

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER
MESTRADO EM PERINATOLOGIA

NAEME JOSÉ DE SÁ FILHO

**AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO GASOMÉTRICO COM
FETOS TRANSFUNDIDOS, EM GESTANTES ALOIMUNIZADAS,
CONFORME CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA DE ADULTO
EM SUA CIRCULAÇÃO.**

BELO HORIZONTE

2018

NAEME JOSÉ DE SÁ FILHO

**AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO GASOMÉTRICO COM
FETOS TRANSFUNDIDOS, EM GESTANTES ALOIMUNIZADAS,
CONFORME CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA DE ADULTO
EM SUA CIRCULAÇÃO.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Perinatologia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Alamanda Kfoury Pereira

Co-orientador: Prof. Dr. Gabriel Costa Osanan

BELO HORIZONTE

2018

Sá Filho, Naeme José de.

SA128a Avaliação do comportamento gasométrico com fetos transfundidos, em gestantes aloimunizadas, conforme concentração de hemoglobina de adulto em sua circulação [manuscrito]. / Naeme José de Sá Filho. - - Belo Horizonte: 2018.

81f.

Orientador (a): Alamanda Kfoury Pereira.

Coorientador (a): Gabriel Costa Osanan.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Eritroblastose Fetal. 2. Transfusão de Sangue Intrauterina. 3. Gasometria. 4. Hemoglobina Fetal. 5 Dissertação Acadêmica. I. Pereira, Alamanda Kfoury. II. Osanan, Gabriel Costa. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QY 450

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO


AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO GASOMÉTRICO COM FETOS TRANSFUNDIDOS, EM GESTANTES ALOIMUNIZADAS, CONFORME CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA DE ADULTO EM SUA CIRCULAÇÃO.

NAEME JOSÉ DE SÁ FILHO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PERINATOLOGIA.

Aprovada em 09 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Alamanda Kloury Peçeira - Orientador
UFMG


Prof(a). Gabriel Costa Osanan
UFMG


Prof(a). Eura Martins Lage
UFMG


Prof(a). Patricia Gonçalves Teixeira
UFMG

Belo Horizonte, 9 de fevereiro de 2018.

AGRADECIMENTOS

O espaço limitado desta seção não dá jus ao agradecimento que devo a todas as pessoas que me ajudaram, direta e indiretamente, ao longo do meu mestrado, de modo a que conseguisse cumprir as obrigações desta etapa da minha formação acadêmica.

Uma dissertação de mestrado há contribuição de várias pessoas. Sem elas, não teria sido possível a concretização deste processo acadêmico.

Sendo assim, deixo, em breves palavras, mas cheias de sentimento, o meu reconhecido agradecimento.

A minha orientadora de dissertação, Professora Doutora Alamanda Kfoury Pereira, e ao meu coorientador Professor Doutor Gabriel Costa Osanan, pela oportunidade, orientação e apoio, bem como pela forma serena e maternal que transmitiram os seus conhecimentos, o que contribuiu, sem dúvida, para o enriquecimento da minha formação humana, acadêmica e científica.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral e ao Prof. Dr. Henrique Vitor Leite por serem meu Norte, tanto no ponto de vista profissional quando no ponto de vista pessoal. Seus ensinamentos ultrapassavam a barreira profissional e nos eleva como pessoa e ser humano.

Aos meus amigos, colegas e professores pela amizade, em especial à Isabela Melo e Ana Paula Brum, pelo companheirismo, ajuda e pelas risadas, fatores muito importantes e que me permitiram que cada dia fosse encarado com ânimo, motivação e alegria.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, em especial ao Centro de Medicina Fetal (CEMEFE), por me ter proporcionado as condições necessárias para a elaboração da minha Dissertação.

As minhas irmãs, Carolina e Gabriela, o meu agradecimento por tudo o que fazem por mim e pela alegria que trazem à minha vida. Obrigada por tudo.

À minha Mãe e ao meu Pai, com grande ternura e amor, um especial agradecimento, pois foi eles, e por eles, que dei este passo importantíssimo na minha vida. Agradeço-lhes profundamente, pela sua insistência, persistência, perseverança, companheirismo e, especialmente, por acreditar em mim.

Um agradecimento com muito carinho a minha namorada, Bianca, por estar a meu lado em todos os momentos e, principalmente, por acreditar naquilo que amo fazer e por ser o meu ombro nos momentos de dificuldade.

Espero que, com esta fase que agora termino, possa, de alguma forma, retribuir tudo o que todos me transmitiram, em especial, o carinho, o apoio e a dedicação.

“Cada sonho que voce deixa para trás é um pedaço do seu futuro que deixa de existir”

(Steve Jobs)

RESUMO

Introdução: A Doença Hemolítica Perinatal ocorre devido a passagem de anticorpos, da circulação materna para a fetal, através da placenta, o que origina a hemólise dos eritrócitos fetais e, em casos extremos, a morte. No tratamento pela transfusão intrauterina, pouco se conhece do efeito da concentração das hemácias tipo adulto transfundidas na hemodinâmica e nas trocas gasosas do sangue fetal. **Objetivo:** verificar se no feto com progressiva elevação da concentração de hemoglobina de adulto, após transfusão intrauterina, os valores gasométricos são melhores em comparação com fetos anêmicos portadores da hemoglobina fetal. **Pacientes e métodos:** No período de 1998 a 2015, realizou-se estudo observacional longitudinal com 365 transfusões realizadas em 143 fetos acompanhados. A concentração de hemoglobina fetal foi determinada pelo teste de Kleihauer-Betke e os valores do pH, BE, SO₂, HCO₃, pO₂ e pCO₂ foram determinados através do sangue venoso do cordão umbilical. Os casos foram separados conforme o déficit (delta) da concentração de hemoglobina em comparação com a curva de normalidade especificada para a idade gestacional. **Resultados:** Avaliando os parâmetros gasométricos, sendo para um déficit menor que 5g/dl: pH (p=0,958), pCO₂ (p=0,400), pO₂ (p=0,493), SatO₂ (p=0,698), HCO₃ (p=0,495) e BE (p=0,522) e para um déficit maior que 5g/dl: pH (p=0,601), pCO₂ (p=0,065), pO₂ (p=0,770), SatO₂ (p=0,096), HCO₃ (p=0,096) e BE (p=0,525), não sofreram influência significativa da substituição gradual de hemácia do tipo fetal pela hemácia do tipo adulto, independente do déficit de hemoglobina. **Conclusões:** Devido a existência de um sistema hematológico com grande capacidade de equilíbrio metabólico, não houve associações entre os parâmetros gasométricos e a porcentagem de substituição da hemoglobina fetal, isto, independente do grau de anemia produzido pelo déficit de hemoglobina.

Palavras-chave: 1. Doença Hemolítica Perinatal 2. Aloimunização materna. 3. Transfusão Intrauterina. 4. Gasometria fetal 5. Kleihauer. 6. Hemoglobina fetal

ABSTRACT

Introduction: Perinatal hemolytic disease occurs due to the passage, through the placenta, of maternal antibodies to the fetal circulation, leading to hemolysis of fetal erythrocytes and, in extreme cases, death. During the treatment with intrauterine transfusion, little is known about the effect of the concentration of the adult red cells from the blood transfused, in the hemodynamic and the acid-basic equilibrium exchanges of the fetal blood. **Objective:** To verify if the fetus with progressive elevation of adult hemoglobin concentration after intrauterine transfusion, blood gas values are better compared to anemic fetal carriers of fetal hemoglobin. **Patients and methods:** From 1998 to 2015, a longitudinal observational study was carried out with 365 transfusions performed on 143 followed fetuses. The concentration of fetal hemoglobin was determined by the Kleihauer-Betke test and the values of pH, BE, SO₂, HCO₃, pO₂ and pCO₂ were determined through the umbilical cord venous blood. The cases were separated according to the hemoglobin concentration deficit (delta) compared to the normality curve specified for gestational age. **Results:** Evaluating the gasometric parameters, being for a deficit less than 5g / dl: pH (p=0,958), pCO₂ (p=0,400), pO₂ (p=0,493), SatO₂ (p=0,698), HCO₃ (p=0,495) e BE (p=0,522) and for a deficit greater than 5 g / dl: pH (p=0,601), pCO₂ (p=0,065), pO₂ (p=0,770), SatO₂ (p=0,096), HCO₃ (p=0,096) e BE (p=0,525), were not significantly influenced by the gradual replacement of fetal-type red cells by adult-type red cells, regardless of hemoglobin deficiency. **Conclusions:** Due to the existence of a hematological system with great capacity for metabolic balance, there were no associations between the gasometric parameters and the percentage of replacement of the fetal hemoglobin, that is, regardless of the degree of anemia produced by the hemoglobin deficit.

Key words: 1. Perinatal hemolytic disease 2. Maternal alloimmunization. 3. Intrauterine transfusion. 4. Fetal gasometry 5. Kleihauer. 6. Fetal hemoglobin

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Corte transverso do crânio fetal com visualização, pelo mapeamento colorido, da artéria cerebral média e do polígono de Willis.....25
- Figura 2 - Sonograma da artéria cerebral média com medida da velocidade sistólica máxima.....25
- Figura 3 - (A) Imagem ultra-sonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano das válvulas atrioventriculares para o posicionamento do cursor do modo-M. (B) Imagem ultra-sonográfica em modo-M e medida do diâmetro biventricular externo.....27

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Médias das pacientes por idade, idade gestacional, número de gestações, número de partos e número de abortos, no momento da primeira transfusão..... 44
- Tabela 2 - Distribuição das pacientes quanto às causas de aloimunização materna.
..... 45
- Tabela 3 - Distribuição de acordo com a incidência do anticorpo materno causador da sensibilização identificado no exame painel de hemácias 46
- Tabela 4 - Distribuição de acordo com a modalidade de transfusão: Transfusão intraperitoneal, Transfusão intravascular e combinada.....47
- Tabela 5 - Médias do volume de concentrado de hemácias transfundido, de acordo com a modalidade de transfusão: Transfusão intraperitoneal e Transfusão intravascular.....47
- Tabela 6 - Médias da titulação do coombs indireto, no momento da primeira transfusão e no momento da última transfusão.....48
- Tabela 7 - Distribuição de acordo com o percentual de incidência, em cada transfusão, de: Anemia grave; Presença de hidropsia; Índice Cardiofemoral alterado e Pico de velocidade sistólica de Artéria Cerebral Média acima de 1,5MoM.....48
- Tabela 8 - Distribuição de acordo com os parâmetros gasométricos, concentração de hemoglobina fetal e o déficit da concentração de hemoglobina menor que 5g/dl..... 49
- Tabela 9 - Distribuição de acordo com os parâmetros gasométricos, concentração de hemoglobina fetal e o déficit da concentração de hemoglobina maior que 5g/dl..... 50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BE	Excesso de base
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CNPq	Centro Nacional de Pesquisa
CO ₂	Dióxido de carbono
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DBVE	Diâmetro biventricular
DP	Desvio padrão
DHPN	Doença Hemolítica Perinatal
g/dL	Gramas por decilitros
H ⁺	Íon de hidrogênio
H ₂ CO ₂	Ácido carbônico
HC	Hospital das Clínicas
HCO ₂	Bicarbonato
Ht	Hematócrito
ICF	Índice Cardiofemoral
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
mEq/L	Miliequivalente por litro

mL	Mililitro
MoM	Múltiplos da mediana
pCO2	Pressão parcial do dióxido de carbono
pO2	Pressão parcial de oxigênio
Rh	Rhesus
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2.	OBJETIVOS.....	14
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	14
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1	ALOIMUNIZAÇÃO RH E DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL.....	15
3.2	ETIOLOGIA.....	16
3.3	FISIOPATOLOGIA.....	17
3.3.1	FISIOPATOLOGIA GERAL.....	17
3.3.2	FISIOPATOLOGIA ESPECÍFICA FETAL.....	20
3.4.1	MANEJO PRÉ NATAL.....	22
3.4.1.1	DIAGNÓSTICO.....	22
3.4.1.2	PREDIÇÃO DE ANEMIA FETAL.....	23
3.5.1	TRANSFUSÃO INTRAUTERINA.....	28
3.6	PERFIL GASOMÉTRICO FETAL.....	31
3.6.1	METABOLISMO FETAL.....	31
3.6.2	EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE FETAL.....	32
3.6.3	ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE NOS QUADROS DE ANEMIA FETAL.....	34
3.7	DINÂMICA DAS HEMÁCIAS TRANSFUNDIDAS NA CIRCULAÇÃO FETAL.....	36

4	METODOLOGIA	38
4.1	PACIENTES.....	38
4.1.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	38
4.1.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	38
4.2	MÉTODOS	39
4.2.1	ULTRASSONOGRAFIA.....	39
4.2.2	CORDOCENTESE.....	40
4.2.3	DOSAGEM DA CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA.....	41
4.2.4	DOSAGEM DOS PARÂMETROS GASOMÉTRICOS	41
4.2.5	CÁLCULO DE DÉFICT DE HEMOGLOBINA	41
4.2.6	TESTE DE KLEIHAUER-BETKER.....	42
4.2.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
4.2.7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	43
5	RESULTADOS	44
6	DISCUSSÃO	51
7	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS	56
	APÊNDICES	67
	ANEXOS	69

1 INTRODUÇÃO

A incidência de aloimunização Rh tem diminuído após a implementação de programas para a profilaxia da doença com a imunoglobulina anti-D. Contudo, continua sendo causa de morbidade e mortalidade perinatais, tanto pela falta, quanto pela falha da referida profilaxia. Além disso, alguns fetos são acometidos pela doença hemolítica devido à sensibilização materna por outros antígenos atípicos (SPERLING, 2017).

Com a anemia instalada, o feto torna-se capaz de suportar níveis extremamente baixos de hemoglobina, com a passagem do sangue fetal mantendo-se através da placenta. Contudo, com a gravidade do quadro, a capacidade depurativa da placenta esgota-se (HURLEY, 2003).

Nos procedimentos invasivos para o tratamento da anemia, a transfusão intrauterina pela cordocentese permite a reposição de grandes quantidades de hemácias do tipo adulto (BRENNAND; CAMERON, 2008). O volume do sangue transfundido leva à expansão da circulação feto-placentária, aumenta a concentração de hemácia do tipo adulto no sangue, com conseqüente diminuição do retorno venoso e alteração das características físicas do sangue fetal, uma vez que ocorre substituição do mesmo por hemácia do tipo adulto. Quando comparadas com as hemácias do tipo fetal, as de adulto têm menor volume e mais rigidez, capacidade diminuída de oxigenação e mais propensão à agregação quando presentes na circulação fetal (MOISE, 2002).

Estima-se que ocorre decréscimo de 15% no total de hemácias do tipo fetal após cada transfusão e que alterações graves nos índices bioquímicos fetais se apresentem na amostra sanguínea no momento da primeira transfusão, embora tendam a se normalizar (CRAPARO et al., 2005).

Diante do exposto, a análise comparativa entre a concentração de hemácias do tipo adulto e o conhecimento das alterações metabólicas gasométricas decorrentes da transfusão intrauterina contribuirão no planejamento do procedimento e na avaliação da resposta cardíaca fetal. Ainda assim, surge a dúvida se apenas a reposição de hemácias do tipo adulto sem anticorpos ou também o comportamento da hemácia,

estariam envolvidos na melhor resposta fetal à anemia por DHPN após a transfusão intrauterina.

A transfusão intrauterina em um feto anêmico, promove a substituição da hemoglobina fetal pela hemoglobina de adulto. Logo, além de restabelecer os níveis hematimétricos, também ocorre a mudança do perfil qualitativo do sangue em circulação fetal. Assim, o objetivo deste estudo é verificar se no feto com progressiva elevação da concentração de hemoglobina de adulto, pós-transfusão intrauterina, os valores gasométricos são melhores em comparação com fetos anêmicos portadores da hemoglobina fetal.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a relação entre a concentração de hemácias do tipo adulto no sangue fetal, após as transfusões intrauterinas, e os parâmetros gasométricos: pH, SO_2 , pO_2 , pCO_2 , HCO_3^- e BE. Separando-os pela graduação do déficit de hemoglobina.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ALOIMUNIZAÇÃO RH E DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL

Quando uma gestante Rh-negativo é exposta a sangue com células Rh-positivo, frequentemente por causa de hemorragia feto materna, ela desenvolve anticorpos anti-D que atravessam a placenta, resultando na destruição dos eritrócitos fetais, situação que é denominada doença hemolítica perinatal. As manifestações clínicas dessa doença variam de anemia fetal leve assintomática, hidropsia fetal com anemia grave e icterícia e até óbito fetal. Antes da introdução de condutas como amniocentese, transfusão intrauterina e parto prematuro seguido de exsanguinotransfusão pós-natal, nos casos das gestantes gravemente sensibilizadas, a doença hemolítica perinatal foi causa significativa de mortalidade e morbidade fetal e neonatal (HENDRICKSON, 2016a)

Landsteiner e Wiener (1940) descreveram o grupo Rh, no ano seguinte, o envolvimento desse fator com a doença hemolítica do feto e do neonato foi descrito por Levine et al. (1941). Em 1953, descreveu-se a associação de alterações nos valores da espectrofotometria do líquido amniótico com a anemia fetal. Liley (1960) realizou a primeira amniocentese para avaliar a bilirrubina fetal no líquido amniótico por meio da espectrofotometria.

Liley (1963) realizou a primeira transfusão intrauterina intraperitoneal guiada por radiografia simples. Daffos et al. (1983) descreveram um método para puncionar diretamente o cordão umbilical, a cordocentese, e a partir de então essa punção passou a ser a via escolhida para a transfusão intrauterina.

Nos procedimentos invasivos para o tratamento da anemia, a transfusão intrauterina pela cordocentese permite a reposição de grandes quantidades de hemácias do tipo adulto. O volume do sangue transfundido leva à expansão da circulação feto-placentária, aumenta a concentração de hemácia do tipo adulto no sangue, com consequente diminuição do retorno venoso e alteração das características físicas do

sangue fetal, uma vez que ocorre substituição do mesmo por hemácia do tipo adulto. Quando comparadas com as hemácias do tipo fetal, as de adulto têm menor volume e mais rigidez, capacidade diminuída de oxigenação e mais propensão à agregação quando presentes na circulação fetal (EL BOUHADI et al., 2000; MOISE, 2002). Não se conhece em que grau a proporção de hemácias do tipo adulto altera a gasometria na composição do sangue fetal e se possui responsabilidade pelas alterações na hemodinâmica circulatória (PEREIRA, 2008).

