção do volume circulante. ^[5] A hipoperfusão renal resulta em hipoplasia renal tubular e atrofia ^[1]. A consequência é a hipertensão no dador. Pode também ter um efeito paradoxal, diminuindo a perfusão renal e da placenta, agravando a oligúria e resultando em restrição de crescimento. ^[5] Ocorre diminuição da distensão vesical com diminuição da frequência de esvaziamento da bexiga ou completa ausência de enchimento vesical num período de 60 minutos. Estas alterações podem progredir para oligohidrâmnios (valor de maior bolsa igual ou menor que 2 cm) ou anidrâmnios (gêmeo colado à parede uterina). ^[1]

No gêmeo recetor, a pressão auricular aumentada gera um aumento na síntese de péptido natriurético (BNP) que aumenta a taxa de filtração glomerular e diminui a reabsorção tubular no rim. A supressão de ADH (hormona antidiurética) também aumenta a produção de urina do recetor, resultando em polihidrâmnios (corresponde à maior bolsa igual ou superior a 8 cm.). A inibição do rim pelo sistema renina-angiotensina é a resposta expectável à hipervolemia do feto recetor, portanto o rim deste revela alterações consistentes com microangiopatia hipertensiva devido aos elevados níveis de moléculas efetoras do sistema renina angiotensina. Provavelmente estas moléculas são transferidas do dador para o recetor através das anastomoses da placenta. O BNP é mais alto no feto recetor do que no feto dador. ^[5] No entanto, em gravidezes sem STFF o BNP não se correlaciona com o fluido amniótico. ^[7]

Foram encontradas no gêmeo recetor alterações cardiovasculares com hipertrofia ventricular e regurgitação das válvulas auriculoventriculares que podem ser atribuídas ao excesso de volume, no entanto, era esperado um aumento do débito cardíaco que não se observa. Estas observações sugerem um aumento na pós-carga cardíaca secundária ao desenvolvimento sistémico de hipertensão. No entanto, não é claro quais os mediadores desta hipertensão no recetor. A endotelina-1, um potente vasoconstritor tem sido implicada na produção de hipertensão sistémica no gêmeo recetor ^[5] e está aumentada *in útero* e ao nascimento nos fetos recetores com STFF severa, principalmente nos que têm hidrôpsia. As alterações cardiovasculares *in utero* manifestam-se como alterações no Doppler venoso, incluindo a ausência ou inversão da onda a no ducto venoso, fluxo pulsátil na veia umbilical ou regurgitação tricúspide, com eventual progressão para hidrôpsia. ^[7]

Portanto, o desequilíbrio no volume sanguíneo desencadeado pelas anastomoses vasculares inicia uma cascata de eventos em ambos os fetos à qual se poderiam adaptar se não estivessem confinados a um ambiente intrauterino, no entanto, leva a uma significativa morbidade e mortalidade que está associada ao STFF não tratado. ^[5]

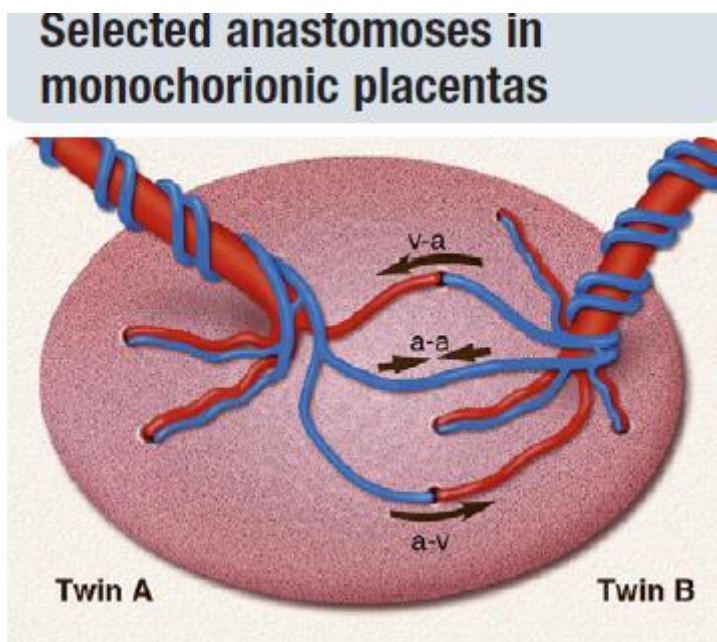


Figura 2- Anastomoses entre as placentas^[2]

Epidemiologia

A prevalência da STFF é de aproximadamente 1 a 3 em 10000 nascimentos.

De acordo com os centros de fetoscopia, cerca de 11-15% dos casos eram estadio I, 20-40% eram estadio II, 38-60% estavam no estadio III, 6-7% no estadio IV e 2% estavam no estadio V. Apesar de a STFF poder desenvolver-se a qualquer altura da gestação, a maioria dos casos é diagnosticado no segundo ou terceiro trimestre.^[2, 13]

A STFF não progride de forma previsível. Mais de três quartos dos casos de STFF no estadio I permanecem estáveis ou regridem sem intervenções invasivas.^[2] Em 5% dos casos de estádios I e II pode ocorrer morte de um dos fetos ou ambos sem nenhum aviso. [14]A história natural para estádios avançados (superior ou igual ao III) é tenebroso, com perdas entre os 70-100%, em especial quando se apresentam antes das 26 semanas. Estima-se que a STFF é responsável por 17% da mortalidade perinatal em gémeos, e por cerca de metade de todas as mortes perinatais em gémeos monocoriónicos diamnióticos. Sem tratamento, a perda de pelo menos um feto é comum, sendo que em 10% dos casos ocorre também a morte do gémeo restante e em 10-30% dos gémeos sobreviventes verifica-se deficiência neurológica. No geral, a sobrevivência de um gémeo na STFF varia entre os 15-70%, dependendo da idade gestacional ao diagnóstico e gravidade da doença.^[2]

Tabela 1- Incidência e progressão do estadio I^[2]

Natural history of stage I twin-twin transfusion syndrome ¹⁹⁻²¹			
Stage	Incidence of progression to higher stage	Incidence of resolution, regression to lower stage, or stability	Overall survival
I	6/39 (15%)	33/39 (85%)	102/118 (86%)

SMFM. Twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2013.

