

Mônica Deolindo Santiago Haddad

**DETERMINAÇÃO DO VOLUME DE SANGUE
NECESSÁRIO PARA A CORREÇÃO DA ANEMIA FETAL
EM GESTANTES ISOIMUNIZADAS**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Belo Horizonte
2006

Mônica Deolindo Santiago Haddad

**DETERMINAÇÃO DO VOLUME DE SANGUE
NECESSÁRIO PARA A CORREÇÃO DA ANEMIA FETAL
EM GESTANTES ISOIMUNIZADAS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Perinatologia

Orientador: Professor Doutor Cezar de Alencar de Lima Rezende

Belo Horizonte
Minas Gerais – Brasil
2006

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Hélio, que me proporcionou saber muito mais de mim a cada momento da nossa caminhada juntos.

Aos meus pais, Mauro e Maria José, por me ensinarem que liberdade de expressão significa autenticidade e que caminhos difíceis não equivalem a escolhas erradas, mas, ao melhor que podíamos ter feito naquele momento.

AGRADECIMENTOS

Dizer obrigada a todos que me proporcionaram aprender seria impossível, porque ouvir as pessoas com suas histórias, observar a vida em sociedade e o bom senso universal constituem a principal fonte de sabedoria proporcionada gratuitamente a todos os seres humanos. Entretanto, algumas pessoas foram essenciais para a execução deste trabalho, e, por isso, agradeço especialmente:

Ao professor Dr. Cezar de Alencar de Lima Rezende, pela paciência e pelo cuidado na orientação desta dissertação.

Ao Professor Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, pela confiança depositada.

À Professora Dra. Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, por ensinar que aplausos não significam sabedoria e que a disciplina é a principal forma de evitarmos o erro.

Ao Professor Dr. Henrique Vitor Leite, pelo exemplo de dedicação ao trabalho.

À Professora Dra. Zilma Nogueira dos Reis Vitral, pelo estímulo ao demonstrar, de forma empolgante, que o que estamos fazendo é essencial, e pela execução da análise estatística.

À Professora Miriam Celani, pelo exemplo de atenção e de carinho no tratamento de todas as pacientes.

À Dra. Isabela Apocalypse porque sem a sua dedicação a todas as gestantes isoimunizados este trabalho não seria concretizado.

Ao meu grande amigo Professor William Schneider, pela nossa cumplicidade.

À Aline, pela nossa fiel amizade.

À Mônica Duarte, pela ajuda e pela amizade.

À Simone, Dagna, Gilmara, Dragsa, Fernanda, Naira, Lívia, Ranielle, Giovana e Maritza, pelo carinho.

À Fernanda, pela companhia diária.

À Dra. Raquel Waleska, ao Dr. Henderson Lamaita e à Dra. Daniela Bouissou, por contribuírem para a minha formação e pela amizade.

Aos Residentes, por estarem sempre por perto.

À família Furtini Haddad, pelo acolhimento e por se tornar parte da minha família.

À Vó Edith, por ensinar que a fé em Deus é sempre o melhor remédio.

Aos meus irmãos Maykon, Elaine, Michelle e Flaygner, pela caminhada juntos.

À Maria Luiza, por toda a alegria.

Às pacientes com as quais aprendemos a cada momento.

A DEUS, por iluminar meus passos.

EPÍGRAFE

“Não procure agora as respostas,
que não podem ser dadas
pois você não seria capaz
de vivê-las.
E o importante,
é viver tudo”.

Rainer Maria Rilke

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
LISTA DE FIGURAS.....	10
LISTA DE GRÁFICOS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	12
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 Conceito.....	19
2.2 Incidência.....	19
2.3 Fisiopatologia.....	20
2.3.1 A interpretação genética do sistema Rh.....	22
2.3.2 A doença hemolítica fetal.....	24
2.4 Diagnóstico.....	26
2.5 Tratamento.....	35
2.5.1 As técnicas para transfusão fetal.....	36
2.5.2 O tratamento do feto hidrópico.....	42
2.6 Prognóstico.....	44
2.7 Avaliação do volume de sangue necessário para a correção da anemia fetal.....	46
2.8 Métodos não-invasivos para a detecção da anemia fetal.....	50
3 OBJETIVO.....	58
4 PACIENTES E MÉTODO.....	60
4.1 Pacientes.....	61
4.1.1 Critérios de inclusão.....	62
4.1.2 Critérios de exclusão.....	62
4.2 Método.....	63
4.2.1 Dosagem da concentração da hemoglobina fetal e transfusão sanguínea através da cordocentese.....	65
4.2.2 Método estatístico.....	67

5 RESULTADOS.....	71
6 COMENTÁRIOS.....	79
7 CONCLUSÃO.....	88
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
9 ANEXOS.....	105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	Artéria cerebral média
Âmnio	Amniocentese
ASF	Amostra de sangue fetal.
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CI	Coombs indireto
cm	Centímetro
DBVE/F	Diâmetro biventricular externo/femur
Delta hemoglobina (Δ Hb)	Diferença entre o valor da hemoglobina pós e a pré-transfusional
DHPN	Doença hemolítica perinatal
dl	Decilitro
DO	Densidade óptica
g	Gramma
Hb	Hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas
Hct	Hematócrito
IG	Idade gestacional
Kg	Kilograma
mg	Miligramma
ml	Mililitro
MoM	Múltiplos da mediana
Nm	Nanômetro
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PFE	Peso fetal estimado
PVS	Pico de velocidade sistólica
Rh	<i>Rhesus</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
V	Volume
VCM	Volume corpuscular médio
VHE	Volume médio de papa de hemácias (ml) necessário para elevar em 1g a hemoglobina fetal