No final da década de 1960, um método de prevenção efetiva, a imunoglobulina anti-D, foi desenvolvido e introduzido na rotina prática. No final do milênio, novas técnicas ultrassonográficas e genéticas tiveram avanços, mudando com isso o acompanhamento da doença. Hoje, com o desenvolvimento da biologia molecular, chegou-se à possibilidade de determinação do fator Rh fetal no sangue materno (SCHMIDT, 2011).

3.2 ETIOLOGIA

A etiologia da aloimunização Rh é decorrente da exposição a antígenos eritrocitários não compatíveis, como na transfusão de sangue incompatível, mecanismo também presente entre as pacientes usuárias de drogas intravenosas. Porém, a principal causa é a ocorrência de hemorragia feto materna em gestação de feto Rh-positivo com mãe Rh-negativo (RCOG, 2014).

Kleihauer et al. (1957) desenvolveram um teste que possibilita identificar e quantificar a hemorragia feto materna. O teste de Kleihauer consiste na adição de solução ácida a uma amostra de sangue materno, o que faz com que essas células sofram desnaturação, enquanto as células fetais se mantêm intactas. Esse teste permite diferenciar as hemácias fetais das adultas, possibilitando então o diagnóstico da hemorragia feto materna. Atualmente o teste de Kleihauer pode ser realizado pela citometria de fluxo marcando-se os eritrócitos fetais com anticorpos anti hemoglobina fetal (URGESSA et al., 2014).

Bowman (1986), demonstrou que 75% das gestantes apresentam hemorragia feto-materna no decorrer da gestação e em 60% desses casos o volume é menor do que 0,1 mL. Em cerca de 1%, a hemorragia é de 5 mL, e em 0,25%, pode ser maior ou igual a 30 mL.

A frequência e o volume da hemorragia aumentam com a evolução da gestação, ocorrendo em torno de 3% das gestações no primeiro trimestre, com um volume de aproximadamente 0,03 mL; em 12% no segundo trimestre, com um volume menor do que 0,1 mL; e em 45% no terceiro trimestre, com volume que pode ser maior do que 0,25 mL. Devido à maior chance e ao maior volume de hemorragia feto-materna no terceiro trimestre, preconiza-se a administração de imunoglobulina anti-D a todas as gestantes Rh-negativo com Coombs indireto negativo com 28 semanas de gestação (KIM, 2012).

A sensibilização ainda pode ocorrer em situações ou procedimentos que provocam hemorragia feto-materna, como: ameaça de abortamento, descolamento prematuro de placenta, trauma materno, biópsia de vilosidades coriônicas, amniocentese, cordocentese, transfusão intrauterina e manipulação obstétrica (RCOG, 2014).

Podem-se detectar eritrócitos fetais na circulação materna a partir de 10 semanas; portanto, pacientes que abortam também correm risco de sensibilização, que é maior nos casos de abortamento induzido (4,5%) do que nos de abortamento espontâneo (2%). Há risco de aloimunização também em gestação ectópica e síndromes hemorrágicas – ameaça de abortamento, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta (KIM, 2012).

3.3 FISIOPATOLOGIA

3.3.1 Fisiopatologia Geral

A aloimunização é causada pela exposição materna a antígenos eritrocitários não compatíveis. Pode ser causada por transfusão de sangue incompatível ou por hemorragia feto materna. Cerca de 98% dos casos de aloimunização são devidos à

incompatibilidade ABO e Rh, e os antígenos atípicos, principalmente Kell, C e E, contribuem para os 2% restantes da doença fetal (COSTUMBRADO, 2017).

Após exposição primária aos antígenos eritrocitários desconhecidos, ocorre sensibilização por meio da produção inicial de imunoglobulina M (IgM), que não atravessa a barreira placentária por causa de seu grande peso molecular. Posteriormente, em uma segunda exposição ao antígeno desconhecido, ocorre a produção de imunoglobulina G (IgG), que ultrapassa a barreira placentária, aderindo-se à membrana dos eritrócitos e ativando o sistema reticuloendotelial, principalmente no baço, onde acontecem a hemólise e a fagocitose. Os produtos da hemólise fetal são metabolizados no fígado materno. A idade gestacional exata em que esse processo se inicia ainda não é conhecida, porém, sabe-se que pode ocorrer a partir de 10 semanas de gestação (HENDRICKSON, 2016b). Nessa segunda exposição ao antígeno, há um aumento do anticorpo IgG e quase nenhuma mudança mensurável do anticorpo IgM. A magnitude do aumento do anticorpo IgG varia de acordo com a carga antigênica e a frequência de exposição. Em geral, quanto maior a carga antigênica e quanto mais frequente a exposição, maior é a produção do anticorpo. Nem todas as pacientes expostas a um antígeno desenvolverão uma resposta imunológica primária, mesmo se a carga antigênica for alta ou a exposição, repetida. Cerca de um terço das mães Rh-negativo expostas ao antígeno D não desenvolverá resposta imunológica (KUMPEL, 2006).

O anticorpo IgG pertence a uma família de anticorpos com peso molecular semelhante e diferentes graus de avidéz pelo antígeno. Em geral, quanto maior a avidéz, mais grave é a doença. Dessa forma, pacientes com os mesmos níveis de IgG total podem apresentar variação na gravidade da doença. Além disso, a habilidade do feto em ter uma resposta efetiva à hemólise é o outro fator que modula a gravidade da doença. Por razões desconhecidas, a avidéz dos anticorpos IgG tende a aumentar quando o intervalo entre as exposições é prolongado. Quanto maior for o intervalo entre as gestações, pior tende a ser a gravidade da doença. Embora a gravidade da doença tenha esta tendência a ser pior nas gestações sucessivas, há casos de gestações com fetos afetados com menor gravidade do que na gestação anterior. Não está claro se existe relação entre o nível absoluto do anticorpo e a gravidade da doença. É possível

a ocorrência de doença grave, até letal, com baixo nível de anticorpo e também de doença menos grave com título mais alto. Portanto, o título de anticorpo é usado na verdade como guia do risco da doença e não da gravidade desta. A elevação dos níveis de anticorpos aumenta o risco e a gravidade da doença em relação ao antígeno D, mas isso não é válido para outros antígenos (WARE, 2012).

A anemia fetal leva à eritropoiese medular e extramedular (principalmente no fígado, no baço e na parede intestinal), que é mediada pela eritropoetina fetal. Nesse momento, a presença de eritrócitos jovens na circulação periférica fetal é grande, originando, então, o termo eritroblastose fetal. A anemia crescente intensifica a eritropoiese, sobretudo no fígado do feto, o que leva a um aumento das ilhotas de células eritropoéticas que se coalescem, ocupando a maior parte da estrutura hepática. Essas alterações hepáticas levam a disfunção celular, diminuição do transporte de substâncias, interrupção dos sistemas enzimáticos e insuficiência hepática. O quadro se agrava com a manutenção da hemólise, ocorrendo hipoalbuminemia, hepatoesplenomegalia, hipertensão do sistema porta, ascite, derrame pericárdico e pleural, insuficiência cardíaca, alteração na circulação e na função placentária e, por fim, óbito fetal (CORREA JR, 2009).

No recém-nascido, a hidropsia acarreta acidose metabólica, edema tissular, alterações ventilatórias, imaturidade pulmonar, diminuição da complacência da parede torácica e instabilidade da função cardíaca. Essas alterações aumentam a morbidade e a mortalidade neonatal. Mesmo em quadros menos graves, com a criança em melhores condições ao nascimento, podem ocorrer anemia em grau variável e aumento da bilirrubina indireta, a qual ultrapassa a barreira hematoencefálica, levando à impregnação cerebral dos núcleos da base, condição denominada kernicterus. Os neurônios mortos com bilirrubina acumulada aparecem na cor amarela na necropsia, daí o nome kernicterus (kern significa núcleo e icterus, icterícia, que tem origem no grego ikteros e no latim icteritia). O kernicterus apresenta alta mortalidade neonatal e pode deixar sequelas neurológicas e cognitivas com diferentes graus de acometimento (REE, et. al., 2017).

3.3.2 Fisiopatologia Específica Fetal

A resposta fetal é, na maioria das vezes, muito ativa, possibilitando a manutenção de um nível de hemoglobina adequado para assegurar a oferta necessária de oxigênio aos tecidos (RCOG, 2014).

A eritropoiese fetal inicia-se precocemente na gestação, no 14º dia (PAHAL et al., 2000). O primeiro sítio de hematopoese é a vesícula vitelina, capaz de produzir hemácias nucleadas e macrocíticas que irão desaparecer no decorrer da gestação (FORESTIER et al., 1991). Em torno da sexta à oitava semana, a eritropoiese começa no fígado substituindo a eritropoiese inicial presente na vesícula vitelina. O baço participa da hematopoese juntamente com o fígado. A produção hepática diminui gradativamente durante o segundo trimestre de gestação, seguida pela produção hematológica medular. Na 20ª semana, a produção medular se torna predominante. No final da gestação, quase a totalidade da eritropoiese ocorre na medula, embora pequenos sítios residuais ainda possam ser encontrados no fígado e baço (NICOLAIDES et al., 1988a).

Em casos de anemia fetal, a eritropoiese extramedular é retomada. A produção extramedular de hemácias ocorre quando os níveis de hemoglobina atingem 7 g% ou menos. Com o início da hemólise, as hemácias fetais são destruídas no compartimento extravascular, principalmente no baço. A anemia resultante estimula a produção de eritropoietina e, com isso, há aumento da eritropoiese medular. Esgotada a capacidade de produção eritropoiética medular, os sítios de produção extramedulares são estimulados a reiniciar a produção, entre eles fígado e baço. Outros focos, como os rins, suprarrenais e mucosa intestinal, podem ser estimulados em casos mais graves (ZWINGERMANN, R. et al, 2015). O controle da maturação das hemácias é perdido, levando ao aparecimento de eritoblastos na circulação fetal (NICOLAIDES, 1989). A presença de eritoblastos liberados na corrente sanguínea justifica a antiga designação da doença como eritoblastose fetal.

No adulto, os quadros de anemia são compensados pelo aumento do débito cardíaco, que tem como objetivo manter a oxigenação tecidual adequada. O débito

cardíaco é influenciado pela frequência cardíaca, a pré-carga, a pós-carga e a contratilidade miocárdica (ASSUNÇÃO et al., 2016).

Nos fetos, o aumento do débito cardíaco ocorre precocemente nos quadros de anemia. Esse aumento parece ser decorrente da diminuição da viscosidade sanguínea e da vasodilatação periférica. A diminuição da viscosidade sanguínea ocorre devido à queda do hematócrito e contribui para o aumento do retorno venoso e da pré-carga. Já a vasodilatação periférica atua reduzindo a pós-carga (NWOGU et al., 2017). Nicolaides, Economides e Soothil (1989) propuseram que a estimulação dos quimiorreceptores decorrente da hipoxemia poderia contribuir para o aumento da contratilidade cardíaca e do débito. O débito cardíaco está aumentado em 35 a 50% nos fetos com anemia crônica, podendo ser este o principal mecanismo responsável pela manutenção do aporte de oxigênio em fetos acometidos pela aloimunização.

Em fetos com anemia grave, o aumento da eritropoiese extramedular pode provocar alterações na arquitetura hepática. A hepatomegalia pode alcançar níveis acentuados. Com a progressiva hemólise e com o aumento da eritropoiese hepática, as crescentes ilhas hepáticas de eritropoiese distorcem os cordões hepáticos e levam à obstrução da circulação venosa portal e, conseqüentemente, a um quadro de hipertensão portal. Devido à disfunção hepatocelular, a produção de albumina diminui, conduzindo à ascite. Em fetos não submetidos ao tratamento, o processo evolui e poderá culminar com o aparecimento de hidropisia. A hidropisia refere-se ao acúmulo de líquido nas cavidades serosas ou edema dos tecidos fetais e representa o grau máximo de descompensação fetal (ZWINGERMANN, R. et al, 2015). A produção de fatores plasmáticos de coagulação pode também estar diminuída. Em alguns casos, há coagulação intravascular disseminada. Insuficiência cardíaca pode estar presente, mas não é a causa determinante do quadro de hidropisia (POLIN; FOX, 2003).

A placenta se encontra edemaciada, com alterações patogênicas evidentes. As vilosidades estão dilatadas e a morfologia dos capilares está anormal, com perda do processo de ramificação. Derrames pleurais e pericárdicos podem se desenvolver. Frequentemente, o quadro evolui para o óbito fetal. Nos fetos sobreviventes, a

compressão dos pulmões devido ao derrame e à elevação do diafragma consequente à hepatoesplenomegalia pode levar ao quadro de hipoplasia pulmonar (BAHADO-SINGH et al., 2000). Ao nascimento, o dano hepático pode ser comprovado pelas elevadas concentrações de bilirrubina conjugada, baixos níveis de albumina sérica e diminuição dos fatores hepáticos de coagulação.

A descompensação cardíaca em fetos com anemia grave ocorre como consequência de diferentes mecanismos: falência do elevado débito cardíaco, dilatação das arteríolas e aumento da permeabilidade dos pequenos vasos, resultando em aumento da pressão hidrostática venosa e capilar, com consequente desenvolvimento de edema. A insuficiência miocárdica resulta do quadro de hipertensão portal consequente à hepatoesplenomegalia (MANNING, 2000; MOISE, 2002). Outros sinais de descompensação cardíaca que podem ser evidenciados em fetos gravemente anêmicos são: aumento do índice cardiotorácico, insuficiência tricúspide, derrames e hidropisia. Pode-se verificar hipertrofia miocárdica com espessamento simétrico de ambas as câmaras ventriculares, decorrente do aumento do trabalho cardíaco como tentativa de se manter adequada oxigenação tecidual.

Com a evolução do quadro, os mecanismos de compensação são esgotados. Há diminuição acentuada do volume intravascular, levando à queda do débito cardíaco. O estágio terminal da doença é caracterizado pela insuficiência cardíaca congestiva e óbito fetal (APOCALYPSE, 2003).

3.4.1 MANEJO PRÉ-NATAL

3.4.1.1 Diagnóstico

Coombs, Mourant e Race (1946), idealizaram forma para demonstrar a presença de aglutininas no soro. Injetando globulina humana do tipo IgG em coelhos, obtiveram anticorpo antiglobulina humana, nomeado reagente de Coombs. A capacidade de se ligar a anticorpos aderidos a hemácias, promovendo aglutinação, constitui a essência do teste de Coombs indireto, ou, a pesquisa de anticorpos irregulares.

Caso a gestante seja Rh - negativo, deve-se determinar o Rh do parceiro, e, se este também for Rh - negativo, o feto será Rh - negativo e a gestante não apresentará risco de sensibilização. Quando o parceiro for Rh - positivo, os títulos de anticorpos maternos devem ser solicitados na primeira consulta e repetidos mensalmente até o termo. Os parceiros Rh-positivo devem ser submetidos à determinação do genótipo Rh. Aproximadamente 45% dos indivíduos Rh - positivo são homocigotos para D e 55% são heterocigotos. Caso os parceiros sejam homocigotos, todos os filhos serão Rh-positivo e, se forem heterocigotos, as chances de ter filho Rh-negativo ou Rh-positivo são iguais. Portanto, para os parceiros heterocigotos pode-se realizar a determinação genotípica do Rh fetal no sangue materno, e para os parceiros homocigotos a genotipagem fetal é dispensada. Outra indicação de determinação genotípica do Rh fetal no sangue materno é quando a obtenção da amostra de sangue paterno não for possível (ACOG, 2006).

3.4.1.2 Predição de Anemia Fetal

A grande questão envolvendo o manejo antenatal das pacientes aloimunizadas é a avaliação do agravamento da anemia fetal. Esta pode ser feita de maneira invasiva e não invasiva. De forma não invasiva, pode-se prever a probabilidade de anemia fetal pela análise de parâmetros como: História prévia de gestação afetada por aloimunização; Títulos de anticorpos maternos; Parâmetros ultrassonográficos fetais; Parâmetros dopplervelocimétricos fetais e o índice cardíofemoral. Na abordagem invasiva há a possibilidade de realização cordocentese, sendo este padrão ouro para determinação hematimétrica fetal (ZWINGERMANN, et al, 2015).

A avaliação ultrassonográfica do feto faz parte do acompanhamento em aloimunização Rh. Apesar de ser um exame de sensibilidade limitada em fetos não hidróticos, a ultrassonografia é importante para detectar alterações precoces, assim como para definir a terapêutica (RODECK, 2005).

O exame ultrassonográfico tem por finalidade identificar as alterações morfológicas que a doença provoca no feto e na placenta, além de avaliar alterações na atividade biofísica do feto e mudanças no volume de líquido amniótico e na dinâmica do fluxo

sanguíneo fetal. As alterações observadas a ultrassonografia são consequência das respostas de adaptação e compensação do feto a doença. Portanto, o exame ultrassonográfico tem valor na identificação e na quantificação da gravidade da doença. Entretanto, na ausência de sinais ultrassonográficos, esse exame pouco pode auxiliar na exclusão da presença de anemia ou na predição do curso desta (DUKLER,2003).

A hidropsia fetal, o aumento da espessura e a alteração da ecotextura placentária podem ser decorrentes da sobrecarga cardíaca, que é exacerbada pela elevação da pressão hidrostática nos capilares venosos, ou ainda da dilatação arteriolar e do aumento da permeabilidade capilar em resposta a hipóxia. A hidropsia pode ainda piorar por causa da diminuição da pressão oncótica intravascular, consequência da hipoproteinemia atribuída a perda extravascular de proteína através do endotélio hipóxico e também a diminuição da produção hepática de proteína. Na aloimunização, a constatação de hidropsia fetal significa anemia grave. Entretanto, mesmo com graus elevados de anemia, o feto pode não apresentar hidropsia, sobretudo antes de 24 semanas, devido a maior tolerabilidade a baixa concentração de hemoglobina (LINDENBURG, 2012).