Manifestações clínicas

A apresentação da STFF é altamente variável.^[2] A principal manifestação clínica da STFF é a evidência de hipervolemia no gêmeo recetor com evidências de hipovolemia no gêmeo dador em simultâneo, o que pode ser subsequentemente complicado por anomalias cardiovasculares. Atualmente, a ecografia pré-natal permite o diagnóstico preciso de STFF e estadiamento da sua gravidade. Os sinais de hiper e hipovolemia evoluem durante a gestação e a apresentação ecográfica pode variar entre o primeiro e segundo trimestres.^[1]

No primeiro trimestre, a urina fetal apenas contribui para uma pequena parte do volume do fluido amniótico. Portanto, o polihidrâmnios e oligohidrâmnios não são tão proeminentes como no fim da gestação. Durante a ecografia do primeiro trimestre, a discordância da espessura da translucência da nuca (NT) bem como alterações do fluxo do ducto venoso e da válvula tricúspide podem ser os únicos sinais de desequilíbrio no volume e estão relacionados com a progressão clínica para STFF no segundo trimestre.

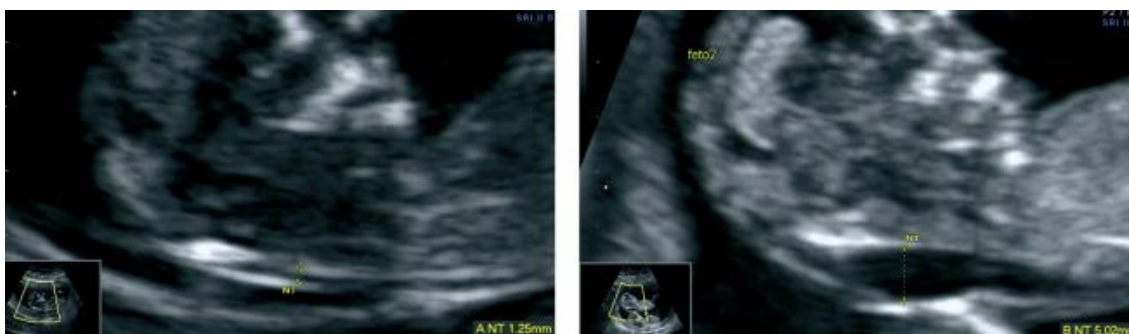


Figura 3 Discrepância da NT em gémeos MCDA^[15]

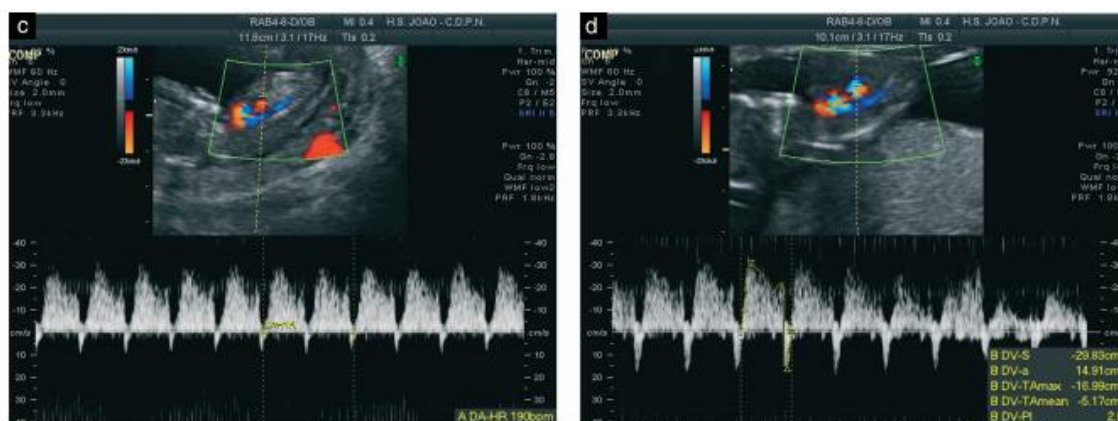


Figura 4 Doppler do fluxo sanguíneo com inversão da onda a no ducto venoso^[15]

No segundo trimestre, a sequência de poliúria no recetor e oligúria no dador associadas à sequência de polihidrâmnios/oligohidrâmnios nos gémeos torna-se o principal critério diagnóstico para STFF. Uma vez feito o diagnóstico de STFF, o agravamento do polihidrâmnios e as manifestações cardiovasculares definem o risco para parto pré-termo, lesão fetal e nado-morto.^[1] Outras alterações que podem estar presentes no segundo trimestre são a inserção velamentosa do cordão umbilical (encontrada em um terço das placentas com STFF) e pregueamento da membrana entre os fetos (associado ao desenvolvimento de STFF em mais de um terço dos casos).^[2] O pregueamento da membrana entre os fetos é um marcador ecográfico que demonstra uma diminuição na quantidade de líquido amniótico de uma bolsa em relação à outra e foi proposto como um teste de rastreio para as gestações monocoriônicas diamnióticas que irão desenvolver STFF.^[16, 17]

No terceiro trimestre, a discordância de crescimento fetal e de volume pode ocorrer e a atividade uterina pode também ter impacto na dinâmica da placenta. Podem também estar presentes sintomas maternos, uma vez que, o polihidrâmnios pode aumentar a distensão uterina, diminuir o comprimento cervical e resultar em parto pré-termo.^[1] Para além disto, pode ocorrer síndrome espelho materno (*maternal mirror syndrome*), uma síndrome rara em que a mãe desenvolve edema em associação à hidrúpsia fetal, constituindo um risco aumentado de morbidade materna e fetal. Sintomas maternos como instalação rápida de edema, com compromisso respiratório ou cardíaco deve obrigar a uma avaliação rápida do feto para STFF. A fisiopatologia desta síndrome é desconhecida, mas uma das suas potenciais causas é a STFF.^[1, 18]

Manifestações cardíacas

A prevalência de anomalias cardíacas congénitas em gémeos com STFF é de 5%, particularmente no gémeo recetor. Deve fazer-se ecocardiograma fetal em todos os gémeos monocoriônicos uma vez que têm risco 9 vezes maior de anomalias cardíacas e um risco até 14 vezes maior em gémeos com STFF. Pensa-se que a placenta anormal que ocorre nos gémeos monocoriônicos, particularmente nos casos em que desenvolvem STFF, contribua para a formação anormal do coração fetal.^[2]

As manifestações cardiovasculares resultam das alterações no volume intravascular e da exposição aos mediadores vasoativos e ocorrem primariamente no feto recetor. Este tem um risco acrescido de disfunção do miocárdio, incluindo hipertrofia do miocárdio (em 61%) por *overload* de volume e obstrução funcional do fluxo direito. A ecografia pode detetar aumento do tamanho do coração, do índice cardiotorácico e depressão do índice de performance do miocárdio^[1, 19]. O índice de performance do miocárdio é um índice da função ventricular global, medido por velocimetria Doppler. É uma medida da função sistólica e diastólica e é usado na monitorização dos fetos com STFF.^[2] A disfunção cardíaca pode também manifestar-se como regurgitação atrioventricular (ocorre em 21%), reversão do fluxo direcional do arco transversal e fusão das ondas de fase activa precoce do padrão de influxo atrioventricular (disfunção diastólica)^[1]. No geral, dois terços dos gémeos recetores apresentam disfunção diastólica, indicado pelo aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico, que está associado a aumento do risco de morte fetal. A resposta cardiovascular à STFF contribui para o pior *outcome* nos gémeos recetores enquanto os gémeos recetores com função cardíaca normal têm maior sobrevivência.^[2] Alterações na performance do miocárdio foram descritas, especialmente em gémeos recetores, nos estádios I e II de STFF.^[2]

As manifestações cardiovasculares podem estar presentes independentemente de anomalias no volume. [1]

Apesar das alterações cardíacas não serem um dos critérios diagnósticos de STFF, o ecocardiograma é realizado em muitos centros, nos quais se verificou que há um agravamento da função cardíaca nos estádios avançados. No entanto, pode detetar-se disfunção cardíaca em 10% dos casos iniciais de STFF. [1]

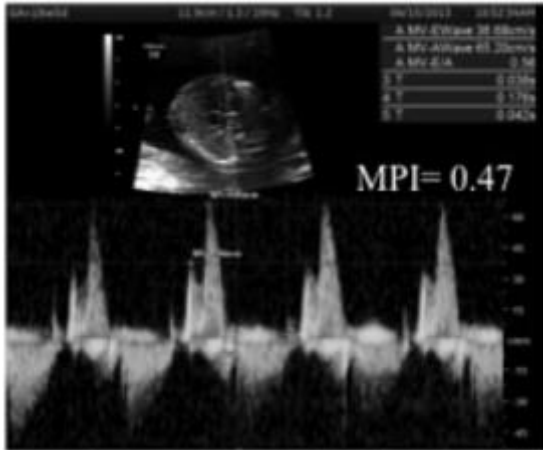


Figura 5 Cardiomiopatia no gêmeo recetor às 18 semanas num estadio IV de STFF[1]

Manifestações cerebrais

Em casos severos de STFF e de restrição de crescimento intrauterino, podem ocorrer anormalidades cerebrais. Estas podem ser ventriculomegalia, microcefalia ou hidrocefalia. Estes casos podem também ocorrer após fetoscopia, resultante de alterações agudas na reperfusão vascular. [1]

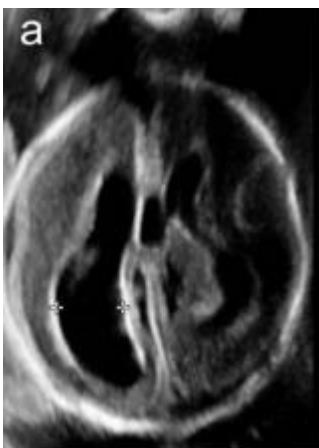


Figura 6 Ventriculomegalia unilateral em ecografia[20]

Monitorização

Todas as gestações gemelares são consideradas “em risco” até o número de placentas ser determinado. A corionocidade é determinada com certeza no primeiro trimestre. Nas gestações monocoriônicas é recomendada maior vigilância, uma vez que o início e a progressão para STFF são variáveis e o seu tratamento precoce prolonga a idade gestacional e melhora as taxas de sobrevivência. ^[1, 2]

Nas gestações gemelares, deve realizar-se uma ecografia entre as 10-13 semanas para determinar a viabilidade, corionocidade, comprimento crânio-caudal e translucência da nuca. ^[2] A translucência da nuca está aumentada em casos de anomalias cromossômicas, defeitos cardíacos e síndromes genéticas, pode também estar aumentada no feto recetor e está associada as alterações hemodinâmicas presentes na STFF. No entanto, o uso exclusivo da discordância da translucência da nuca não fornece discriminação suficiente para ser usado como rotina, esta deve ser usada em conjunto com as alterações do fluxo no ducto venoso. ^[5]

São recomendadas ecografias de duas em duas semanas, com início às 16 semanas para as gestações monocoriônicas para detetar e subsequentemente estadiar a STFF. ^[1] São necessárias ecografias bissemanais uma vez que a progressão da STFF ocorre rapidamente. ^[2] Nestas ecografias deve avaliar-se as bolsas verticais máximas, o crescimento fetal e o tamanho da bexiga. É recomendada avaliação semanal se existirem suspeitas clínicas de risco de progressão para STFF, como discordância no líquido amniótico. Para completar a avaliação e estadiamento da STFF, bem como quais as possibilidades de tratamento, deve realizar-se um perfil Doppler para cada feto e uma medição do comprimento cervical materno. O perfil Doppler de ambos os fetos deve incluir a artéria umbilical, o ducto venoso e Doppler da veia umbilical, pois são estes parâmetros que definem a gravidade de STFF. ^[1, 2] Além disso, é necessário medir a velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média (MCA-PSV) para diagnosticar ou distinguir entre STFF e TAPS (Sequência Anemia-Policitemia) coexistente.