Na década de 1990, um dos grandes avanços no acompanhamento do feto de risco para anemia foi a observação de que a velocidade máxima do fluxo da Artéria Cerebral Média (Figura 2 e 3), quando aumentada, é preditiva de anemia fetal. Com isso, a dopplervelocimetria substituiu a amniocentese no seguimento desses fetos, reduzindo o risco de perda da gestação devido ao procedimento invasivo (MARI, 2000a).

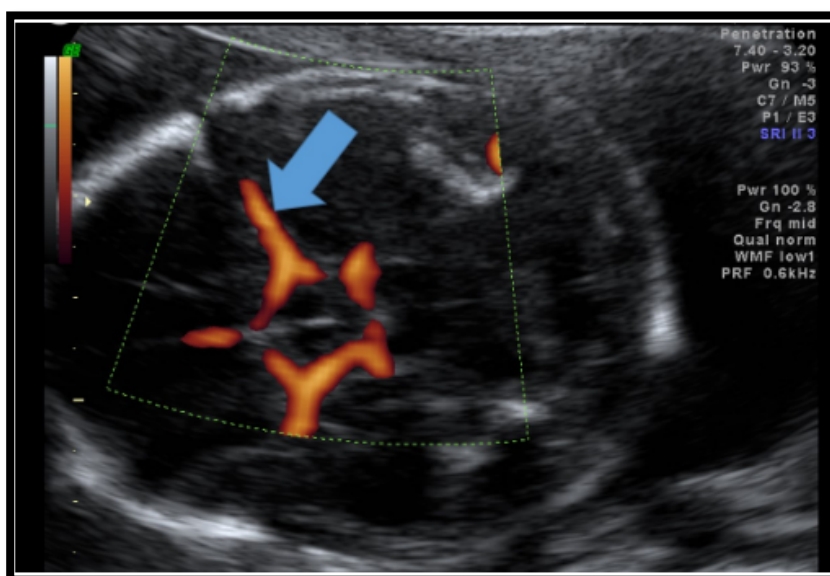


Figura 1 - Corte transverso do crânio fetal com visualização, pelo mapeamento colorido, da artéria cerebral média (seta) e do polígono de Willis.

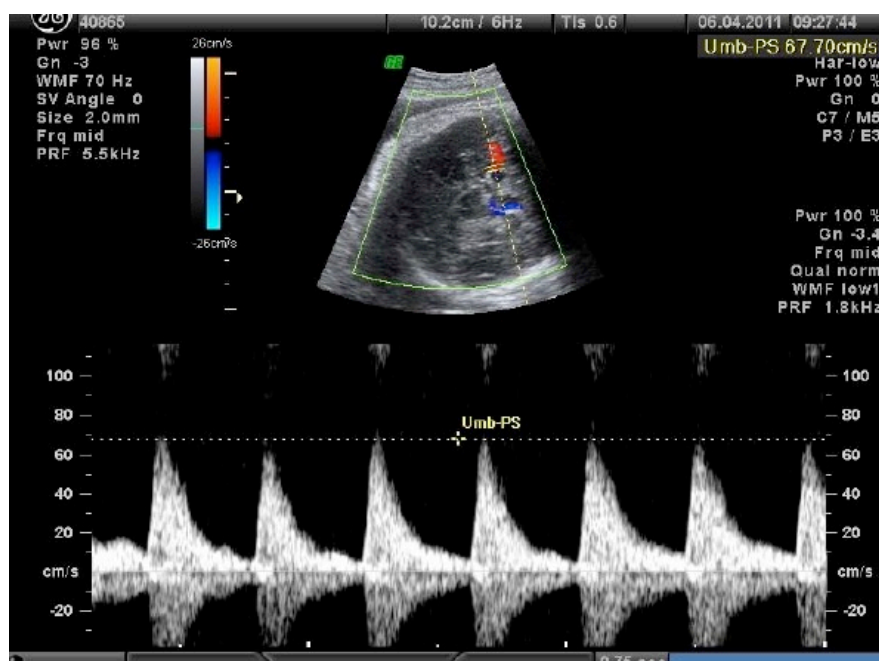


Figura 2 - Sonograma da artéria cerebral média com medida da velocidade sistólica máxima

Nos fetos anêmicos ocorre diminuição da viscosidade sanguínea e aumento do débito cardíaco, levando a um estado hiperdinâmico. Nesse caso, a resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias uterinas e umbilicais está normal. Entretanto, a anemia

fetal está associada a aumento do débito cardíaco, do fluxo sanguíneo na veia umbilical e da velocidade do fluxo na maioria dos vasos fetais: veia cava inferior, aorta torácica, carótida comum, artéria cerebral média e ducto venoso (CÔRREA, Jr, 2009).

Apesar de haver aumento da velocidade máxima do fluxo sanguíneo a Dopplervelocimetria em vários vasos, na prática clínica o vaso que revela melhor resultado é a Artéria Cerebral Média. A velocidade máxima da artéria cerebral média aumenta com a idade gestacional em fetos normais e apresenta correlação inversa com os níveis de hematócrito e hemoglobina. Dessa forma, ela é utilizada como parâmetro não invasivo adicional para predizer a anemia fetal (MARI, 2000a).

Vários estudos que avaliaram a sensibilidade desse método na predição da anemia fetal demonstraram a utilidade dele no acompanhamento dos fetos com risco para anemia fetal. Deve-se observar que a maioria preconiza como sugestivo de anemia fetal valor acima de 1,5 desvios-padrão ou 1,5 múltiplos da mediana (MARI, 2000b).

Com a evidência da remodelação ventricular no feto anêmico, observa-se aumento do débito cardíaco pela dilatação das câmaras do coração e hipertrofia do músculo cardíaco. Marcadores ultrassonográficos de medidas cardíacas, como o Índice Cardiofemoral (Figura 4), demonstram sua importância na detecção da Cardiomegalia desenvolvida na anemia fetal, por se correlacionar de forma inversa com a hemoglobina fetal (RODRIGUES et al., 2005) e corresponder significativamente ao déficit de hemoglobina.

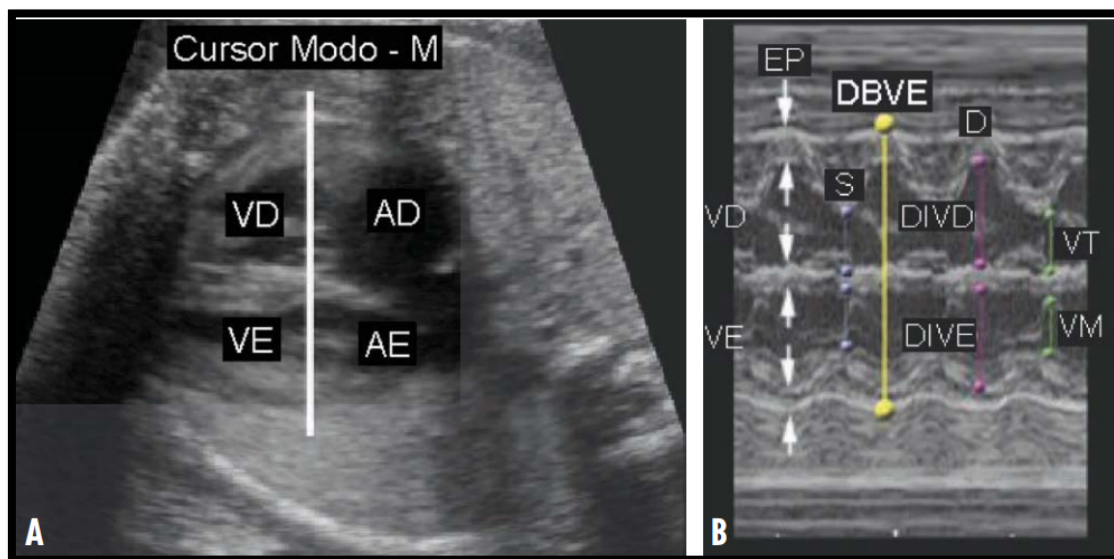


Figura 4 - (A) Imagem ultrassonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano das válvulas atrioventriculares para o posicionamento do cursor do modo-M. (B) Imagem ultrassonográfica em modo-M e medida do diâmetro biventricular externo (DBVE). VD=ventrículo direito, VE=ventrículo esquerdo, AD=átrio direito, AE=átrio esquerdo, EP=espessura da parede, S=sístole, DIVD=dimensão interna do VD, DIVE=dimensão interna do VE, D=diástole, VT=válvula tricúspide, VM=válvula mitral

Obtém-se o Índice Cardiofemoral pela razão entre as medidas do diâmetro biventricular (DBVE) e o comprimento do fêmur (CF), constatando-se sua independência do fator fisiológico de crescimento fetal. A realização simples pelo modo de brilho (modo B) da ultrassonografia permite sua utilização em muitos centros de pesquisa para a predição, o acompanhamento da DHPN e para o controle fetal após a transfusão intrauterina. Seu emprego permite, ainda, a redução acentuada do número de procedimentos invasivos, os reservando apenas para os casos graves de anemia, nos quais se indica a transfusão antes que o feto se torne hidrópico (LAGE, 2004).

No diagnóstico dos fetos com alto risco para anemia, o Índice Cardiofemoral com valores iguais ou superiores a 0,59 revela bons resultados de sensibilidade: (87%) quanto à anemia fetal para fetos não-transfundidos, (88%) para fetos com uma transfusão anterior e (94%) para fetos com duas transfusões anteriores, com déficit de hemoglobina acima de 5 g/dl (CABRAL et al., 2008).

O Índice Cardiofemoral empregado de forma isolada ou em associação com outros métodos não invasivos apresenta a vantagem de ser metodologia relativamente fácil, de custo acessível e seguro. O achado mais relevante do estudo do ICF é a aplicabilidade clínica, pois mostra que é possível, com o uso de medidas ecográficas, a identificação dos fetos com indicação de procedimento invasivo propedêutico e terapêutico. (CABRAL et al., 2008).

3.5.1 TRANSFUSÃO INTRAUTERINA

A principal modalidade de tratamento intraútero é a transfusão de concentrado de hemácias por cordocentese.

Liley (1963) realiza a primeira transfusão intrauterina intraperitoneal no tratamento da doença hemolítica perinatal causada pela aloimunização eritrocitária. Ao realizar uma amniocentese, Liley punciona acidentalmente a cavidade peritoneal fetal. Como um dos seus colaboradores havia retornado da África, onde a transfusão intraperitoneal era comumente realizada no tratamento da anemia falciforme em crianças, Liley percebe que essa via poderia ser viável para transfusão fetal. Inicialmente, uma substância radiopaca era injetada no líquido amniótico, que era deglutida e concentrada no trato gastrointestinal fetal. Em seguida, era introduzida, na cavidade peritoneal fetal, uma agulha de punção 16 Gauge dentro da qual um cateter de epidural era avançado. Por meio desse cateter eram aspirados 200 ml de líquido ascítico e infundidos 100 ml de concentrado de hemácias. O posicionamento da agulha era monitorizado por fluoroscopia ou radiografia. Dessa forma, iniciou-se o procedimento de transfusão fetal (GREEN, 1985).

O uso da ultrassonografia, em tempo real, para guiar a agulha de punção na transfusão intraperitoneal é descrito por Frigoletto, et. al. (1977).

Rodeck et al. (1981) realizam a primeira transfusão intravascular, posicionando a agulha de punção em vaso da placa coriônica sob visão fetoscópica. No ano seguinte, Bang et al. (1982) realizam a transfusão fetal por acesso na veia umbilical sob visão ultrassonográfica.

Comparando-se a exsanguíneo transfusão com a transfusão intravascular direta simples, percebe-se que para se atingir uma mesma correção da anemia, a primeira permite expansões volumétricas menores com menor sobrecarga de volume para o feto, enquanto a segunda demanda menor tempo de duração do procedimento e o volume circulatório aumentado é absorvido pelo leito vascular placentário sem danos fetais. No decorrer do tempo e com a experiência dos vários centros especializados, a transfusão intravascular simples no cordão umbilical se torna o método de escolha para a transfusão intrauterina (GIRAULT et al., 2017).

A transfusão intraperitoneal é reservada para os casos em que o acesso ao cordão umbilical não é possível devido à idade gestacional precoce. Nos fetos hidróticos, por sua vez, a transfusão intravascular é importante, pois a absorção peritoneal de hemácias é lenta, podendo exigir várias semanas. Harman, et al. (1990), comparam o resultado neonatal após transfusão intravascular com a intraperitoneal, usando grupos controles históricos, e encontram que a primeira melhora a sobrevivência dos fetos hidróticos, sendo de 86% na intravascular, enquanto na segunda, apenas de 48%, com mais complicações (12,5% de complicações por procedimento na intraperitoneal versus 3% na intravascular).

A transfusão na veia umbilical intra-hepática é uma alternativa nos casos de acesso difícil da veia umbilical na inserção da placenta. Raras complicações descritas incluem a bradicardia e o sangramento intraperitoneal. A bradicardia, quando ocorre durante a cordocentese, parece ser devida à punção inadvertida da artéria umbilical com subsequente vasoespasmo. Portanto, a baixa incidência de bradicardia durante a punção intra-hepática se deve à ausência da artéria umbilical próxima do local da punção. O sangramento intraperitoneal nesse tipo de transfusão, por sua vez, tem

poucas consequências, pois o sangue extravasado é absorvido em todos os fetos (ZWIERS et al., 2017).

O volume de sangue a ser transfundido na técnica intravascular depende do hematócrito (Ht) fetal pré transfusional (inicial), da idade gestacional, do peso fetal estimado, do hematócrito do concentrado de hemácias e do hematócrito desejado ao final da transfusão. O hematócrito final desejado na transfusão intrauterina varia entre os diferentes centros. Quando apenas a transfusão intravascular é realizada, o hematócrito final a ser atingido é de aproximadamente 60%. O aumento na viscosidade do sangue fetal durante a transfusão pode ser minimizado, usando sangue doador com hematócrito maior do que 90% e restringindo o hematócrito final em aproximadamente 50-55%. Quando se utiliza a técnica combinada, o hematócrito final desejado é geralmente de 40%. Esse número se aproxima mais do hematócrito fetal normal que varia de 33% com 17 semanas a 47% com 40 semanas (SMFM, 2015).

O volume transfundido em excesso pode representar piora da sobrevivência dos fetos. Geralmente, a maioria dos fetos cuja pressão na veia umbilical é normal antes da transfusão intravascular, no final do procedimento, apresenta pressão menor do que 10 mmHg (WEINER, 1989). Hallak, et. al.(1992), relatam que o aumento da pressão, na veia umbilical, superior a 10mmHg pode prever óbito fetal, dentro de 24 horas após o procedimento, com sensibilidade de 80%. Portanto, é importante limitar o volume de sangue infundido.

A transfusão intravascular provoca mudanças na hemodinâmica fetal pelo aumento de volemia, assim como da viscosidade sanguínea. O débito cardíaco, por sua vez, diminui 25% e começa a retornar aos níveis anteriores em duas horas, normalizando em 24 horas (GIRAULT et al., 2017).

Nos fetos, ocorrem alterações no metabolismo secundário à transfusão intravascular. Nicolini et. al. (1988), encontram diminuição do pH da veia umbilical e do excesso de base, enquanto a pressão parcial de CO₂ aumenta agudamente após o procedimento. A curva de dissociação de oxigênio da hemoglobina fetal favorece a captação de oxigênio na placenta. Dessa forma, ao substituir as hemácias fetais por adultas, a

liberação de oxigênio aos tecidos pode ser prejudicada. Contudo, acredita-se que mecanismos compensatórios fetais, como aumento do fluxo uteroplacentário, devam ocorrer. Em adultos, há aumento da concentração sérica de 2,3-Difosfoglicerato que reduz a afinidade do oxigênio à hemoglobina adulta, facilitando a liberação de oxigênio nos tecidos. Soothill et. al. (1988), relatam aumento de 2,3-difosfoglicerato sérico fetal diretamente proporcional ao grau de anemia fetal, permitindo melhor oxigenação do tecido fetal.

3.6 PERFIL GASOMÉTRICO FETAL

3.6.1 Metabolismo Fetal

O metabolismo fetal resulta na produção de ácidos carbônicos e não carbônicos (orgânicos). A regulação dos níveis adequados desses ácidos é fundamental para manter-se a homeostasia, já que as atividades da maioria dos sistemas enzimáticos do organismo são dependentes do equilíbrio ácido-base (GEAGHAN, 1999).

Os ácidos carbônicos são também denominados voláteis e resultam do metabolismo fetal aeróbio. O metabolismo aeróbico consiste na queima da glicose com o uso do oxigênio, levando à formação do dióxido de carbono (CO_2) e água. A seguir, o CO_2 penetra na hemácia, onde será hidratado com o auxílio da enzima anidrase carbônica, presente nos eritrócitos, levando à formação do ácido carbônico (H_2CO_3). O ácido carbônico pode se dissociar em bicarbonato (HCO_3^-) e íon de hidrogênio (H^+). O íon de hidrogênio será tamponado no ambiente intracelular. O bicarbonato é transferido para o ambiente extracelular (LEITE, 2007).

Com a passagem do sangue fetal pela placenta, o ácido carbônico é novamente formado e rapidamente se converte em CO_2 e água, conforme a equação:



O CO₂ atravessa a placenta por difusão facilitada e será eliminado pela respiração materna. Para que todo o metabolismo aeróbico ocorra sem anormalidades, é necessário haver um gradiente entre o sangue umbilical e o sangue materno e uma adequada perfusão placentária (REECE et al., 1999).

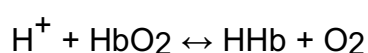
O metabolismo anaeróbico resulta na produção de ácidos não carbônicos (também denominados não voláteis), entre eles o ácido úrico e o ácido láctico. Devido à imaturidade renal, o feto não é capaz de excretar esses ácidos, devendo transportá-los até a placenta para que sejam difundidos para a circulação materna. Essa difusão, ao contrário da difusão dos ácidos carbônicos, é um processo lento, dependente da função adequada dos rins maternos (BLACKBURN, 2003).

3.6.2 Equilíbrio Ácido-Base Fetal

O equilíbrio ácido-base fetal depende de uma série de etapas para que ocorra normalmente. O primeiro passo é uma adequada oxigenação materna, que permitirá um fluxo placentário satisfatório de oxigênio. A troca placentária dependerá de uma placenta saudável, que permitirá que o oxigênio penetre na circulação fetal, podendo então ser transportado e transferido aos tecidos fetais. A circulação fetal fisiológica será capaz de captar e utilizar o oxigênio e então retornar os produtos de sua degradação à placenta, carreando o gás carbônico produzido (BLACKBURN, 2003).

O pH fetal é uma medida do status ácido-base fetal. Pode ser influenciado por diversos fatores, entre eles a concentração do ácido carbônico e dos demais ácidos orgânicos, mas principalmente pela concentração do íon de hidrogênio. Esta depende do equilíbrio entre a sua produção e excreção, devendo ser mantida no feto entre em 40 ± 4 mEq/L, o que corresponde ao pH igual a 7,40 (7,36 a 7,44) – (MOCZKO; STRYER, 2002). Como a concentração dos íons de hidrogênio é muito baixa, é preferível expressá-la em escala logarítmica, usando-se a unidade pH (). O pH é inversamente relacionado à concentração do íon de hidrogênio. Conseqüentemente, com a diminuição do pH, há aumento exponencial da concentração dos íons de hidrogênio.

A fim de manterem-se níveis constantes de pH, o organismo dispõe de mecanismos protetores representados por tampões bioquímicos, que são soluções capazes de prevenir alterações na concentração dos íons de hidrogênio até que o equilíbrio possa ser restabelecido. No feto, o principal sistema tampão é a molécula de hemoglobina. Ela é capaz de transportar quatro moléculas de oxigênio ligadas a quatro complexos HEME. Essa ligação entre a molécula de oxigênio e o complexo HEME é dependente do pH, temperatura e pressão parcial dos gases e atua de acordo com a seguinte equação:



Na presença de oxigenação adequada, a molécula de oxigênio se mantém fixa na hemoglobina e, com a liberação do oxigênio, liga-se aos íons de hidrogênio. Nos quadros de anemia fetal decorrentes da doença hemolítica, há queda progressiva nos níveis de hemoglobina e, conseqüentemente, aumento na quantidade dos íons de hidrogênio livres, levando à acidemia fetal (ROSS; GALA, 2002).

A avaliação do equilíbrio ácido-base fetal inclui, além da dosagem do pH fetal, estudo gasométrico de outros parâmetros, entre eles pressão parcial de oxigênio (pO₂), pressão parcial do dióxido de carbono (pCO₂), excesso de base e bicarbonato. No decorrer da gestação, há redução do pH e da pO₂ no sangue fetal (NICOLAIDES; ECONOMIDES; SOOTHIL, 1989). Parece que a queda nos níveis de pO₂ está correlacionada com o aumento no consumo de oxigênio placentário que ocorre durante a gestação. Já a pCO₂ apresenta correlação positiva com a idade gestacional. O excesso de base e o bicarbonato não parecem ser influenciados pela idade gestacional (LAZAREVIC et al., 1991). Como resultado das adaptações fisiológicas da gestação, os níveis de pH e pO₂ fetais são inferiores aos níveis maternos. Ao contrário, os níveis de pCO₂ são superiores, em decorrência da produção de gás carbônico pelo metabolismo fetal (BLACKBURN, 2003).

3.6.3 Alterações do Equilíbrio Ácido-Base nos Quadros de Anemia Fetal

O termo acidose significa alta concentração do íon de hidrogênio nos tecidos, enquanto o termo acidemia se refere à alta concentração desses íons no sangue, podendo ser considerado um indicador indireto da acidose. A hipóxia é a diminuição dos níveis de oxigênio nos tecidos e a hipoxemia a diminuição desses níveis no sangue. Asfixia fetal é definida como hipóxia associada à acidose metabólica (ROSS; GALA, 2002).

Os valores de pH apresentam correlação negativa com a idade gestacional, mas, genericamente, o valor de pH normal do sangue na artéria umbilical deve ser considerado superior a 7,20. Valores de pH inferiores a 7,20 definem o quadro de acidemia (LEITE, 2007) Valores intermediários entre 7,20 e 7,25 são considerados quadros de pré-acidemia (SILVA, 2004).

A acidemia pode ser classificada em três tipos: respiratória, metabólica e mista. A respiratória decorre do aumento nos níveis de CO₂, que no feto geralmente reflete a queda dos níveis de oxigênio. Com a elevação dos níveis de CO₂, há formação de ácido carbônico e este, por sua vez, dissocia-se em bicarbonato e íon de hidrogênio, levando ao quadro de acidose. A causa mais comum de acidose respiratória no feto são as alterações súbitas na perfusão umbilical ou placentária, que conduzem ao quadro agudo de acidose. Condições que se associam à hipoventilação materna ou hipóxia também podem resultar em acidose respiratória (BOBROW, 2006).

A acidemia metabólica fetal é caracterizada pela perda de bicarbonato, elevado déficit de base e conseqüente queda no pH. Depende basicamente da presença de um dano metabólico crônico. Condições como insuficiência placentária, anemia fetal grave e acidose metabólica materna podem ser responsáveis por esse quadro (BLACKBURN, 2003; ROSS; GALA, 2002).

A acidemia mista decorre da associação entre acidose metabólica e respiratória, em casos de acidose respiratória prolongada, com estimulação do metabolismo anaeróbico e produção de ácidos não-carbônicos, que levam à acidose metabólica (BLACKBURN, 2003; ROSS; GALA, 2002).

Low, Panagiotopoulos e Derrick (1994), avaliaram 59 fetos a termo com acidose metabólica, 51 com acidose respiratória e 59 em um grupo-controle. Os recém-nascidos com acidose metabólica evoluíram com alto índice de complicações neonatais (78%). Não houve diferença significativa entre o grupo de recém-nascidos com acidose respiratória e o grupo-controle em relação ao índice de complicações neonatais.

Nos casos de anemia fetal, ocorre a redução progressiva dos níveis de hemoglobina, culminando com um quadro de hipoxemia. Consequente a hemólise, há liberação de íons de hidrogênio, que conduzem à acidemia fetal. O processo se desenvolve lentamente permitindo que o feto desenvolva mecanismos compensatórios. Com o agravamento da anemia fetal há redução da oxigenação tecidual e os órgãos periféricos começam a utilizar o metabolismo anaeróbico, ocorrendo elevação da concentração de ácido láctico na circulação (LAZAREVIC et al., 1991). Com a evolução da doença, a acidose metabólica desenvolve-se e o sistema tampão bicarbonato é ativado. Nesse momento, a queda do bicarbonato ou a diminuição do excesso de base pode ser verificada a partir das dosagens laboratoriais dos parâmetros gasométricos. A asfixia fetal é o passo final de um processo hipoxêmico, comprovada pela desestabilização do equilíbrio ácido-base, com queda do pH (SILVA, 2004).

Embora o pH tenha sido classicamente usado como marcador primário da hipoxemia, outros parâmetros têm sido descritos, entre eles o excesso de base (BE). O excesso de base é um indicador do componente metabólico do equilíbrio ácido-base. Representa uma diferença entre a base-tampão real e o valor normal para uma determinada temperatura e valor de hemoglobina (SCHNEIDER, 2006). Apresenta correlação linear com a acidose, podendo ser utilizado como um indicador do grau e duração da acidose metabólica. O valor de excesso de base se mantém constante durante toda a gestação, sendo expresso como valor negativo em uma solução ácida. É considerado normal o valor de -2mmol/L. Níveis de excesso de base inferiores a -12 são considerados ponto de corte para complicações neonatais em fetos com acidose metabólica (ROSS; GALA, 2002).

3.7 DINÂMICA DAS HEMÁCIAS TRANSFUNDIDAS NA CIRCULAÇÃO FETAL

Comparadas às hemácias fetais, as adultas têm menor tamanho e rigidez, e maior capacidade de agregação. O sangue do adulto difere do sangue fetal pela capacidade arterial total de transportar oxigênio e de liberar oxigênio aos tecidos (WELCH, 1994).

A hemoglobina adulta tem afinidade menor pelo oxigênio, portanto, a sua concentração total de oxigênio na circulação fetal é menor com as hemácias adultas doadas do que com as fetais, na mesma concentração de hemoglobina. A hemoglobina adulta tem a tendência de se ligar menos ao oxigênio, aumentando a capacidade de liberá-lo para os tecidos. Porém, na circulação fetal, as hemácias adultas têm capacidade total diminuída de liberar oxigênio (EL BOUHMADI, 2000). Fumia et al. (1984), atribuem também a redução na liberação de oxigênio aos tecidos às mudanças da viscosidade do sangue fetal e aos mecanismos compensatórios vasomotores da perfusão.

A meia-vida dos eritrócitos adultos na circulação fetal é controversa. Jones et al. (1986), relatam meia-vida de apenas 30 dias em fetos do segundo trimestre da gestação, enquanto na circulação do adulto, aproximadamente 60 dias. Contudo, Pattison e Roberts (1989), constataam que a duração da hemácia adulta na circulação fetal é semelhante na da adulta. A sobrevivência das hemácias doadas independe da via de transfusão intrauterina, da idade gestacional ou da presença de hidropisia.

O desaparecimento de hemácias doadas após a transfusão intrauterina não ocorre de forma linear. Nos primeiros dias após a transfusão, as células doadas desaparecem mais rapidamente que nos dias subsequentes devido aos efeitos mecânicos lesivos à parede da hemácia pela hemoconcentração (JONES, et.al., 1986).

Egberts et al. (2000), na tentativa de determinar a proporção de redução de hemácias fetais e doadas da circulação fetal, após as transfusões intrauterinas, encontram que, após a primeira transfusão intrauterina, a velocidade de desaparecimento das hemácias fetais é maior do que das doadas. Após a segunda transfusão intrauterina, o sangue resultante da mistura entre células fetais e doadas apresenta velocidade de hemólise semelhante à das células doadas. Antes da primeira transfusão intrauterina,

observa-se 100% de hemácias fetais que decai para 15% (após a primeira transfusão) e para aproximadamente 5 a 7% (após a segunda transfusão).

Ao classificarem os grupos de fetos transfundidos como homogêneos, verifica-se um fator de confusão, uma vez que após cada transfusão a porcentagem de hemácias do tipo adulto teoricamente torna-se mais alta. Seguem-se às transfusões intrauterinas um retardo na volta da atividade da eritropoetina e a supressão da eritropoiese, que ocasiona a ausência de reticulócitos no volume sanguíneo fetal, passando a constituir-se quase que inteiramente de hemácias do tipo adulto. Com o hematócrito, principal fator determinante da viscosidade sanguínea e da velocidade da circulação fetal, parece natural que a concentração de hemácias do tipo adulto exerça influência também na circulação fetal, levando a considerar que sofram e exerçam outros efeitos (EGBERTS; LUYKX, 2003).

4 METODOLOGIA

4.1 PACIENTES

Do período de abril de 1998 a janeiro de 2015, realizou-se um estudo observacional longitudinal a partir do seguimento de 143 gestantes aloimunizadas cujos fetos com risco de anemia apresentavam critérios para a realização de transfusão intrauterina. As gestantes foram acompanhadas no Centro de Medicina Fetal do HC-UFMG, de acordo com o protocolo desse serviço.

Foram realizadas, no total 365 transfusões. Em média, cada gestante foi submetida a 2,5 procedimentos. Cada cordocentese foi considerada um caso neste estudo. Por se tratar de uma pesquisa de seguimento, apenas gestantes com indicação a mais de uma transfusão participaram. Os dados obtidos foram coletados em formulário próprio (APÊNDICE A) e armazenados.

4.1.1 Critérios de inclusão

- Gestantes aloimunizadas por antígenos eritrocitários cujos fetos apresentavam indicação para o procedimento de transfusão intrauterina, de acordo com protocolo do serviço.
- Gestantes com seguimento do pré-natal no serviço até o nascimento do filho no HC-UFMG.
- Ausência de malformações fetais, de risco de parto prematuro e de infecção intrauterina.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Ausência de seguimento do pré-natal das pacientes no HC-UFMG

- Gestação gemelar.
- Doenças maternas intercorrentes como hipertensão arterial crônica, doença específica da gravidez, diabetes mellitus e nefropatias.
- Infecções maternas passíveis de serem transmitidas ao feto (pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana ou infecções congênitas).
- Doenças fetais intercorrentes, como crescimento intrauterino restrito, hidropisia não-imune e cromossomopatias.

4.2 MÉTODOS

As pacientes foram acompanhadas na rotina de assistência obstétrica do Hospital das Clínicas UFMG durante o pré-natal (ANEXO A), que inclui pré-natal especializado direcionado para o diagnóstico dos quadros de aloimunização, abrangendo os seguintes exames laboratoriais:

- Teste de coombs indireto quantitativo;
- Pannel de hemácias;
- Acompanhamento ultrassonográfico;
- Cordocentese de acordo com o protocolo de acompanhamento de gestantes aloimunizadas no CEMEFE.

4.2.1 Ultrassonografia

Todos os exames ultrassonográficos foram realizados no Instituto Jenny Faria, HC-UFMG, e na Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas. UFMG, por um mesmo observador.

A avaliação ultrassonográfica foi realizada com o objetivo de determinar a idade gestacional, rastreamento não invasivo de anemia fetal grave (Pico de velocidade sistólica de Artéria Cerebral Média e Índice Cardiofemoral), identificar os sinais de comprometimento fetal e avaliar a localização placentária.

4.2.2 Cordocentese

A cordocentese foi indicada com o objetivo de determinar a concentração de hemoglobina fetal, avaliação gasométrica no sangue do cordão umbilical.

As cordocenteses foram indicadas nas seguintes situações:

- sinais ultrassonográficos sugestivos de comprometimento fetal devido a anemia (ascite, hidropisia)
- Exame ultrassonográfico de rastreio de anemia positivo (Pico de velocidade sistólica de Artéria Cerebral Média acima de 1,5MoM e Índice Cardiofemoral acima de 0,61).

A obtenção do sangue fetal (1,5 ml) foi realizada pela punção do cordão umbilical guiada por ultrassonografia de acordo com a técnica descrita por Daffos et al. (1983).

As pacientes foram orientadas a permanecer na posição de semifowler. Foram realizadas antissepsia e anestesia local com lidocaína sem vasoconstritor na área do abdome a ser puncionada. Essa área foi preferencialmente escolhida próxima da inserção do cordão umbilical junto à placenta. Nos casos em que esse local não pôde ser obtido, uma alça livre de cordão foi puncionada. A seguir, foi iniciada a punção da veia umbilical utilizando-se uma agulha BD de calibre 20 gauge. Finalmente, foi realizada a aspiração de 1,5 ml de sangue fetal em uma seringa de insulina previamente heparinizada com 0,1 ml de heparina sódica 5.000 UI/ml.

4.2.3 Dosagem da concentração de hemoglobina

Parte da amostra de sangue obtida foi colocada em uma microcuvita e analisada no Hemocue®. O sistema de Hemocue® é usado para dosagem da concentração de hemoglobina, utilizando-se um fotômetro. A dosagem da hemoglobina é realizada após sua conversão para azidameta hemoglobina. Para isso, os seguintes reagentes são adicionados nas paredes internas da microcuvita: desoxicolato de sódio (40%), nitrito de sódio (20%), azida de sódio (18%) e componentes não reativos (22%).

Quando o sangue fetal é coletado, ele reage com os reagentes presentes na parede na microcuvita e a azidameta hemoglobina é formada. A seguir, o comprimento de onda da azidameta hemoglobina é medido pelo fotômetro e a concentração de hemoglobina obtida.

4.2.4 Dosagem dos parâmetros gasométricos

Após a coleta do sangue fetal, a solução foi cuidadosamente homogeneizada, com movimentos delicados da seringa. A solução foi então encaminhada para determinação dos parâmetros gasométricos em equipamento gasométrico da marca Copenhagen (microdosagem) localizado no Laboratório de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas UFMG. Os seguintes parâmetros gasométricos foram avaliados: pH, pO₂, pCO₂, excesso de base e bicarbonato.

Em relação às curvas de normalidade para a gasometria do sangue de cordão umbilical, adotaram-se as descritas por Riley e Johnson (1993), por se tratar do estudo com o maior número de fetos incluídos.

4.2.5 Cálculo do déficit de hemoglobina

Os casos foram ordenados conforme o déficit (delta) da concentração de hemoglobina em comparação com a curva de normalidade, de acordo com a idade gestacional

proposta por Nicolaidis et al. (1988b). Inicialmente, a hemoglobina esperada para cada semana de gestação foi calculada de acordo a partir da fórmula:

$$\text{- Hemoglobina esperada} = (0,19 \times \text{idade gestacional em semanas}) + 7,9.$$

A seguir, o déficit de hemoglobina de cada caso foi calculado subtraindo-se a hemoglobina esperada para determinada idade gestacional pela hemoglobina encontrada no momento da cordocentese.

O grau de anemia foi baseado no cálculo do déficit de hemoglobina e classificado conforme proposto por Bahado-Singh et al (1998):

- Déficit de hemoglobina inferior a cinco: fetos não anêmicos ou anemia leve.
- Déficit de hemoglobina superior ou igual a cinco: anemia grave.

4.2.6 Teste de Kleihauer-Betker

O teste de Kleihauer-Betke foi aplicado, segundo estabelecido pela técnica descrita e realizado por um único técnico de laboratório, para o cálculo da concentração das hemácias do tipo fetal e adulto na circulação do neonato.

Trata-se de método quantitativo, baseado no princípio de que a hemoglobina F, presente na hemácia fetal, é relativamente resistente a eluição ácida, quando comparada a hemoglobina presente nas hemácias adultas.