Na ausência de sinais diagnósticos, a previsão de quais as gestações monocoriônicas que vão desenvolver STFF é limitada e requer vigilância ecográfica até ao parto para detetar complicações tardias. Estudos indicam um risco aumentado da progressão para STFF em casos de discordância na translucência da nuca com alteração do fluxo do ducto venoso, discordância no líquido amniótico, discordância no crescimento fetal superior a 25%, diferença entre as circunferências abdominais superior a 10% entre as 14 e 22 semanas de gestação. ^[1] Portanto, antes das 14 semanas, os gémeos monocoriônicos diamnióticos podem ser avaliados com a translucência da nuca e o comprimento crânio-caudal. Caso sejam encontradas alterações como as mencionadas anteriormente, a vigilância deverá ser semanal em vez de quinzenal. ^[2]

As gestações monocoriônicas têm maior risco de aneuploidias e anomalias congénitas, pelo que as pacientes devem receber aconselhamento genético e no segundo trimestre realizar avaliações anatómicas do feto, como ecocardiograma fetal. São encontradas anomalias congénitas em cerca de 10% dos gémeos monocoriônicos. Os defeitos cardíacos são os mais comuns. ^[1]

Na mãe a vigilância da gestação monocoriônica inclui a avaliação de sintomas relacionados com polihidrâmnios acompanhados de ecografia para avaliar o comprimento cervical devido ao risco aumentado de parto pré-termo. A idade gestacional aquando o parto é o melhor preditor de *outcome*. ^[1]

Tabela 2 Sinais ecográficos no 1º e 2º trimestre associados ao desenvolvimento de STFF

First- and second-trimester sonographic findings associated with twin-twin transfusion syndrome
First-trimester findings
Crown-rump length discordance ⁴³
Nuchal translucency >95th percentile ^{42,44} or discordance >20% between twins ^{45,46}
Reversal or absence of ductus venosus A-wave ^{47,48}
Second-trimester findings
Abdominal circumference discordance ⁴³
Membrane folding ^{28,42}
Velamentous placental cord insertion (donor twin) ²⁸
Placental echogenicity (donor portion hyperechoic) ⁴⁹
<i>SMFM. Twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2013.</i>

Diagnóstico

A STFF é de diagnóstico pré-natal, por ecografia. Os critérios de diagnóstico são: a presença de uma gravidez monocoriônica diamniótica (MCDA) e a presença de uma sequência oligoâmnios/polihidrâmnios. O oligoâmnios define-se como valor de maior bolsa igual ou menor que 2 cm, o que se verifica normalmente no gêmeo dador e corresponde ao ILA inferior ao percentil 5 na medição de fluido amniótico da maior bolsa livre de cordão em cada quadrante. O hidroâmnios corresponde à maior bolsa igual ou superior a 8 cm e enquadra-se ILA superior ao percentil 95 na medição de fluido amniótico da maior bolsa livre de cordão em cada quadrante. A presença de ambas as características define o estadio I de STFF. Nos casos em que não se verificam ambos os critérios, ocorre progressão para STFF em menos de 15% dos casos. ^[13, 22] Apesar de discordância de crescimento (definida como superior a 20%) e restrição de crescimento intrauterino (peso fetal inferior a 10% do esperado para idade gestacional) estes não são critérios diagnósticos.^[2] A STFF pode ocorrer em pares de gêmeos, trigêmeos ou gestações com maior número de gêmeos.^[2]

A Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, segundo Quintero, apresenta cinco estádios baseados nos achados ecográficos e na fluxometria doppler da artéria uterina e ducto venoso. O estadio I caracteriza-se pela presença da sequência oligoâmnios/polihidrâmnios sendo a bexiga do feto dador visível e a fluxometria doppler de ambos os fetos normais. No estadio II está presente a sequência oligoâmnios/polihidrâmnios a fluxometria de ambos os fetos se encontra normal, não sendo possível visualizar a bexiga do gêmeo dador. No estadio III há presença de oligoâmnios/polihidrâmnios, não se visualiza a bexiga do feto dador e há presença de alterações na fluxometria doppler: fluxo diastólico nulo ou invertido na artéria uterina ou do ducto venoso invertido (onda a) ou fluxo pulsátil da veia umbilical. No estadio IV existem sinais de hidrôpsia fetal em um ou ambos os fetos. O estadio V caracteriza-se por morte fetal de um ou ambos os fetos. ^[23] ^[5] Apesar dos estádios não se correlacionarem perfeitamente com a sobrevivência perinatal, estes permitem identificar os casos que beneficiarão de tratamento. ^[2]

O estadio I define-se como uma sequência oligo/polihidrâmnios com valor de maior bolsa igual ou inferior a 2 no gêmeo dador e igual ou superior a 8 no gêmeo recetor.

O estadio II é um estadio mais progressivo e inclui a não visualização do preenchimento vesical no gêmeo dador. Alguns investigadores sugerem que a presença de uma bexiga pequena que falha no preenchimento durante uma ecografia prolongada deve classificar-se como doença de estadio II.