Para sua realização, uma pequena quantidade de sangue venoso era obtida e armazenada em tubo de EDTA, sendo preparados cinco esfregaços em lâmina com a amostra. Após secagem ao ar, solução fixadora era aplicada (álcool etílico a 80%) por 5 minutos, seguida de lavagem com água corrente e secagem. Cerca de 1 a 2 lâminas eram imersas em solução de trabalho (A: hematoxilina 0,75% + álcool etílico 96%; B: cloreto férrico 2,4gr + HCl 25% 2ml + água destilada 100ml; C: etanol 80% + água destilada 100ml) composta por 2 partes de A + 1 parte de B + 1 parte de C e mantidas a temperatura ambiente por 20 minutos. As lâminas eram lavadas em água destilada, sendo aplicada solução aquosa de eosina B a 0,5%, por 3 minutos. Contam-se 2.000

a 10.000 eritrócitos, sob microscopia, anotando-se o número de células fetais, que foram identificadas pela sua coloração rósea escura, e de células maternas, que aparecem como células "fantasmas", sendo o resultado expresso em percentual de hemoglobina fetal (HbF) e hemoglobina adulta (HbA).

4.2.7 Análise Estatística

As variáveis em estudo foram analisadas utilizando-se ferramentas de descrição de dados, como as tabelas de frequência.

As variáveis quantitativas foram descritas pelas medidas de tendência central, média, mediana e desvio-padrão para verificação de sua distribuição.

As relações de dependências entre as variáveis contínuas, a concentração de hemácias do tipo adulto, os parâmetros da gasometria e déficit de concentração de hemoglobina foram avaliados por uma técnica de regressão linear univariada.

A análise estatística e a construção das figuras foram realizadas no software MICROSOFT EXCEL. O intervalo de confiança utilizado nas conclusões apresentadas foi de 95%. O nível de significância para uma probabilidade de erro aceita para os testes de hipóteses foi menor que 5% ($p < 0,05$).

4.2.8 Considerações Éticas

Todas as pacientes foram informadas sobre o protocolo de acompanhamento no pré-natal, as complicações de sua doença e a realização do estudo. Depois de esclarecidas, assinaram o termo de consentimento (ANEXO B).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG, colegiado de pós-graduação da Ginecologia e Obstetrícia e Câmara Departamental do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG.

5 RESULTADOS

Entre abril de 1998 e janeiro de 2015, foram acompanhadas no Centro de Medicina Fetal do HC-UFMG 143 gestantes aloimunizadas submetidas a 365 cordocenteses para determinação dos valores de hemoglobina fetal e dos parâmetros gasométricos.

Com relação as características do grupo de estudo, se ressalta a idade materna média de 29,5 anos e idade gestacional média da primeira transfusão de 27,8 semanas. Outras médias foram realizadas, evidenciando uma quantidade de 3,6 gestações e 2,3 partos por paciente (Tabela 1).

Tabela 1

Médias das pacientes por idade (em anos), idade gestacional (em semanas), número de gestações, número de partos e número de abortos, no momento da primeira transfusão.

Características	Médias
Idade materna	29,5
Idade Gestacional	27,8
Gestações	3,6
Paridade	2,3
Abortos	0,4

Avaliando a causa da sensibilização materna, podemos perceber que o componente majoritário foi a não administração da imunoglobulina após o parto, seguido da não administração pós aborto (Tabela 2). Com relação ao antígeno imunizado, a maior incidência está relacionada a presença do anticorpo anti-D e anti-C e analisado os antígenos irregulares, o anticorpo anti-Kell foi o mais encontrado (Tabela 3).

Tabela 2

Distribuição das pacientes quanto às causas de aloimunização materna.

Causa da sensibilização		
Sem Imunoglobulina pós aborto	9	6,4%
Sem Imunoglobulina pós parto	122	85,9%
Transfusão Incompatível	6	4,2%
Falha da Imunoglobulina	3	2,1%
Na gestação	2	1,4%

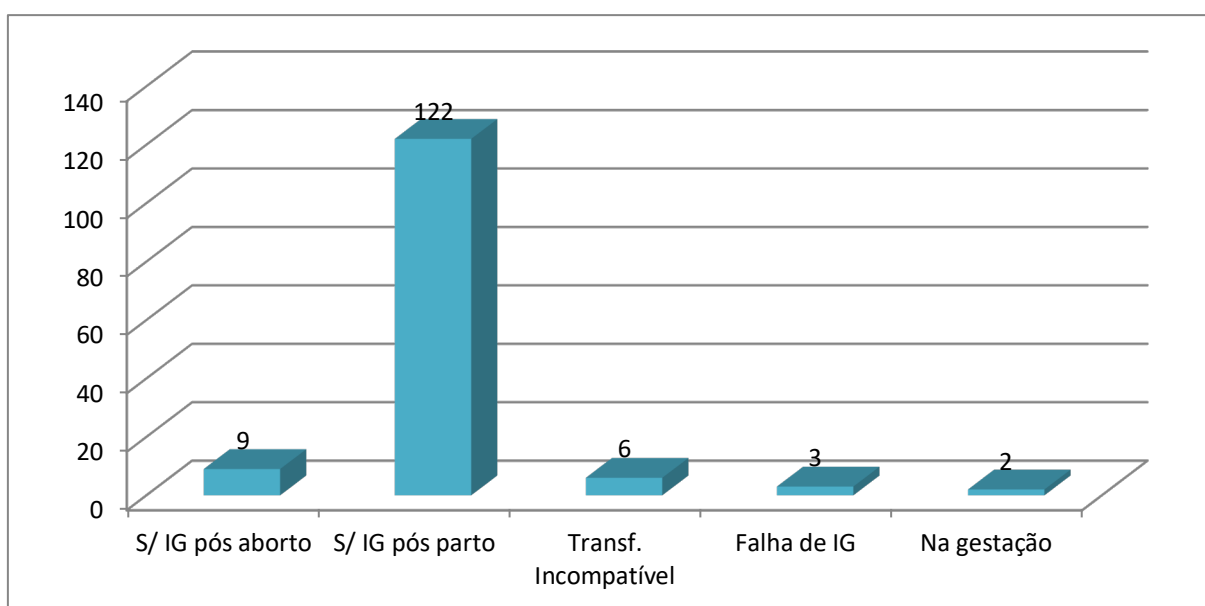
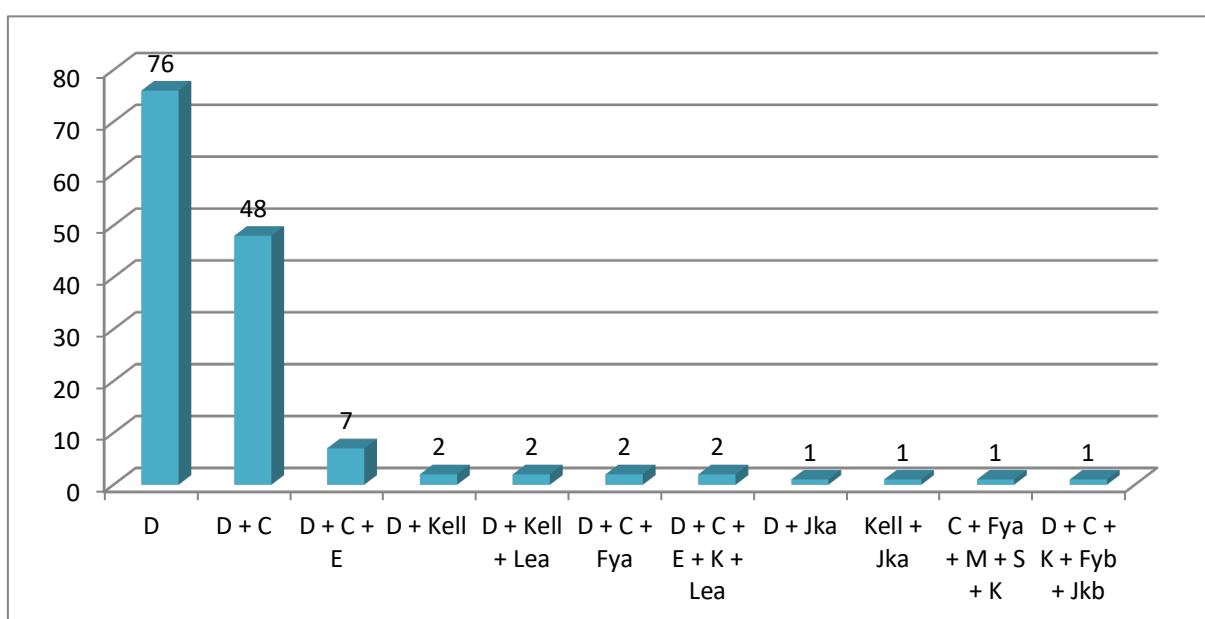


Tabela 3

Distribuição de acordo com a incidência do anticorpo materno causador da sensibilização identificado no exame painel de hemácias.

Anticorpo	Incidência	Percentual (%)
D	76	53,1
D + C	48	33,6
D + C + E	7	4,9
D + Kell	2	1,4
D + Kell + Lea	2	1,4
D + C + Fya	2	1,4
D + C + E + K + Lea	2	1,4
D + Jka	1	0,7
Kell + Jka	1	0,7
C + Fya + M + S + K	1	0,7
D + C + K + Fyb + Jkb	1	0,7



No que diz respeito a modalidade da transfusão intrauterina, 95,8% foram realizadas por via intravascular, 1% por via intraperitoneal e 3,2% combinada. Com um volume médio transfusional de 44,5ml de concentrado de hemácias para intravascular e 52,8ml para intraperitoneal (Tabela 4-5).

Tabela 4

Distribuição de acordo com a modalidade de transfusão: Transfusão intraperitoneal (TIP), Transfusão intravascular (TIV) e combinada (TIP + TIV)

Modalidade	Incidência	Percentual (%)
TIV	350	95,8
TIP	3	1,0
TIP+TIV	12	3,2

Tabela 5

Médias do volume (mililitro) de concentrado de hemácias transfundido, de acordo com a modalidade de transfusão: Transfusão intraperitoneal (TIP) e Transfusão intravascular (TIV)

Modalidade	Média (ml)
TIP	52,8
TIV	44,5

Em referência a titulação do coombs indireto, foram realizadas duas médias, uma na primeira transfusão e outra na última, obtendo os valores de 1/481,2 para a inicial e de 1/2378,4 para a final (Tabela 6).

Tabela 6

Médias da titulação do coombs indireto, no momento da primeira transfusão e no momento da última transfusão.

Coombs indireto	Média
Inicial	1/481,2
Final	1/ 2378,4

Considerando cada transfusão, a incidência de hidropsia foi de 25,7%, a presença de anemia grave, conforme os critérios de Bahado-Singh et al (1998), foi de 51,2%, índice cardiofemoral alterado esteve em 70,4% e o pico de velocidade sistólica de Artéria cerebral média acima de 1,5MoM foi de 54,8% (Tabela 7).

Tabela 7

Distribuição de acordo com o percentual de incidência, em cada transfusão, de: Anemia grave (Déficit de Hg > 5g/dl); Presença de hidropsia; Índice Cardiofemoral alterado (ICF >0,6) e Pico de velocidade sistólica de Artéria Cerebral Média acima de 1,5MoM.

Crítérios	Percentual (%)
Anemia Grave	51,2
Hidropsia	25,7
ICF alterado	70,4
PVS ACM >1,5MoM	54,8

Os 143 fetos acompanhados foram ordenados em concordância com os parâmetros gasométricos (pH, pO₂, pCO₂, excesso de base e bicarbonato) e a concentração de hemoglobina fetal, sendo analisados separadamente conforme o déficit da concentração de hemoglobina.

Tabela 9

Distribuição de acordo com os parâmetros gasométricos, concentração de hemoglobina fetal e o déficit da concentração de hemoglobina maior que 5g/dl

		Δ Hemoglobina > 5g					
		pH	pCO2	Po2	SaO2	HCO3	BE
HbF < 30%	Desvio-padrão	0,136	18,049	11,824	20,858	9,827	4,791
HbF < 30%	Mediana	7,400	38,000	37,700	63,600	21,300	-4,000
HbF < 30%	Média	7,329	44,920	38,352	54,764	22,848	-5,416
HbF 30-50%	Desvio-padrão	0,133	16,512	12,030	18,908	3,033	5,319
HbF 30-50%	Mediana	7,320	44,200	34,000	39,000	21,300	-3,900
HbF 30-50%	Média	7,298	47,427	35,938	45,048	21,552	-5,748
HbF 50-70%	Desvio-padrão	0,122	19,957	20,345	22,048	9,991	6,994
HbF 50-70%	Mediana	7,370	35,700	33,000	59,000	19,350	-4,400
HbF 50-70%	Média	7,322	40,341	37,113	55,916	19,006	-7,578
HbF 70-90%	Desvio-padrão	0,138	22,071	14,194	19,024	18,527	8,681
HbF 70-90%	Mediana	7,350	36,600	32,800	48,400	20,000	-5,700
HbF 70-90%	Média	7,288	45,208	36,400	46,963	27,937	-7,837
HbF > 90%	Desvio-padrão	0,129	14,891	18,419	22,021	12,383	9,655
HbF > 90%	Mediana	7,350	35,500	34,000	62,000	21,000	-4,550
HbF > 90%	Média	7,306	37,482	36,092	57,268	22,142	-7,566
Teste de Kruskal Wallis	p-valor empate	0,601	0,065	0,770	0,096	0,096	0,525
	10% de significância	Igual	Diferente	Igual	Diferente	Diferente	Igual

6 DISCUSSÃO

A resposta fetal à hipóxia tem sido amplamente estudada em Obstetrícia. A deficiente troca de gases entre o produto conceptual e o organismo materno promove desequilíbrio no sistema acidobásico fetal, cuja manifestação bioquímica é representada pela acidose fetal (GOLDABER, 1993). A gasometria tem sido empregada como principal método para aferir a condição de acidose fetal, utilizando os valores do pH como parâmetro fundamental para esse diagnóstico (FRANCISCO 2000).

A doença hemolítica perinatal, na sua forma grave, tem como terapêutica a transfusão intrauterina, e esta tem como objetivo principal a correção da anemia fetal e normalização das condições hemodinâmicas que permitem transporte adequado de oxigênio pelo organismo fetal. A realização de procedimentos invasivos em casos de aloimunização para a realização da transfusão intrauterina permite também a avaliação do equilíbrio acidobásico fetal pela análise do sangue obtido por cordocentese (KLUMPER, 2000).

A relação entre o déficit de hemoglobina e os parâmetros do equilíbrio acidobásico possibilita reconhecer fetos anêmicos que desenvolvem metabolismo anaeróbico pelos baixos teores de oxigênio e, assim, tornam-se acidêmicos.

Neste presente estudo foi verificado o comportamento fetal, sob o ponto de vista gasométrico de sua capacidade de manter o estado da vitalidade fetal e de contribuir na avaliação da resposta cardíaca fetal. No passo que, possibilitou salientar como esses fetos lidam com processos de compensação do volume sanguíneo circulante com hemácias do tipo adulto. Para tal, recorreu-se aos mais importantes parâmetros gasométricos em amostras de sangue venoso do cordão umbilical.

Nesta investigação não se constatou relação da concentração de hemácias do tipo adulto com os parâmetros gasométricos, sem valorização de um em detrimento do outro. Sendo que este não relacionamento foi independente da classificação em anemia leve ou grave.

Os valores de pH ($p=0,601$), da pCO_2 ($p=0,065$) e da pO_2 ($p=0,770$) aqui encontrados, parâmetros de elevada capacidade de difusão pela barreira placentária, não apresentaram relação com os valores da concentração de hemácias do tipo adulto, mesmo com déficits de hemoglobina acima de 5g/dl.

O valor da pO_2 após a transfusão intrauterina, dentro de limites normais, provavelmente reflete as trocas gasosas no território placentário com seus fluxos. Em nossos resultados, como não houve acúmulo de CO_2 na circulação fetal, não se estabeleceu queda do valor do pH. Tais achados sugerem adequada transferência gasosa proporcionada pelo volume e pela substituição das hemácias do tipo fetal pela hemácia do tipo adulto.

Ao se estudar a $SatO_2$ ($p=0,096$), HCO_3 ($p=0,096$) e BE ($p=0,525$), não se verificou correlação entre o agravamento do processo anêmico fetal decorrente da aloimunização e entre esses parâmetros associados aos valores da concentração de hemácias do tipo adulto.

Estes resultados mostram que o feto anêmico utiliza diversos mecanismos compensatórios a fim de manter o equilíbrio acidobásico. É possível que os marcadores gasométricos estudados, estejam refletindo apenas um estado de compensação do metabolismo fetal frente à instalação da anemia.

Em comparação com outros estudos, Osanan (2010), correlaciona fatores relacionados a mortalidade perinatal e transfusão intrauterina. Dentre estes fatores, nenhum dos parâmetros da gasometria mostrou-se estatisticamente significativo. Goldaber e Gilstrap (1993) demonstram que não se altera o valor do pH ou a concentração dos gases no sangue da veia umbilical em fetos com anemia moderada.

Soothill et al. (1987) demonstraram que alterações no pH no sangue de cordão ocorriam apenas em fases muito avançadas da anemia fetal, quando a hemoglobina de sangue de cordão era $< 4g/dl$.

Leite (2007) não encontrou, em fetos com anemia leve ou moderada, alterações no equilíbrio gasométrico, com os níveis do valor de pH mantendo-se acima de 7,35 na veia umbilical.

Nicolaides e Rodeck (1987), mesmo no caso de anemia grave, observaram que os parâmetros gasométricos permaneceram inalteradas. Somente valor do pH sanguíneo só apresentou queda abaixo do percentil 2,5 com o déficit de hemoglobina acima de 8,0 g/dl

Com relação aos trabalhos citados acima, especificamente as alterações constatadas no pH fetal, aonde o presente estudo não encontrou correlação, porém nestas citações, a associação entre o pH e o déficit de hemoglobina foi válida, principalmente, nos casos considerados como anemia grave.

A divergência se deve a metodologia empregada no tocante a classificação da gravidade da doença. A grande parte destes estudos colocados, utilizam a classificação proposta por Nicolaides (1988b), aonde anemia grave se define por um déficit de hemoglobina superior a 7g/dl. Assim obtendo uma amostra com um componente de comprometimento hematológico e metabólico mais evidente.

Neste estudo foi utilizado a proposta de classificação de Bahado-Singh et al (1998), classificando anemia grave com um déficit superior a 5g/dl. Esta classificação foi adotada seguido os preceitos do protocolo de acompanhamento das gestantes aloimunizadas do CEMEFHC-UFMG, que está de acordo com os estudos de Ghi et al. (2004), Van Kamp et al. (2005) e Simonazzi et al. (2016), aonde foi constatado maior incidência de lesões neurológicas em fetos com alterações hematológicas graves. Para que tal não aconteça, deve-se observar as condições metabólicas fetais para a indicação oportuna da transfusão intrauterina antes que se estabeleçam mudanças gasométricas, assim preservando o potencial neurológico fetal.

Esses resultados corroboram a importância do diagnóstico e tratamento precoce dos fetos acometidos pela doença hemolítica perinatal. Nomura et al. (2003) demonstrou que a própria terapêutica instituída pode contribuir para a piora transitória do quadro de acidemia, agravando o risco de dano neurológico ao recém-nascido em longo prazo. Sendo assim o momento da indicação da transfusão deve ser em fetos sem alterações do equilíbrio acidobásico, evitando assim, a piora metabólica e consequentemente o dano neurológico.

O conhecimento do estado metabólico fetal permite melhor compreensão da resposta fetal ao procedimento transfusional e a manutenção de sua vitalidade (NOIA 2002). São poucos os estudos disponíveis descrevendo o comportamento da gasometria fetal diante do agravamento do processo anêmico ou relacionando ao grau de substituição das hemácias fetais. Estudos prospectivos correlacionando a gravidade da hipóxia fetal com repercussões neuropsicomotoras em longo prazo são importantes para definir ações cada vez mais precoces e eficazes na abordagem dos fetos comprometidos pela aloimunização.

7 CONCLUSÃO

Devido a existência de um sistema hematológico com grande capacidade de equilíbrio metabólico, não houve associações entre os parâmetros gasométricos e a porcentagem de substituição da hemoglobina fetal, isto, independente do grau de anemia produzido pelo déficit de hemoglobina.

8 REFERÊNCIAS

ACOG COMMITTEE OPINION. ACOG Committee on Obstetric Practice. **Obstet Gynecol**, v.108, n.5, 1319-22, 2006.

APOCALYPYSE, I.M. Desenvolvimento de um escore de exames não invasivos para a predição da anemia fetal. 2003. 140f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

ASSUNÇÃO, R.A, LIAO, A.W, BRIZOT, M. DE L, FRANCISCO, R. P, ZUGAIB, M. Changes in fetal myocardial performance index following intravascular transfusion: preliminary report. **J Matern Fetal Neonatal Med**. v. 29, n. 16, p. 2697-2702, 2016.

BAHADO-SINGH, R. et al. Fetal splenic size in anemia due to Rh-alloimmunization. **Obstet Gynecol**, v. 92, n. 5, p. 828-832. 1998

BAHADO-SINGH, R. et al. Splenic artery Doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in rhesus disease. **Am J Obstet Gynecol**, v. 182, n. 5, p. 1222-1226, 2000.

BANG. J., BOCK. J.E., TROLLE, D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. **BMJ**, v. 284, p. 373-374, 1982.

BLACKBURN, S.T. Maternal, fetal & neonatal physiology: a clinical perspective. 2 ED. P781, c.3. Saunders, Philadelphia, 2003.

BOBROW, C.S.; SOOTHILL, P.W. Causes and consequences of fetal acidosis. **Arch Dis Child Fetal Neonat**, v.80: p.246-249, 2006.

BRENNAND, J.; CANERON, A. Fetal anaemia: diagnosis and management. Best Pract **Res Clin Obstet Gynaecol**, v.22, n.1: p.15-29, 2008.

CABRAL, A.C. et al. Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. **Int J Gynaecol Obstet**, v.100, n.1, p.60-4, 2008.

COOMBS, R.R.A., MOURANT, A.E., RACE, R.R. In Vivo Isosensitization of Red Cells in Babies with Haemolytic Disease. **Lancet**, v. 1, p. 264–266, 1946.

CORREA, Jr. M. D. et al. Influence of Fetal Anemia on Fetal Splenic Artery Doppler in Rh-Alloimmunized Pregnancies. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 25, n. 1, p.3-7, 2009.

COSTUMBRADO J, GHASSEMZADEH S. Rh Incompatibility. **StatPearls Publishing**. 2017 Oct 16.

CRAPARO, F.J. et al. The effects of serial intravascular transfusions in ascetic/hydronic RhD-alloimmunized fetuses. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.25, n.2: p.144-8, 2005.

DAFFOS, F. et al. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. **Am J Obstet Gynecol**, St Louis, v. 146, n. 8, p.985-987, 1983.

DUKLER, D. et al. Noninvasive tests to predict fetal anemia: A study comparing Doppler and ultrasound parameters. **Am J Obstet Gynecol**, v. 188, n. 5, p. 1310-1314, 2003

EGBERTS, J. Intrauterine transfusion in rhesus hemolytic disease decreases the fetal plasma antioxidant capacity. **J Soc Gynecol Investig**, v.7, p.106, 2000.

EGBERTS, J.; LUYKX, L.M.; BERGER, H.M. Antioxidant protection against free radicals is reduced in fetal plasma after intrauterine red blood cell transfusion. **Biol Neonate**, v.83, n.3: p.188-90, 2003.

EL BOUHMADI, A., BOULOT, P., LAFFARGUE, F., BRUN, J.F. Rheological properties of fetal red cells with special reference to aggregability and disaggregability analyzed by light transmission and laser backscattering techniques. **Clin Hemorheol Microcirc**, v. 2: p.79-90, 2000.

FORESTIER, F. et al. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. **Blood**, v.77, n.11, p. 2360-2363, 1991.

FRANCISCO, R.P.V. et al. Correlação entre testes para avaliação da vitalidade fetal, pH da artéria umbilical e os resultados neonatais em gestações de alto risco. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.22, p. 503-510, 2000.

FRIGOLETTO FD, BIRNHOLZ JC, ROTHCHILD SB, FINBERG HJ, UMANSKY I. Intrauterine transfusion with the use of phased array ultrasonography: a new technique. *Am J Obstet Gynecol*, v. 131, n. 3, p. 273-275, 1978.

FUMIA, F.D. et al. Blood flow and oxygen delivery to fetal organs as functions of fetal hematocrit. **Am J Obstet Gynecol**, v. 150, n.3, p.274-282, 1984.

GEAGHAN, S.M. Hematologic values and appearances in the healthy fetus, neonate, and child. **Clin Lab Med**, v.19, p1-37, 1999.

GHI, T., BRONDELLI, L., SIMONAZZI, G., VALERI, B., SANTINI, D., SANDRI, F., ANCORA, G., PILU, G. Sonographic demonstration of brain injury in fetuses with severe red blood cell alloimmunization undergoing intrauterine transfusions. **Ultrasound Obstet Gynecol**. v. 23, n. 5, p. 428-431, 2004.

GIRAULT, A., FRISZER, S., MAISONNEUVE, E., GUILBAUD, L., CORTEY, A., JOUANNIC, J.M. Intrauterine blood transfusion: Status report of 4years of practice in France (2011-2014). **J Gynecol Obstet Hum Reprod**. v. 46, n. 2, p. 119-124, 2017.

GOLDABER, K.G., GILSTRAP, L.C. 3rd. Correlations between obstetric clinical events and umbilical cord blood acid-base and blood gas values. **Clin Obstet Gynecol**, v.36, p. 47-59, 1993.

GREEN GH. Historic perspective on Liley's fetal transfusion. **Vox Sang**, v. 48, p. 184-187, 1985.

HACKNEY, D.N., KNUDTSON, E.J., ROSSI, K.Q., KRUGH D, O'SHAUGHNESSY RW. Management of pregnancies complicated by anti-c isoimmunization. **Obstet Gynecol**, v. 103, n. 1, p. 24, 2004.

HALLAK M, MOISE KJ, HESKETH DE, CANO LE, CARPENTER RJ. Intravascular transfusion of fetuses with rhesus incompatibility: prediction of fetal outcome by changes in umbilical venous pressure. **Obstet Gynecol**, v. 80, n. 2, p. 286-290, 1992

HARMAN, C.R., BOWMAN, J.M., MANNING, F.A., MENTICOGLOU, S.M. Intrauterine transfusion - Intraperitoneal versus intravascular approach: A casecontrol comparison. **Am J Obstet Gynecol**, v. 162, p. 1053-1059, 1990.

HENDRICKSON, J.E., DELANEY, M. Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn: Modern Practice and Future Investigations. **Transfus Med Rev**. v. 4, p. 159-164, 2016a.

HENDRICKSON, J.E., TORMEY, C.A. Understanding red blood cell alloimmunization triggers. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 1, p. 446-451, 2016b.

HUGHES, L.H., ROSSI, K.Q., KRUGH, D.W., O'SHAUGHNESSY, R.W. Management of pregnancies complicated by anti-Fy(a) alloimmunization. **Transfusion**, v. 47, n. 10, p. 1858, 2007.

HURLEY, P.A. Rhesus disease and non-immune hydrops. **Curr Obstet Gynaecol**, v.13, p.197-204, 2003.

REE, I.M.C, SMITS-WINTJENS, V.E.H.J., VAN DER BOM, J.G., VAN KLINK, J.M.M., OEPKES, D., LOPRIORE, E. Neonatal management and outcome in alloimmune hemolytic disease. **Expert Rev Hematol.**, v. 10, n. 7, p. 607-616, 2017.

JONES, H.M., LINCH, D.C., NICOLAIDES, K.H., RODECK, C.H. Survival of transfused adult cells in the fetus. **Fetal Ther**, v. 1, p. 193-195, 1986.

JUDD, W.J. Guidelines for prenatal and perinatal immuno-hematology, AABB, Maryland 2005.

KIM, Y.A, MAKAR, R.S. Detection of fetomaternal hemorrhage. **Am J Hematol**. v. 87, p. 417-423, 2012.

KLEIHAUER, E., BRAUN, H., BETKE, K. Demonstration von fetalem Haemoglobin in der Erythrozyteneines. **Blutausstriches Klin Wochenschr**, v. 35, p. 637, 1957

KLUMPER, F.J., VAN KAMP, I.L., VANDENBUSSCHE, F.P., et al. Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 92, p. 91-96, 2000.

KOELEWIJN, J.M., VRIJKOTTE, T.G., VAN DER SCHOOT, C.E., et al. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. **Transfusion**, v. 48, n. 5, p. 941, 2008.

KOELEWIJN, J.M., VRIJKOTTE, T.G., DE HAAS, M., et. al. Risk factors for the presence of non-rhesus D red blood cell antibodies in pregnancy. **BJOG**, v. 116, p.655, 2009.

KUMAR, S.; REGAN, F. Management of pregnancies with RhD alloimmunization. **Clin Rev BMJ**, v.330, p.1255-1258, 2005

KUMPEL, B.M. On the immunologic basis of Rh immune globulin (anti-D) prophylaxis. **Transfusion**, v. 46, n. 08, p. 1271-1275, 2006.

LAGE, M. L. Estudo das alterações hemodinâmicas dos fetos nas gestações isoimunizadas. 2004. 120f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

LANDSTEINER, K., WIENER, A.S. Agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. **Proc Soc Exp Biol Med**, v. 43, p. 223-224, 1940.

LAZAREVIC, B. et. al. The influence of anemia on respiratory gases and acid base parameters of the fetus during the second and third trimester. **Clin Exp Obst Gyn**, n.2, p.85-89, 1991

LEITE, J.M.B. Correlação entre os parâmetros gasométricos e o grau de anemia em fetos de mães isoimunizadas. 2007. 144f (Dissertação de Mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007

LEVINE P. et. al. Isoimmunization in pregnancy: its possible bearing on the etiology of eritroblastosis fetalis. **JAMA**; v.116, p. 825-827, 1941.

LILEY, A.W. intrauterine transfusion of fetus in haemolytic disease. **Br Med**, v.5365, p. 1107-1109, 1963.

LILEY, A.W. Liquor amnion analysis in the management pregnancy complicated by rhesus sensitization. **Am J Obstet Gynecol**, v. 82, n. 6, p. 1379-1370, 1961.

LINDENBURG IT, SMITS-WINTJENS VE, VAN KLINK JM, ET AL. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. **Am J Obstet Gynecol**, v. 206, p. 141. e. 1-8, 2012.

LOPES, A. P. B. M. et al. Avaliação de índices dopplerfluxométricos da veia cava inferior e do ducto venoso em fetos submetidos à transfusão intravascular. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 24, n. 10, p. 663-668, dez. 2002.

LOW, J.A.; PANAGIOTOPOULOS, C.; DERRICK, E.J. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. **Am J Obstet Gynecol**, v.170, n.4, p.1081-1087, 1994.

MACKIE FL, HEMMING K, ALLEN S, MORRIS RK, KILBY MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. **BJOG**. v. 124, n. 1, p.32-46, 2017.

MANNING, F.A. Gravidez aloimune: diagnóstico e conduta. Medicina Fetal: perfil biofísico, princípios e aplicabilidade clínica. Rio de Janeiro: Revinter, cap. 8, p. 395-445, 2000.

MARI, G.D. et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. **N Eng J Med**, v. 342, n. 1, p. 9-14, 2000a

MARI, G.D.; ZIMMERMAN, R.; OZ U. Noninvasive diagnosis of fetal anemia by Doppler Ultrasonography. **N Eng J Med**, v.343, n.1, p.66-68, 2000b

MATIJEVIC, R. et al. Diagnosis and amnagement of Rh alloimmunization. **Fetal Diag Ther**, v.20, n.5, 393-401, 2005

MOISE JR., K.J. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 100, n.3, p. 600-611, 2002.

MOISE JR, K.J., ARGOTI, P.S. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: a systematic review. **Obstet Gynecol**, v.120, n.5, p.1132, 2012.

NICOLAIDES, K.H. et al. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. **Am J Obstet Gynecol**, v. 159, n. 5, p. 1063-1065, 1988a.

NICOLAIDES, K.H. et al. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. **The Lancet**, v. 331, n. 8594, p. 1073-1075. 1988b.

NICOLAIDES, K.H. Studies on fetal physiology and pathophysiology in Rhesus Disease. **Semi Perinatol**, v. 13, n.4, p. 328-337, 1989.

NICOLAIDES, K.H.; ECONOMODES, D.L.; SOOTHIL, P.W. Blood gases and pH and lactate in appropriate and small for gestational age fetuses. **Am J Obstet Gynecol**, v. 161, n. 4, p. 996-1001, 1989.

NICOLINI, U., SANTOLAYA, J., FISK, N.M., HUBINONT, C., KOCHENOUR, N.K., GRECO, P., RODECK, C.H. Changes in fetal acid base status during intravascular transfusion. **Arch Dis Child**, v. 63, n. 7, p. 710-714, 1988.

NOIA, G. et al. Complementary therapy for severe Rh alloimmunization. **Clin Exp Obstet Gynecol**, v.29, p.297-301, 2002

NOMURA, R.M.Y. et al. Alterações na gasometria de fetos aloimunizados após procedimento de transfusão intrauterina. **RBGO**, v.25, n.8, p.599-603, 2003

NWOGU, L. C., MOISE, K. J., KLEIN, K. L., TINT, H., CASTILLO, B. AND BAI, Y. Successful management of severe red blood cell alloimmunization in pregnancy with a combination of therapeutic plasma exchange, intravenous immune globulin, and intrauterine transfusion. **Transfusion**. Version of Record online: 17 DEC 2017.

OSANAN, G.C. Análise multivariada dos fatores determinantes da mortalidade perinatal de fetos submetidos a transfusão sanguínea intraútero por anemia decorrente da isoimunização materna. 2010. 140f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

PAHAL, G.S. et al. Normal development of human fetal hematopoiesis between eight and seventeen weeks' gestation. **Am J Obstet Gynecol**, v.183, p.1029-1034, 2000.

PEREIRA, R. M. C. R. Avaliação hemodinâmica e do equilíbrio ácido-básico de fetos transfundidos: análise da substituição progressiva da hemácia do tipo fetal pela hemácia do tipo adulto. 2008. 100 f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

POLIN, A.R.; FOX, W.W. Fetal and neonatal physiology. WB Saunders Company, Philadelphia, 3 ed, p. 1357-1360, 2003.

RCOG Green-top Guideline. The Management of Women with Red Cell Antibodies during Pregnancy, n. 65, p 1-26, 2014.

REECE, E.A. et al. Medicine of the fetus & mother. 2 ED. 1804. Lippincott – Raven, Philadelphia, p.1241-1270, 1999.

RILEY, R.J.; JOHNSON, J.W.C. Collecting and analyzing cord blood gases. **Clin Obstet Gynecol**, v.36: p.13, 1993.

ROBERTS, A.B., MITCHELL, J.M., LAKE, Y., PATTISON, N. S. Ultrasonographic surveillance in red blood cell alloimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, v. 184, n. 6, p.1251-1255, 2001.

RODECK CH, KEMP JR, HOLMAN CA, WHITMORE DN, KARNICKI J, AUSTON MA. Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe rhesus isoimmunisation. **Lancet**, v. 21, n. 1(8221), p. 625-627, 1981

RODECK, C.H., DEANS, A. Aloimunização das células vermelhas. In: Rodeck CH, Whittle MJ, organizadores. Medicina fetal fundamentos e prática clínica. Rio de Janeiro: Revinter Ltda; 2005, p.785-804.

ROSS, M.G.; GALA R. Use of umbilical artery base excess: Algorithm for timing of hypoxic injury. **Am J Obstet Gynecol**, v. 187, n.1, p.1-9, 2002.

SCHNEIDER, W. Correlação entre o índice cardiofemoral e o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização. 2006. 106f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2006.

SCHMIDT, L.C. et al. Genotipagem RhD fetal não invasiva no acompanhamento de gestantes RhD negativo. **Femina**, v.39, n.7, p.334-344, 2011

SILVA, J.G.C. Correlação entre o valor da hemoglobina no sangue umbilical e o perfil gasométrico em fetos de gestações complicadas pela isoimunização pelo fator Rh. 2004. 100f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.