O estadio III é diagnosticado quando os resultados do Doppler estão alterados, incluindo ausência ou inversão da velocidade diastólica da artéria umbilical no ducto venoso ou velocidade venosa umbilical pulsátil no gêmeo dador, recetor ou em ambos. Portanto, são possíveis inúmeras combinações de anomalias no Doppler. Tipicamente, as anomalias no fluxo arterial umbilical são observadas nos gêmeos dadores, enquanto os recetores apresentam alterações no ducto venoso ou no Doppler venoso umbilical pulsátil, indicativos de falência cardíaca iminente. O estadio III pode ser subdividido em III-D, III-R ou III D-R para indicar qual dos gêmeos apresenta alterações no Doppler. [24]

O estadio IV está presente quando é diagnosticado hidrósia fetal (ascite, efusão pericárdica, efusão pleural ou edema do couro cabeludo) em algum dos gêmeos. Normalmente é primeiro observada no gêmeo recetor. [24]

O estadio V caracteriza-se por morte fetal de um ou ambos os fetos. [13] Neste estadio, é importante uma avaliação do gêmeo sobrevivente que inclua imagens do cérebro fetal (ecografia e RMN) [1], uma vez que os sobreviventes da morte intrauterina têm um risco médio superior a 20% de compromisso do desenvolvimento neurológico [20]; e também Doppler da artéria cerebral média (MCA-PVS) para avaliar se há anemia (que está presente quando MCA-PVS superior ao percentil 95). [1]

Tabela 3- Critérios de estadiamento STFF

Staging of twin-to-twin transfusion syndrome.

Stage	Findings
1	Polyhydramnios in recipient sac (MVP >8 cm) and oligohydramnios in the donor sac (MVP <2 cm)
2	No visible bladder in the donor twin
3	Doppler abnormality consisting of absent or reverse flow in the umbilical artery, reverse flow in the ductus venosus or pulsatile flow in the umbilical vein
4	Ascites or hydrops in either fetus
5	Demise of either fetus

MVP, maximum vertical pocket of amniotic fluid.

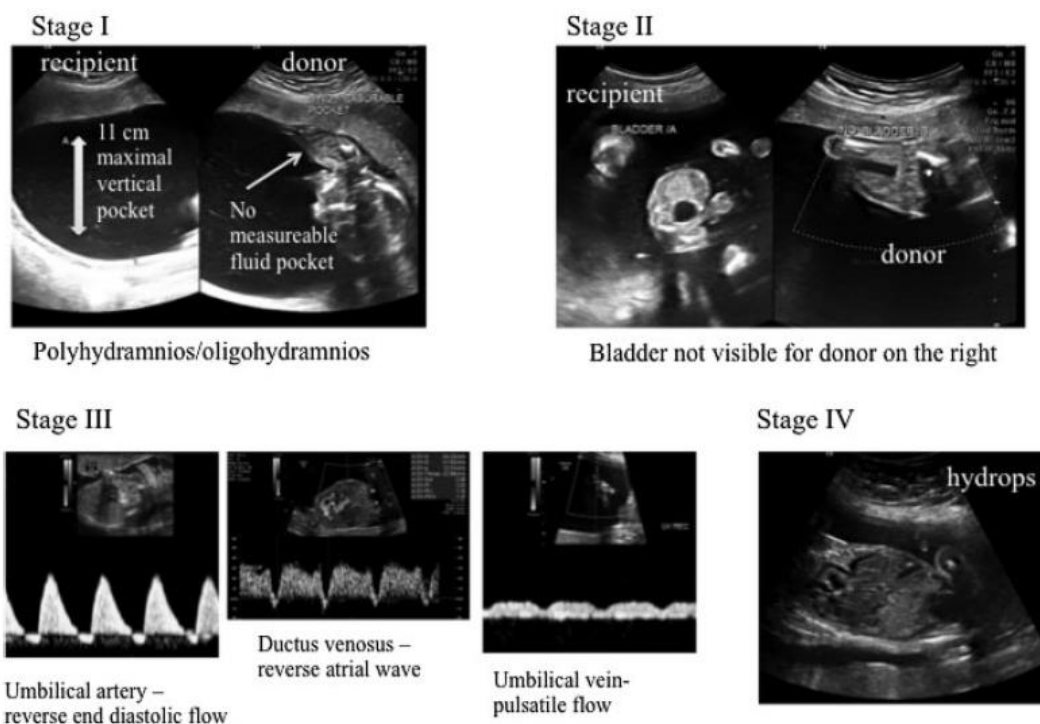


Figura 7 Evidências ecográficas correspondentes aos diferentes estádios da STFF^[1]

Diagnósticos diferenciais

O diagnóstico de STFF é baseado na presença da sequência de polihidrâmnios/oligoâmnios num par de gémeos monocoriônicos diamnióticos. Estes critérios restritos são importantes para distinguir STFF de discordância de crescimento e restrição de crescimento intrauterino.^[1]

A distinção entre STFF e restrição de crescimento intrauterino é difícil uma vez que o gémeo com restrição de crescimento pode mimetizar o gémeo dador apresentando-se com oligohidrâmnios, uma bexiga pequena e um fluxo anormal na artéria umbilical. No entanto, a falta de polihidrâmnios na outra cavidade amniótica exclui o diagnóstico de STFF.