SIMONAZZI, G., BERNABINI, D., CURTI, A., BISULLI, M., PILU, G., BRILL, C.B., RIZZO, N., BERGHELLA, V. Fetal cerebellar damage in fetuses with severe anemia undergoing intrauterine transfusions. **J Matern Fetal Neonatal Med**. v. 29, n. 3, p. 389-392, 2016.

SMFM CLINICAL GUIDELINE. Society for Maternal-Fetal Medicine Clinical Guideline #8: The fetus at risk for anemia – diagnosis and management. **Am J Obstet Gynecol**, v. 212, n.6, p.697-710, 2015.

SOOTHILL, P.W. et al. Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. **Obstet Gynecol**, v.68, n.2, p.173-175, 1987.

SOOTHILL PW, LESTAS AN, NICOLAIDES KH, RODECK CH, BELLINGHAM AJ. 2,3-Diphosphoglycerate in normal, anaemic and transfused human fetuses. **Clin Sci (Lond)**, v. 74, n. 5, p. 527-530, 1988.

SOOTHILL, P.W. et al. Relationship of fetal hemoglobin and oxygen content to lactate concentration in Rh isoimmunized pregnancies. **Obstet Gynecol**, v. 69, n.2, p.268-271, 1989.

SOOTHILL, P.W. et al. Relationship between fetal acidemia at cordocenteses and subsequent neurodevelopment. **Ultrasound Obstet Gynecol**, v.2, p.80-83, 1992.

SPERLING JD, DAHLKE JD, SUTTON D, GONZALEZ JM, CHAUHAN S. Prevention of RhD Alloimmunization: A Comparison of Four National Guidelines. **Am J Perinatol**. 2017

TYNAN, J.A., ANGKACHATCHAI, V., EHRICH, M., PALADINO, T., VAN DEN BOOM, D., OETH, P. Multiplexed analysis of circulating cell-free fetal nucleic acids for noninvasive prenatal diagnostic RHD testing. *Am J Obstet Gynecol*, v. 204, n. 3, p. 251, e1-6, 2011.

URBANIYAK, S.J., GREISS, M.A. RhD haemolytic disease of the fetus and the newborn. **Blood Reviews**, v.14, p. 44-61, 2000.

URGESSA, F; TSEGAYE, A.; GEBREHIWOT, Y.; BIRHANU, A. Assessment of fetomaternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the kleihauer-betke test and flow cytometry in Addis Ababa, Ethiopia. **BMC Pregnancy Childbirth**. v. 14, p. 358-365, 2014.

VICTORY, R. et al. Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. **Am J Obstet Gynecol**, v.191, n.6, p. 2021-2028, 2004.

WARE, R.E, NOIZAT-PIRENNE F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. **Blood**, v. 120, n. 3, p. 528–537, 2012.

WEINER, C.P, PELZER, G.D, HEILSKOV, J, WENSTROM, K.D, WILLIAMSON, R.A. The effect of intravascular transfusion on umbilical venous pressure in anemic fetuses with and without hydrops. **Am J Obstet Gynecol**, v. 161, n. 6, p. 1498-1501, 1989

WELCH, R., RAMPLING, M.W., ANWAR, A., TALBERT, D.G., RODECK, C.H. Changes in hemorrheology with fetal intravascular transfusion. **Am J Obstet Gynecol**, v. 170, p. 726-732, 1994.

WIKMAN, A.T., TIBLAD, E., KARLSSON, A., OLSSON, M.L., WESTGREN, M., REILLY, M. Noninvasive single-exon fetal RHD determination in a routine screening program in early pregnancy. **Obstet Gynecol**. v. 120, n. 2, p. 227-234, 2012.

WILDSCHUT, J. et al. Acid-base status at birth, spontaneous motor behavior at term and 3 months and neurodevelopmental outcome at age 4 years in full-term infants. **Ealy Hum Dev**, v.86., n.6, p.534-577, 2005.

ZIMMERMANN, R., DURIG, P., CARPENTER, R., MARI, G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. **BJOG**, v. 109, p. 746-752, 2002.

ZWIERS, C., LINDENBURG, I.T.M., KLUMPER, F.J., DE HAAS, M., OEPKES, D., VAN KAMP, I.L. Complications of intrauterine intravascular blood transfusion: lessons learned after 1678 procedures. **Ultrasound Obstet Gynecol**. v. 50, n. 2, p. 180-186, 2017.

ZWINGERMANN, R. et al. Alloimmune Red Blood Cell Antibodies: Prevalence and Pathogenicity in a Canadian Prenatal Population. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 37, n. 9, p. 784 – 790, 2015.

APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

CENTRO DE MEDICINA FETAL HC-UFMG Aloimunização materno-fetal

Identificação:

Nome:Registro:

Idade:Estado civil:Cor:

Profissão:Naturalidade:

Endereço / Telefone:

DUM: / / DPP: / /

Anamnese obstétrica:

G..... P..... A.....

Parto normal: Parto cesáreo: indicação:

Parto a termo: Parto pré-termo:

Abortos:

Filhos vivos: natimorto causa: Neomorto: causa:

Transfusão intrauterina: sim: não:

Exsanguineotransfusão: sim: não:

Transfusão neonatal: sim: não:

Fototerapia: sim: não:

História pregressa:

Uso de imunoglobulina anti-D: sim: não:

Cirurgias anteriores; sim: não:

Transfusão de sangue: sim: não:

Causa da sensibilização:

Tabagismo: sim: não:

Uso de medicamentos: sim: não:

Doenças intercorrentes: sim: não:

ANEXO A – PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DE GESTANTES ALOIMUNIZADAS

1. Anamnese detalhada
2. Grupo sanguíneo e fator Rh materno e paterno.
3. Coombs indireto quantitativo a admissão. A seguir quinzenal ou mensal.
4. Pannel de hemácias para determinar o anticorpo envolvido na sensibilização materna.
5. Ultrassonografia periódica.
6. PVS-ACM e ICF: realizado em todas as gestações a partir de 22 semanas, com repetição quinzenal até 30 semanas e semanal a partir de então até o parto. Nos fetos de alto risco para anemia fetal o exame é realizado semanalmente (Passado obstétrico desfavorável com natimorto, hidropisia fetal, necessidade de transfusão em gestações anteriores ou na atual, Coombs indireto $\geq 1:256$ ou seu aumento acima de 02 títulos, alterações no PVS-ACM ou ICF não confirmados no exame subsequente). Deve-se repetir o exame no dia seguinte, caso algum parâmetro esteja alterado.
7. Cordocentese, entre 20 e 34 semanas: indicada se hidropisia fetal ou PVSACM e/ou ICF alterados. Determinar hemoglobina e grupo sanguíneo fetal.
8. TIU realizada até 34 semanas quando o déficit de hemoglobina fetal é > 5 g/dl.
9. Interrupção de gestação dos fetos transfundidos: 34 semanas.
10. Interrupção de gestação dos fetos não transfundidos: 37-38 semanas. Se houver alteração do ICF ou PVS-ACM acima de 34 semanas está indicada a interrupção imediata da gestação.
11. Corticoterapia para maturação pulmonar fetal está indicada nas interrupções abaixo de 36 semanas.
12. Fenobarbital sete dias antes do parto está indicado nas interrupções eletivas.

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e esclarecido

Avaliação do comportamento gasométrico de fetos transfundidos, em gestantes aloimunizadas, conforme concentração de hemoglobina de adulto em sua circulação.

Termo de Consentimento Pós-informado

- 1) Durante a gestação de pacientes Rh negativo que possuam exame de Coombs indireto positivo e cujo feto seja portador de Rh positivo, pode ocorrer desenvolvimento de anemia fetal que, caso não seja diagnosticada e tratada a tempo, pode causar graus variados de acometimento fetal culminando na sua morte. O acompanhamento pré-natal dessas gestantes tem como objetivo principal diagnosticar a anemia fetal antes que ela se agrave. Para tanto, são realizados vários exames, como avaliação do sangue fetal (cordocentese).
- 2) Esses exames possuem complicações maternas e fetais, como infecção, trabalho de parto prematuro, rotura de membranas amnióticas, entre outras (1 a 2%, a cordocentese).
- 3) Diversos estudos vêm sendo feitos com o objetivo de se entender o comportamento do feto anêmico e a possibilidade de se diagnosticar a anemia de maneira não invasiva (sem necessidade de obtenção de material como sangue). O exame ultrassonográfico não é invasivo e permite estudar o feto sem causar danos maternos ou fetais. Com esse objetivo, a Pós-Graduação em Saúde da Mulher está realizando vários estudos utilizando exames ultrassonográficos, cardiocografia fetal e doppler para tentar conhecer a circulação fetal e se ocorre alguma alteração na mesma em fetos com anemia.
- 4) Este estudo tem a finalidade de conhecer melhor as causas e efeitos da aloimunização com o intuito de melhorar a assistência dada a mãe e ao feto. A seleção das pacientes e obtenção do material para pesquisa não interfere no avançar da gestação, parto e tratamento do recém-nascido. Portanto, a pesquisa propriamente dita não incorrerá em hipótese alguma, risco adicional para a gestante e seu concepto.
- 5) Eu, _____, portadora do documento de identidade nº _____ expedido pela _____, estou ciente do que foi aqui exposto e autorizo a participação de forma voluntária deste estudo e estou ciente de que a realização dos exames não trará qualquer prejuízo à minha saúde ou à de meu filho.

Assinatura da paciente

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Responsáveis pela pesquisa:

- Naeme José de Sá Filho – 31 3409-9115

- Alamanda Kfoury Pereira – 31 3409 - 9637 / 3409 - 9660

Av. Prof. Alfredo Balena nº 110, 4º andar Santa Efigênia, Belo Horizonte, CEP: 30.130.100

COEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha

Belo Horizonte, MG – Brasil, CEP: 31270-901

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Telefone: 31 3409-4592

ANEXO C – AUTORIZAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do comportamento gasométrico com fetos transfundidos, em gestantes aloimunizadas, conforme concentração de hemoglobina de adulto em sua circulação.

Pesquisador: Alamanda Kfoury Pereira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 51310615.0.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.480.128

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, de 1998 a 2013, em que foram acompanhadas gestantes aloimunizadas desde o início do pré-natal no CEMEFE-HC/UFMG. A hipótese a testar é que quando um feto anêmico é submetido a transfusão intrauterina, esta promove a substituição da hemoglobina fetal pela hemoglobina de adulto. Segundo o projeto, além de restabelecer os níveis hematimétricos, também mudamos o perfil qualitativo do sangue em circulação fetal. Assim, o objetivo deste estudo é verificar se no feto com concentração de hemoglobina de adulto (pós-transfusão intrauterina) elevada, os valores gasométricos são melhores em comparação com fetos anêmicos portadores da hemoglobina fetal. Segundo a metodologia, os dados coletados foram gravados em banco eletrônico de dados específico, mantendo-se protegidos os direitos éticos dos pacientes pelo uso de códigos, senhas e níveis de acesso.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o pesquisador o objetivo deste estudo é verificar se no feto com concentração de hemoglobina de adulto (pós-transfusão intrauterina) elevada, os valores gasométricos são melhores em comparação com fetos anêmicos portadores da hemoglobina fetal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o pesquisador os riscos são: Trata-se de estudo sobre os aspectos materno-fetais

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.480.128

que proporcionará melhor entendimento sobre a fisiopatologia da aloimunização e tratamento neonatal da doença hemolítica perinatal. A seleção das pacientes e obtenção do material para pesquisa não interfere no prognóstico da gestação, parto e tratamento do neonato. Portanto, a pesquisa propriamente dita não incorrerá em hipótese alguma, risco adicional para a gestante e seu concepto.

Benefícios: Trata-se de estudo sobre os aspectos materno-fetais que proporcionará melhor entendimento sobre a fisiopatologia da aloimunização e tratamento neonatal da doença hemolítica perinatal. A seleção das pacientes e obtenção do material para pesquisa não interfere no prognóstico da gestação, parto e tratamento do neonato. Portanto, a pesquisa propriamente dita não incorrerá em hipótese alguma, risco adicional para a gestante e seu concepto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante para a ginecologia e obstetrícia. Projeto retrospectivo de 1998 a 2013, cujos dados coletados foram gravados em banco eletrônico de dados específico, mantendo-se protegidos os direitos éticos dos pacientes pelo uso de códigos, senhas e níveis de acesso.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto assinado pelo vice diretor da Faculdade de Medicina da UFMG.

Projeto de pesquisa plataforma Brasil.

Projeto de pesquisa original.

Parecer consubstanciado com aprovação da CD da Ginecologia e Obstetrícia da UFMG.

Em carta-resposta ao Coep-UFMG, conforme a orientação, foi inserido a carta de anuência da unidade funcional e do setor CEMEFE-HC/UFMG, datados em 11/01/2018, e do Gep/HC/UFMG, datada em 12/01/2018. Segundo o pesquisador, a justificativa de atraso à resposta das pendências foi devido a dificuldade técnica e burocrática devido os recessos de final de ano.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sou, S.M.J., favorável à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 2.480.128

pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_523212.pdf	16/01/2018 22:48:47		Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	16/01/2018 22:48:11	Naeme José de Sá Filho	Aceito
Outros	Anuencia_Unidade_Funcional.pdf	16/01/2018 22:47:06	Naeme José de Sá Filho	Aceito
Outros	Anuencia_DEPE_HC.pdf	16/01/2018 22:37:35	Naeme José de Sá Filho	Aceito
Outros	Anuencia_CEMEFE.pdf	16/01/2018 22:36:47	Naeme José de Sá Filho	Aceito
Outros	parecer_camara.pdf	26/11/2015 08:09:07	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	28/08/2015 17:49:32	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_Pesquisa.doc	28/08/2015 17:49:09	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Outros	513106150aprovacaoassinada.pdf	31/01/2018 13:44:31	Vivian Resende	Aceito
Outros	513106150parecerassinado.pdf	31/01/2018 13:44:41	Vivian Resende	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 31 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Vivian Resende
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad SI 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br


ANEXO D – FOLHA DE APROVAÇÃO**FOLHA DE APROVAÇÃO**


AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO GASOMÉTRICO COM FETOS TRANSFUNDIDOS, EM GESTANTES ALOIMUNIZADAS, CONFORME CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA DE ADULTO EM SUA CIRCULAÇÃO.

NAEME JOSÉ DE SÁ FILHO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PERINATOLOGIA.

Aprovada em 09 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Alamanda Kloury Pejeira - Orientador
UFMG


Prof(a). Gabriel Costa Osanan
UFMG


Prof(a). Eura Martins Lage
UFMG


Prof(a). Patricia Gonçalves Teixeira
UFMG

Belo Horizonte, 9 de fevereiro de 2018.

ANEXO E – PUBLICAÇÃO EM REVISTA CIENTÍFICA

LUPINE PUBLISHERS
Open Access

Interventions in Gynecology and
Women's Healthcare

DOI: 10.32474/IGWHC.2018.01.000116

ISSN: 2637-4544

Research Article

Evaluation of Gasometric Behavior of Transfused Fetuses in Alloimmunized Pregnant Women According to the Concentration of Circulating Adult Hemoglobin



Naeme José de Sá Filho¹ and Alamanda Kfoury Pereira²

¹Master Student, Women's Health Postgraduate Program, Federal University of Minas Gerais

²Department of Obstetrics and Gynecology, Federal University of Minas Gerais

Received: February 02, 2018; Published: February 21, 2018

*Corresponding author: Naeme José de Sá Filho, Department of Obstetrics and Gynecology, Federal University of Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190 - sala 213, Belo Horizonte - MG ZIP CODE 29043-900, Tel: 55 27 999263321; Email: naeme_filho@icloud.com

Abstract

Introduction: Perinatal hemolytic disease occurs due to the passage of antibodies from maternal to fetal circulation through the placenta; this leads to fetal erythrocytes hemolysis and death (in extreme cases). Regarding the treatment by intrauterine transfusion, little is known about the effect of the concentration of transfused adult red blood cells on the hemodynamics and gas exchanges in the fetal blood.

Objective: to compare the gasometric values between fetuses with gradual elevation of adult hemoglobin (HbA) concentration after intrauterine transfusion and anemic fetuses with only fetal hemoglobin (HbF).

Methods: a longitudinal observational study was carried out from 1998 to 2015 with 365 transfusions performed on 143 fetuses. The HbF concentration was determined by the Kleihauer-Betke test and pH, pCO₂, pO₂, SatO₂, HCO₃ and BE values were obtained from umbilical cord venous blood. The cases were ordered according to the deficit of Hb concentration in comparison with normality curve given for each gestational age.

Results: the gradual substitution of fetal by adult red blood cells did not significantly influenced the gasometric parameters for both Hb deficit lower than 5 g/dL [pH (p=0.958), pCO₂ (p=0.400), pO₂ (p=0.493), SatO₂ (p=0.698), HCO₃ (p=0.495) and BE (p=0.522)] and higher than 5 g/dL [pH (p=0.601), pCO₂ (p=0.065), pO₂ (p=0.770), SatO₂ (p=0.096), HCO₃ (p=0.096) and BE (p=0.525)].

Conclusions: Due to the existence of a hematological system with great capacity of metabolic balance, no associations between gasometric parameters and the percentage of HbF replacement were observed; this, regardless the degree of anemia resulted from Hb deficit

Keywords: Perinatal Hemolytic Disease; Maternal alloimmunization; Intrauterine transfusion; Fetal gasometry; Kleihauer; Fetal hemoglobin

Introduction

The incidence of Rhesus (Rh) alloimmunization has decreased following the implementation of prophylaxis programmes with anti-D immunoglobulin (Ig); however, it continues to be a cause of perinatal morbidity and mortality due to lack and/or failure of prophylaxis. In addition, some fetuses are affected by this hemolytic disease due to maternal

sensitization by other atypical antigens [1]. A fetus with anemia becomes able to withstand extremely low levels of hemoglobin (Hb) due to the maintenance of blood circulation through the placenta; however, the severity of this condition results in depletion of the depurative capacity of the placenta [2].

Among invasive procedures for treatment of anemia, intrauterine transfusion by cordocentesis allows the replacement of large quantities of adult red blood cells (RBC) [3]. The volume of transfused blood leads to an expansion of fetoplacental circulation, increases the concentration of adult RBC; thus, there is a consequential reduction of venous return and changes in the physical characteristics of fetal blood that is replaced by adult RBC. In comparison with fetal erythrocytes, adult RBC present lower volume, higher rigidity, decreased oxygenation capacity and increased propensity to aggregate when present in the fetal circulation [4].