A presença de polihidrâmnios sem visualização da membrana que separa os fetos pode levar ao falso diagnóstico de uma gravidez gemelar monoamniótica. Apesar da STFF ocorrer em gestações monoamnióticas, há maior probabilidade de o gémeo dador ter anidrâmnios, com a membrana amniótica envolta em torno do seu corpo (*stuck-twin*). Na maioria dos casos o gémeo dador está fixado à parede uterina. Uma variante do *stuck twin* ocorre quando há divisão das membranas que envolvem o gémeo dador com oligohidrâmnios grave e ligados há parede uterina por uma parte das membranas. Pode aparentar que está a flutuar na cavidade amniótica do recetor com polihidrâmnios, induzindo em erro que está rodeado por uma quantidade de líquido amniótico normal. Outras causas de *stuck twin* não associadas à STFF são as infeções virais, doença renal e agenesia do ducto venoso.^[13]

Prognóstico

A gravidade da doença à apresentação segundo os estadios definidos por Quintero é um dos principais determinantes do *outcome* fetal. A progressão para um estadio mais alto está associada a pior prognóstico. Portanto, o diagnóstico precoce é fundamental. Um diagnóstico e uma referência oportunos são essenciais para um ótimo *outcome*.^[9]

Tratamento

Fetoscopia

No estadio I da STFF o tratamento de eleição é o tratamento expectante (este implica não intervir, também chamado tratamento conservador) ou fetoscopia (com sobrevivência geral de 85% e 86% respetivamente). O tratamento para o estadio I continua sem uma opção ideal. Para os estádios II a IV diagnosticados entre as 16 e 26 semanas de gestação, a fetoscopia a laser com fotocoagulação das anastomoses da placenta é o tratamento de primeira linha. Atualmente, a coagulação seletiva a laser dos vasos comunicantes permite a sobrevivência de pelo menos 1 gêmeo em 76% dos casos graves que se apresentam antes das 26 semanas de gestação. [11] Não há contraindicações formais para a terapia a laser, apesar de um curto comprimento do cérvix (menos de 15 mm) pode indicar um maior risco de parto pré-termo.^[1]

O procedimento a laser inicia-se com a introdução do fetoscópio na bolsa do recetor para identificar e coagular as anastomoses entre os gêmeos ao longo da vasculatura equatorial com uma fibra laser, seguida de oclusão a laser e tem como objetivo a dicorionização da placenta. Esta técnica denomina-se “Técnica de Solomon” e cria a separação de ambos os territórios vasculares fetais na superfície da placenta. Esta técnica melhora a sobrevivência de ambos os fetos e a sobrevivência neonatal geral, com taxas de 84,6% e 86,5% respetivamente. Pode também desempenhar um papel na prevenção da recorrência de STFF e no desenvolvimento de TAPS uma vez que reduz a incidência de pequenas anastomoses residuais. No entanto, foram identificadas anastomoses profundas na placenta que não podem ser fotocoaguladas a laser.^[25] A fetoscopia a laser no tratamento da STFF melhora o *outcome* do desenvolvimento neurológico na criança.^[12]

A idade gestacional média em que ocorre o parto após o tratamento a laser está entre as 32 a 33 semanas de gestação e está a aumentar devido à melhoria nas técnicas de laser e à maior experiência dos operadores.^[1]

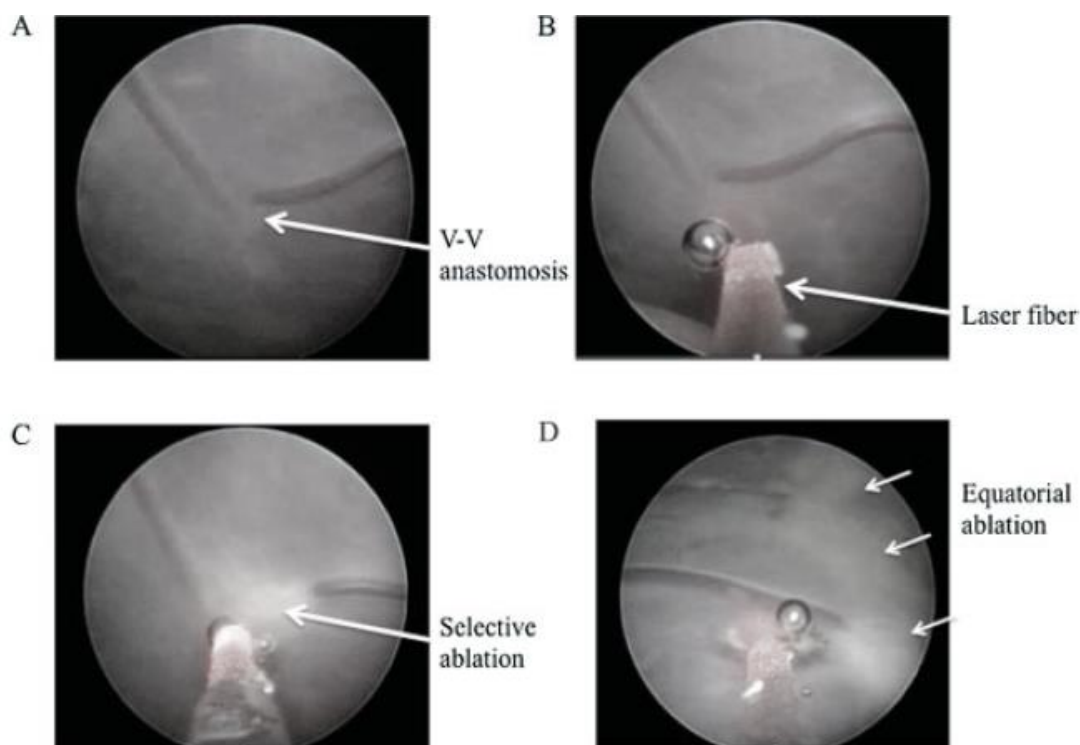


Figura 8 Fetoscopia a laser com fotocoagulação da placenta e dicorionização equatorial ^[1]

Amniorredução

A técnica de amniorredução poder ser usada a partir das 15 semanas de gestação quando a maior bolsa vertical no gêmeo recetor é maior que 8 cm, com o objetivo de atingir uma bolsa vertical máxima de 5-6 cm. O objetivo é reduzir o polihidrâmnios e, como consequência, reduzir o risco de parto pré-termo. Para além de reduzir o volume do líquido, a diminuição do líquido intra-amniótico e da pressão da vasculatura da placenta melhora o fluxo sanguíneo da placenta.^[14] No entanto, esta técnica não melhora a disfunção cardíaca, que pode progredir até ao parto.^[1]

A amniorredução pode ser uma opção de tratamento em situações em que não está disponível a fetoscopia a laser, quando se aguarda transferência para uma unidade em que possa ser realizada a fetoscopia ou quando a STFF é diagnosticada após as 26 semanas de gestação, principalmente para alívio sintomático materno.^[26] No entanto, a fetoscopia a laser demonstrou viabilidade para além do limite das 26 semanas de gestação.^[9]

Esta técnica é realizada com uma agulha de calibre 18 ou 20, pode ser usada aspiração com seringa ou com recipientes a vácuo.^[2]

A idade gestacional média de parto em casos submetidos a amniorredução é de 29 semanas.^[1]

Tratamento médico

O tratamento médico é mais usado em combinação com a amniorredução ou fetoscopia a laser. Num estudo realizado em 2010, a administração materna de nifedipina (tocolítico) 24-48 horas antes da terapêutica com laser demonstrou melhores *outcomes* nos 171 casos de gêmeos

recetores com cardiomiopatia. Atualmente o tratamento médico não é recomendado nem como primeira linha nem como terapêutica adjuvante no tratamento da STFF.^[14]

Septostomia

A septostomia permite o equilíbrio dos volumes do líquido amniótico entre gêmeos. Isto corrige o polihidrâmnios e possivelmente melhora o estado hemodinâmico do gêmeo dador permitindo reidratação oral e melhoria da reabsorção do fluido. No entanto, a septostomia está associada a um risco de ruptura das membranas entre os gêmeos, criando uma gestação monoamniótica funcional. Isto confere risco de torção do cordão umbilical e morte de ambos os fetos. Foi abandonada como forma de tratamento da STFF.^[14]

Feticídio selectivo

A redução seletiva envolve a interrupção do processo de transfusão por feticídio intencional de um dos gêmeos. É imperativo que todas as conexões vasculares sejam ocluídas simultaneamente para prevenir a exsanguinação de um gêmeo para o outro. Este tratamento é reservado para casos graves de STFF em que a morte de um dos fetos é eminente ou extremamente provável.^[14] A técnica mais utilizada neste tratamento é a fotocoagulação a laser do cordão umbilical, a partir das 20 semanas de gestação. Podem ser utilizadas outras técnicas como embolização, ligação do cordão, compressão externa do cordão, radiofrequência e diatermia monopolar e bipolar do cordão.^[9]

Antes deste procedimento é realizada profilaxia com cefazolina 1 g IV ou clindamicina 600 mg IV e tocólise com 100 mg de indometacina por supositório e anestesia local no miométrio com xilocaína 1% é também guiado por ecografia.^[9]

Comparação entre técnicas

As gravidezes tratadas com fetoscopia quando comparadas com as tratadas com amniorredução a mortalidade foi inferior (48% vs 59%), tal como a morte perinatal (26 % vs 44%) e neonatal (7,6% vs 26%). Não houve diferenças significativas na morte de pelo menos um dos fetos (58% vs 63%). Este efeito foi significativo nas gestações com STFF em estadio I e II ao contrário dos estadio III e IV.

Não houve diferenças significativas entre a septostomia (13%) e a amniorredução (12%) em termos de morte fetal, morte de um dos fetos (40% vs 50%) ou morte neonatal (26% vs 24%).^[1] Não houve diferenças na mortalidade materna em ambos os tratamentos, sendo baixa em ambos.^[9]

Complicações pós-tratamento

O principal *outcome* adverso após tratamentos invasivos incluem aborto espontâneo ou parto pré-termo secundário ao procedimento, morte de um ou ambos os fetos, danos neurológicos, sequelas de hipotensão, desenvolvimento de TAPS ou STFF recorrente. [6]A TAPS pode complicar a STFF e afeta até 13% dos casos de STFF das gestações monocoriônicas após a fetoscopia.^[1] A recorrência de STFF ocorre maioritariamente em casos de estadio II com maior

equilíbrio hemodinâmico entre os gêmeos.^[10] A recorrência é tratada por laser, amniorredução seriada ou coagulação do cordão de um dos gêmeos, dependendo da idade gestacional, complexidade da cirurgia ou descoberta de uma anomalia severa num dos gêmeos.^[9]

Um cérvix curto é um preditor importante de parto pré-termo ou perda de um ou ambos os fetos. É também um fator determinante do parto pré-termo nas gestações monócóricas complicadas por STFF. A presença de polihidrâmnios acarreta o risco de parto pré-termo ou ruptura prematura de membranas. No entanto, um cérvix curto não é contraindicação para fetoscopia e têm sido apresentados bons resultados, melhores do que com amniorredução.

Um dos maiores problemas que afeta os gêmeos que sobrevivem à STFF são as alterações no neurodesenvolvimento. Na era da amniorredução, a incidência de alterações major no neurodesenvolvimento era de 25%. Com a fetoscopia, a incidência de paralisia cerebral e atraso do desenvolvimento é de 5-10%. A lesão cerebral é devida maioritariamente da isquemia e hipoxia que resulta em leucomalácia periventricular cística, enfarte da artéria cerebral média ou lesão dos gânglios da base, tálamo ou córtex. Os fatores de risco associados com lesão cerebral grave incluem idade gestacional avançada aquando morte de um dos fetos.^[6] Estas lesões podem ser detetadas 1 a 2 semanas após as intervenções na ecografia, demonstrando a importância do *follow up* continuado e das imagens em série. A presença de lesões cerebrais no feto na ecografia está associada a mau prognóstico.^[1]

Após o tratamento da STFF podem se verificar complicações intestinais tais como atresia intestinal devido a isquemia mesentérica, gangrena das extremidades e aplasia cútis.^[9] A isquemia dos membros ocorre em 1-2% dos casos e pode resultar de bandas pseudoamnióticas que são consequência da laceração de membranas durante ou após a cirurgia a laser. A constrição inicial e severa pode beneficiar da ablação cirúrgica pré-natal da banda amniótica.^[27]