A 15% decrease in fetal RBC is expected after each transfusion and severe alterations of biochemical fetal blood indexes are present at the first transfusion, but most variables tend to normalize [5]. The analysis of adult RBC concentration and the knowledge of metabolic gasometric changes due to intrauterine transfusion will contribute to the procedure planning and to the evaluation of fetal heart rate response. Nevertheless, the question arises whether only the replacement of adult RBC without antibodies or also the RBC's behavior would influence the fetal response to anemia caused by perinatal hemolytic disease after intrauterine transfusion.

The intrauterine transfusion in an anemic fetus results in replacement of fetal hemoglobin (HbF) with adult hemoglobin (HbA). Therefore, in addition to reestablishing hematimetric levels, qualitative changes in the fetal blood profile are also observed. Thus, the aim of this study was to compare the gasometric values between fetuses with gradual elevation of HbA concentration after intrauterine transfusion and anemic fetuses with only HbF.

Methods

This longitudinal observational study included 143 alloimmunized pregnant women whose fetuses with risk of anemia presented the criteria for intrauterine transfusion. From April 1998 to January 2015, a total of 365 transfusions were conducted and each cordocentesis was considered one case. Subjects included in the study were pregnant women alloimmunized by erythrocyte antigens whose fetuses were indicated for intrauterine transfusion. They were followed up since prenatal until child's birth at the Fetal Medicine Center in the Hospital of Clinics of the Federal University of Minas Gerais (CEMEFE HC-UFGM). In addition, subjects must have absence of fetal malformations, no risk of premature birth and intrauterine infection.

Cordocenteses were indicated in the following situations: ultrasonographic signs suggestive of fetal compromise due to anemia, severe fetal anemia diagnosed by ultrasound scans, peak systolic velocity in the cerebral artery above 1.5 MoM (multiple of the median), cardiofemoral index above 0.61 [6,7]. Regarding the metabolic evaluation, the following gasometric parameters were evaluated: pH (potential of hydrogen), partial pressure of carbon dioxide (pCO₂), partial pressure of oxygen (pO₂), oxygen saturation (SatO₂), bicarbonate concentration (HCO₃) and base

excess (BE). The curves of normal distribution of umbilical cord blood gasometry were based on a study with the highest number of fetuses conducted by Riley & Johnson [8].

The concentrations of fetal and adult RBC present in fetal samples were measured by using the Kleihauer-Betke test, which is a quantitative method based on the principle that HbF present in fetal RBC is relatively resistant to acid elution when compared to HbA present in adult RBC [9]. The cases were ordered according to the deficit of Hb concentration in comparison with normality curve; this, based on the gestational age proposed by Nicolaidis et al. [10]. Next, the Hb deficits were calculated from the difference between the expected Hb for a given gestational age and the Hb found at the time of cordocentesis. The degree of anemia was based on the Hb deficit and classified as proposed by Bahado-Singh et al. [11]: Hb deficit lower than 5g/dL represents nonanemic fetuses or mild anemia, while severe anemia is predicted for values higher or equal to 5g/dL.

The data description of the variables were analyzed using frequency tables. Quantitative variables were described by mean, median and standard deviation (SD) in order to verify their distribution. Dependency ratios between continuous variables, fetal RBC concentration, gasometric parameters and deficit of Hb concentration were evaluated by using an univariate linear regression. Results were considered significant for an error probability lower than 5% (p<0.05).

Results

A total of 143 alloimmunized pregnant women submitted to 365 cordocenteses at the CEMEF HC-UFGM between April 1998 and January 2015 were followed to determine HbF values and gasometric parameters. Subjects had a mean maternal age of 29.5 years and 27.8 weeks was the mean gestational age at the first transfusion. Recorded data also revealed an average of 3.6 gestations and 2.3 deliveries per patient (Table 1).

Table 1: Subjects means regarding maternal age, gestational age, number of pregnancies, number of deliveries and number of abortions at the time of the first transfusion.

Characteristics	Mean
Maternal age (years)	29.5
Gestational age (weeks)	27.8
Gestations	3.6
Deliveries	2.3
Abortions	0.4

Table 2 shows that the major cause of maternal sensitization was the non-administration of Ig after delivery, followed by non-

administration of post-abortion Ig. The highest incidence of the immunized antigen is related to the presence of both anti-D and anti-C antibodies, while the anti-Kell antibody was the most related to irregular antigens (Table 3).

Table 2: Distribution of subjects regarding the causes of maternal alloimmunization.

Cause of sensitization	n
No post-abortion Ig	9
No post-partum Ig	122
Incompatible transfusion	7
Ig failure	3
During pregnancy	2
n: number; Ig: immunoglobulin.	

Table 3: Data distribution according to the incidence of maternal antibodies that caused sensitization.

Antibody	Incidence	Percentage (%)
D	76	53.1
D + C	48	33.6
D + C + E	7	4.9
D + Kell	2	1.4
D + Kell + Lea	2	1.4
D + C + Fya	2	1.4
D + C + E + K + Lea	2	1.4
D + Jka	1	0.7
Kell + Jka	1	0.7
C + Fya + M + S + K	1	0.7
D + C + K + Fyb + Jkb	1	0.7

Kell: anti-Kell; Lea: Lewis-a; Fya: Duffy-a; Jka: Kidd-a; Fyb: Duffy-b; Jkb: Kidd-b.

Table 4: Data distribution according to the gasometric parameters, HbF concentration and Hb deficit lower than 5g/dL.

Hb deficit < 5g/dL							
		pH	pCO ₂	pO ₂	Sat	HCO ₃	BE
HbF < 30%	SD	0.040	12.390	9.070	22.933	4.130	3.539
	Median	7.400	38.000	40.900	65.200	21.800	-3.600
	Mean	7.396	40.108	39.969	57.862	21.454	-3.385
HbF 30-50%	SD	0.041	10.115	15.182	19.598	2.698	15.225
	Median	7.395	34.850	34.000	43.950	20.800	-4.000
	Mean	7.393	37.322	35.239	52.189	20.083	-10.117
HbF 50-70%	SD	0.074	17.753	11.865	22.363	3.106	3.343
	Median	7.400	37.600	37.800	60.000	21.100	-2.400
	Mean	7.377	42.852	37.281	57.742	20.774	-3.352
HbF 70-90%	SD	0.131	18.884	10.866	23.294	4.057	5.154
	Median	7.400	37.100	41.000	42.950	21.200	-2.700
	Mean	7.371	44.848	37.383	52.886	21.010	-4.069
HbF > 90%	SD	0.081	14.024	12.721	21.445	3.664	8.161
	Median	7.400	34.300	35.800	65.700	21.200	-3.000
	Mean	7.380	39.600	36.839	59.413	20.585	-4.992
Kruskal Wallis test	p<0.05	0.958	0.400	0.493	0.698	0.495	0.522
		Equal	Equal	Equal	Equal	Equal	Equal

Hb: hemoglobin; HbF: fetal hemoglobin; SD: standard deviation; pH: potential of hydrogen; pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; pO₂: partial pressure of oxygen; SatO₂: oxygen saturation; HCO₃: bicarbonate concentration; BE: base excess.

The 7 followed up fetuses were ordered in accordance with gasometric parameters (pH, pO₂, pCO₂, BE and HCO₃) and HbF concentration, and separately analyzed according to the Hb concentration deficit. Regarding the Hb deficit lower than 5g/dL, there was no difference between HbF concentrations and the gasometric parameters: pH (p=0.958), pCO₂ (p=0.400), pO₂

(p=0.493), SatO₂ (p=0.698), HCO₃ (p=0.495) and BE (p=0.522). Similarly, no difference was observed between HbF concentrations and the gasometric parameters if Hb deficit was higher than 5g/dL: pH (p=0.601), pCO₂ (p=0.065), pO₂ (p=0.770), SatO₂ (p=0.096), HCO₃ (p=0.096) and BE (p=0.525). The results are presented in Table 4 and 5.

Table 5: Data distribution according to the gasometric parameters, HbF concentration and Hb deficit higher than 5g/dL.

Hb deficit > 5g/dL							
		pH	pCO ₂	pO ₂	SatO ₂	HCO ₃	BE
HbF < 30%	SD	0.136	18.049	11.824	20.858	9.827	4.791
	Median	7.400	38.000	37.700	63.600	21.300	-4.000
	Mean	7.329	44.920	38.352	54.764	22.848	-5.416
HbF 30-50%	SD	0.133	16.512	12.030	18.908	3.033	5.319
	Median	7.320	44.200	34.000	39.000	21.300	-3.900
	Mean	7.298	47.427	35.938	45.048	21.552	-5.748
HbF 50-70%	SD	0.122	19.957	20.345	22.048	9.991	6.994
	Median	7.370	35.700	33.000	59.000	19.350	-4.400
	Mean	7.322	40.341	37.113	55.916	19.006	-7.578
HbF 70-90%	SD	0.138	22.071	14.194	19.024	18.527	8.681
	Median	7.350	36.600	32.800	48.400	20.000	-5.700
	Mean	7.288	45.208	36.400	46.963	27.937	-7.837
HbF > 90%	SD	0.129	14.891	18.419	22.021	12.383	9.655
	Median	7.350	35.500	34.000	62.000	21.000	-4.550
	Mean	7.306	37.482	36.092	57.268	22.142	-7.566
Kruskal Wallis test	p<0.05	0.601	0.065	0.770	0.096	0.096	0.525
		Equal	Different	Equal	Different	Different	Equal

Hb: hemoglobin; HbF: fetal hemoglobin; SD: standard deviation; pH: potential of hydrogen; pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; pO₂: partial pressure of oxygen; SatO₂: oxygen saturation; HCO₃: bicarbonate concentration; BE: base excess.

Discussion

The fetal response to hypoxia has been extensively studied in Obstetrics. The deficient gas exchange between fetus and maternal organisms promotes imbalance in the fetal acid-base system, in which its biochemical expression is fetal acidosis [12]. Gasometry has been used as the main method to measure fetal acidosis; this, using pH value as a fundamental parameter for this diagnosis [13]. Intrauterine transfusion is a treatment for the most severe form of perinatal haemolytic disease and its main objective is the correction of fetal anemia and normalization of hemodynamic conditions, which allows adequate transport of oxygen through the fetal organism. In cases of alloimmunization, invasive procedures for intrauterine transfusion also allow the assessment of fetal acid-base balance by the analysis of blood obtained during cordocentesis [14].

The relationship between Hb deficiency and acid-base balance parameters makes it possible to recognize anemic fetuses that develop anaerobic metabolism due to the low oxygen levels and consequently become acidemic. In this study, the fetal behavior was assessed by the gasometric point of view that is related to the capacity to maintain fetal well-being and to contribute to the evaluation of fetal cardiac response. The analysis of most important

gasometric parameters of umbilical cord venous blood samples allowed to emphasize how these fetuses behave towards the compensation of circulating blood volume with adult RBC. A relation between adult RBC concentration and gasometric parameters was not observed, independent of the anemia classification (mild or severe).

Even in Hb deficits higher than 5g/dL, values of pH (p=0.601), pCO₂ (p=0.065) and pO₂ (p=0.770), which are parameters with high diffusion capacity through the placental barrier, were not related to adult RBC concentrations. Within normal limits, pO₂ values after intrauterine transfusion probably denote gas exchanges in the placental territory. No accumulation of CO₂ in the fetal circulation was observed since no drop of pH values was recorded; thus, our findings suggest adequate gaseous transfer provided by the volume and the replacement of fetal RBC by adult RBC.

The parameters SatO₂ (p=0.096), HCO₃ (p=0.096) and BE (p=0.525) and their association with adult RBC concentrations were not correlated to the increase of fetal anemic process due to alloimmunization. These results show that the anemic fetus uses several compensatory mechanisms in order to maintain acid-base balance. It is possible that the gasometric parameters represent only a state of fetal metabolism compensation in the face of anemia.

In comparison to other studies, Osanan et al. [15] described factors related to perinatal mortality and intrauterine transfusion; however, none of the gasometric parameters was significant. Goldaber & Gilstrap [12] demonstrated that both pH value and gases concentration in the umbilical vein blood were not altered in fetuses with moderate anemia. Soothill et al. [16] demonstrated that pH changes in the umbilical cord blood occurred only at very advanced stages of fetal anemia, in which Hb from umbilical cord blood was lower than 4g/dL. In fetuses with mild or moderate anemia, Leite [17] did not observe alterations in the blood gas balance and pH values remained above 7.35 in the umbilical vein. Even in cases of severe anemia, Nicolaides et al. [18] found that the blood gasometric parameters remained unchanged; however, pH values dropped below 7.25 in case of Hb deficit above 8g/dL.

A correlation between Hb deficit and fetal pH was not found in our research; however, this was observed in the abovementioned studies mainly in cases considered as severe anemia. This divergence is due to the classification method used for the disease severity. The majority of these studies assume the classification proposed by Nicolaides et al. [10], in which severe anemia is defined by a Hb deficit above 7g/dL; thus, samples present a more evident hematological and metabolic compromise.

The classification proposal of Bahado-Singh et al. [11] was used in our study, in which severe anemia was assumed in case of Hb deficit higher than 5g/dL. This classification was adopted following the precepts of the CEMEF HC-UFMG follow-up protocol of pregnant women that is in agreement with the studies of Ghi et al. [19], Van Kamp et al. [20] and Simonazzi et al. [21], which described a higher incidence of neurological lesions in fetuses with severe hematological alterations. In order to avoid these lesions and to preserve the neurological potential, fetal metabolic conditions must be observed for timely indication of intrauterine transfusion before gasometric changes.

These results corroborate with the importance of diagnosis and early treatment of fetuses affected by perinatal haemolytic disease. Nomura et al. [22] demonstrated that the treatment itself may result in transient increase of acidemic level and the risk of long-term neurological damage. Therefore, in order to avoid metabolic worsening and consequent neurological damage, transfusion must be indicated at the moment that fetuses do not present alterations in acid-base balance.

Conclusion

Due to the existence of a hematological system with great capacity of metabolic balance, no associations between gasometric parameters and the percentage of HbF replacement were observed; thus, regardless the degree of anemia resulted from Hb deficit.

References

- Sperling JD, Dahlke JD, Sutton D, Gonzalez JM, Chauhan SP (2018) Prevention of RhD Alloimmunization: A Comparison of Four National Guidelines. *Am J Perinatol* 35(2): 110-119.
- Pauline A Hurle (2003) Rhesus disease and non-immune hydrops. *Curr Obstet Gynaecol* 13(4): 197-204.
- Brennand J, Cameron A (2008) Fetal anaemic: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22(1): 15-29.
- Moise KJ (2002) Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. *Obstet Gynecol* 100(3): 600-611.
- Craparo FJ, F Bonati, P Gementi, U Nicolini (2005) The effects of serial intravascular transfusions in acetic/hydrotic RhD-alloimmunized fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25(2): 144-148.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, et al. (2000) Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Eng J Med* 342(1): 9-14.
- Cabral AC, Reis ZS, Leite HV, Lage EM, Ferreira AI, et al. (2008) Cardiofemoral index as an ultrasound marker of fetal anemia in isoimmunized pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 100(1): 60-64.
- Riley RJ, Johnson JW (1993) Collecting and analyzing cord blood gases. *Clin Obstet Gynecol* 36(1): 13-23.
- Kleihauer E, Braun H, Betke K (1957) Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. *Klin Wochenschr* 35(12): 637-638.
- Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan RS et al. (1988) Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunization. *Lancet* 1(8594): 1073-1075.
- Bahado-Singh R, Oz U, Mari G, Jones D, Paldas M, et al. (1998) Fetal splenic size in anemia due to Rh-alloimmunization. *Obstet Gynecol* 92(5): 828-832.
- Goldaber NG, Gilstrap LC 3rd (1993) Correlations between obstetric clinical events and umbilical cord blood acid-base and blood gas values. *Clin Obstet Gynecol* 36(1): 47-59.
- Francisco RPV, Yamamoto RM, Miyashira S, Cunha CL, Zugaib M (2000) Correlation between the Assessment of Fetal Well-being, Umbilical Artery pH at Birth and the Neonatal Results in High-risk Pregnancies. *RBGO* 22(8): 503-510.
- Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbusche FF, Meerman RH, Oepkes D, et al. (2000) Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92(1): 91-96.
- Osanan GC, Silveira Reis ZN, Apocalypse IG, Lopes AP, Pereira AK, et al. (2012) Predictive factors of perinatal mortality in transfused fetuses due to maternal alloimmunization: what really matters? *J Matern Fetal Neonatal Med* 25(8): 1333-1337.
- Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Gamsu H (1986) Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. *Obstet Gynecol* 68(2): 173-175.
- Leite JMB (2007) Relationship between gasometry and the degree of anemia in fetus of maternal red cell. *Rev Bras Ginecol Obstet* 29(11): 602.
- Nicolaides KH, Clewell WH, Riddick CH (1987) Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 157(1): 50-53.
- Ghi T, Brondelli L, Simonazzi G, Valeri B, Santini D, et al. (2004) Sonographic demonstration of brain injury in fetuses with severe red blood cell alloimmunization undergoing intrauterine transfusions. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23(5): 428-431.
- Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D, Meerman RH, Scherjon SA, et al. (2005) Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 192(1): 171-177.

21. Simonazzi G, Bersabini D, Curti A, Bisulli M, Pfa G (2016) Fetal cerebellar damage in fetuses with severe anemia undergoing intruterine transfusions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29(3): 389-392.

22. Nomura RMY, Nishie EM, Briot ML, Francisco RPV, Liao AW, et al. (2003) Fetal blood gas changes in red-cell transfusion in alloimmunization. *RBGO* 25(8): 599-603.



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License

To Submit Your Article Click Here: [Submit Article](#)

DOI: 10.32474/IGWHC.2018.01.000116

IGWHC



Interventions in Gynecology and Women's Healthcare

Assets of Publishing with us

- Global archiving of articles
- Immediate, unrestricted online access
- Rigorous Peer Review Process
- Authors Retain Copyrights
- Unique DOI for all articles