STFF e gestações múltiplas

Esta condição ocorre essencialmente em gravidezes bigemelares, no entanto, pode ocorrer em gestações com mais de 2 gêmeos. Dos casos reportados, estes foram tratados com atitude expectante, amniorredução ou fetoscopia a laser em trigêmeos. A atitude expectante estava associada a um pior outcome e a amniorredução teve uma taxa de sobrevivência de 33%.^[9]

A coagulação a laser pode ser difícil de executar num útero com múltiplos fetos e placenta anterior; o feticídio seletivo pode ser uma opção a discutir.^[9]

Conclusão

O diagnóstico precoce da Síndrome de Transfusão Feto-Fetal traz benefícios para um aumento da sobrevivência dos fetos. No entanto, há vários impedimentos práticos para esse atingir esse objectivo. [28] A incidência desta síndrome está a aumentar e é de extrema importância uma investigação para clarificar a fisiopatologia subjacente há mesma e a necessidade de criar marcadores de alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico precoce da STFF para uma maior prevenção da morte fetal e diminuição das sequelas nos sobreviventes.

Os esforços futuros nesta área devem-se centra-se também no desenvolvimento das técnicas de cirurgia fetal para diminuir o número de complicações pós-intervenções. Para além disto, é também ainda necessário definir qual o tratamento mais adequado para o estadio I. [5]

Bibliografia

1. Benoit, R.M. and A.A. Baschat, *Twin-to-twin transfusion syndrome: prenatal diagnosis and treatment*. Am J Perinatol, 2014. **31**(7): p. 583-94.
2. Society for Maternal-Fetal, M. and L.L. Simpson, *Twin-twin transfusion syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(1): p. 3-18.
3. Kaufman, M.H., *The embryology of conjoined twins*. Childs Nerv Syst, 2004. **20**(8-9): p. 508-25.
4. D'Antonio, F., et al., *Early fetal loss in monochorionic and dichorionic twin pregnancies: analysis of the Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK) multiple pregnancy cohort*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(6): p. 632-6.
5. Bebbington, M., *Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development*. Semin Fetal Neonatal Med, 2010. **15**(1): p. 15-20.
6. Cincotta, R. and S. Kumar, *Future Directions in the Management of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome*. Twin Research and Human Genetics, 2016. **19**(03): p. 285-291.
7. Galea, P., V. Jain, and N.M. Fisk, *Insights into the pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome*. Prenat Diagn, 2005. **25**(9): p. 777-85.
8. ANTHONY JOHNSON, D., *Diagnosis and*

Management of

Twin-Twin

Transfusion

Syndrome. CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY , , 2015. **58**(3): p. 611–631.

9. Robyr, R., E. Quarello, and Y. Ville, *Management of fetofetal transfusion syndrome*. Prenat Diagn, 2005. **25**(9): p. 786-95.
10. Robyr, R., et al., *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): p. 796-803.
11. Ferrer-Vaquero, A. and A.K. Hadjantonakis, *Birth defects associated with perturbations in preimplantation, gastrulation, and axis extension: from conjoined twinning to caudal dysgenesis*. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2013. **2**(4): p. 427-42.
12. Denbow ML, C.P., Taylor M, Hammal DM, Fisk NM., *Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2000(182): p. 417-26.
13. Sueters, M. and D. Oepkes, *Diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome, selective fetal growth restriction, twin anaemia-polycythaemia sequence, and twin reversed arterial perfusion sequence*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2014. **28**(2): p. 215-26.
14. Glennon, C.L., et al., *The History of Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome*. Twin Res Hum Genet, 2016. **19**(3): p. 168-74.
15. Matias, A., et al., *Screening for twin-twin transfusion syndrome at 11-14 weeks of pregnancy: the key role of ductus venosus blood flow assessment*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(2): p. 142-8.
16. Finberg, H.J., *The Amniotic Wrinkle*. Journal of Ultrasound in Medicine
2010. **29**(2).
17. Dias, T., et al., *First-trimester ultrasound determination of chorionicity in twin pregnancy*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. **38**(5): p. 530-2.

18. Gu, H.L.a.W.-R., *Mirror syndrome associated with heart failure in a pregnant woman: a case report*. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015. **8**: p. 16132–16136.
19. Manning, N. and N. Archer, *Cardiac Manifestations of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome*. Twin Res Hum Genet, 2016. **19**(3): p. 246-54.
20. Robinson, A., et al., *Fetal brain injury in complicated monochorionic pregnancies: diagnostic yield of prenatal MRI following surveillance ultrasound and influence on prognostic counselling*. Prenat Diagn, 2017.
21. ANNALISA POST, M., and KENT HEYBORNE, MD, *Managing Monoamniotic Twin Pregnancies*. CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY 2015. **58**(3): p. 643–653.
22. Khalil, A., *Modified Diagnostic Criteria for Twin-Twin Transfusion Syndrome Prior to 18 weeks' Gestation: Time to Change?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2017.
23. Duryea, E.L., et al., *The natural history of twin-twin transfusion syndrome stratified by Quintero stage*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(21): p. 3411-5.
24. Kontopoulos, E., R.H. Chmait, and R.A. Quintero, *Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: Definition, Staging, and Ultrasound Assessment*. Twin Res Hum Genet, 2016. **19**(3): p. 175-83.
25. Khalil, A., et al., *Evolution of Stage 1 Twin-to-Twin Transfusion Syndrome (TTTS): Systematic Review and Meta-Analysis*. Twin Res Hum Genet, 2016. **19**(3): p. 207-16.
26. Roberts, D., et al., *Interventions for the treatment of twin-twin transfusion syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(1): p. CD002073.
27. Chalouhi, G.E., et al., *Laser therapy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)*. Prenat Diagn, 2011. **31**(7): p. 637-46.
28. Kamyshanskiy E1, K.O., Musabekova S1, Tussupbekova M1, Kopobaeva I1., *[TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME: THE POSSIBILITY OF LATENT FLOW (CASE REPORT)]*. Georgian Med News., 2016(7-12).