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.....	Página 32
Gráfico de Liley para a determinação da diferença de densidade ótica em 450m μ (Δ OD450).	
FIGURA 2.....	Página 33
Gráfico de Liley (modificado por Robertson) para a avaliação da diferença entre os valores de densidade ótica em 450m μ (Δ OD450).	
FIGURA 3.....	Página 34
Curva de Queenan para valores do desvio da densidade ótica do líquido amniótico no comprimento de onda de 450 nm, em gestantes acometidas pela isoimunização Rh, entre 14 e 40 semanas de gestação.	
FIGURA 4.....	Página 54
Dopplervelocimetria da artéria cerebral média (ACM) baseado na idade gestacional em pacientes com isoimunização pelo fator Rh.	
FIGURA 5.....	Página 56
Índice cárdio-femoral para avaliação da anemia de fetos em gestantes isoimunizadas. Reta de regressão da correlação entre o índice cárdio-femoral e a hemoglobina fetal (g/dl).	
FIGURA 6.....	Página 112
Algoritmo para a determinação da presença ou ausência do antígeno Rh fetal quando o pai é heterozigoto.	

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 Página 71

Correlação entre o valor da hemoglobina pré-transfusional (g%) e o volume de sangue necessário para corrigir a anemia fetal (ml).

GRÁFICO 2..... Página 72

Correlação entre a idade gestacional (semanas) e o volume de sangue necessário para corrigir a anemia fetal (ml).

GRÁFICO 3..... Página 76

Boxplot do volume médio de papa de hemácias (ml) necessário para elevar em 1g a hemoglobina fetal nos grupos de estudo.

LISTA DE TABELAS

TABELA 4.1	Página 61
Anticorpos eritrocitários em 45 pacientes isoimunizadas.	
TABELA 5.1.....	Página 75
Valor médio da hemoglobina pré-transfusional (g/dl) nos grupos de estudo.	
TABELA 5.2	Página 75
Volume médio de papa de hemácias (ml) transfundido por procedimento nos grupos de estudo.	
TABELA 5.3.....	Página 76
Volume médio de papa de hemácias (ml) necessário para elevar em 1g a hemoglobina fetal nos dois grupos.	
TABELA 6.1.....	Página 83
Débito cardíaco combinado e distribuição no feto durante a segunda metade da gestação, de acordo com Ranasen <i>et al.</i>	
TABELA 6.2.....	Página 84
Fórmulas de predição do volume a ser transfundido para tratamento da anemia fetal.	
TABELA 9.1.....	Página 113
Volume médio de papa de hemácias (ml) necessário para elevar em 1g a hemoglobina fetal em fetos com IG > 28 semanas hidrópicas ou não.	
TABELA 9.2	Página 113
Volume médio de papa de hemácias (ml) necessário para elevar em 1g a hemoglobina fetal em fetos com IG ≤ 28 semanas hidrópicas ou não.	

INTRODUÇÃO

A doença hemolítica secundária à isoimunização materna pelo fator Rh ainda representa relevante contribuição para morbimortalidade perinatal. Apesar da profilaxia efetiva existir desde 1968, pelo uso da imunoglobulina anti-Rh, ainda hoje existem gestações comprometidas por esta doença.

O uso insuficiente e inadequado da imunoglobulina é, ainda, uma das principais causas dessa doença. O fornecimento e a distribuição do medicamento pelo Sistema Único de Saúde (SUS) são reservados aos hospitais públicos. Nos postos de saúde não há disponibilidade da medicação para uso imediato. Isso conduz a uma série de procedimentos burocráticos que acabam atrasando o uso do medicamento pela paciente, gerando um maior risco de sensibilização pelos antígenos do grupo Rh.

Antes do advento da ultra-sonografia, os efeitos fetais da isoimunização Rh só eram detectados no momento do nascimento. Hoje, diante de uma gestante Rh negativo sensibilizada, exames propedêuticos são realizados, objetivando diagnosticar precocemente sinais de hemólise fetal.

Os avanços na avaliação das condições fetais durante o pré-natal impuseram a centralização do atendimento de gestantes acometidas por doenças fetais. Nesses centros de medicina fetal, além do acompanhamento clínico das gestantes, são realizadas pesquisas que buscam aprimorar o tratamento e garantir, de forma cada vez menos invasiva, o bem-estar materno-fetal.

O diagnóstico da anemia fetal foi objetivo de várias pesquisas. Alcançar a circulação fetal foi um marco importante, tanto para o diagnóstico como para o tratamento da gestante isoimunizada. Os novos refinamentos na genética e na ultra-sonografia proporcionaram mudanças na abordagem da doença ainda no período fetal contando-se com uma sobrevivência perinatal de, aproximadamente, 85% dos casos e neonatos sem sequelas neurológicas (MOISE Jr., 2005).

Durante ou após um procedimento invasivo podem ocorrer complicações fetais. Considerando que o único tratamento da anemia fetal consiste na transfusão intrauterina de sangue, adentrar o útero materno requer uma indicação precisa, objetivando diminuir os possíveis riscos.

A punção do sangue fetal colhido no cordão, a cordocentese, é feita com agulha fina introduzida por via transabdominal e guiada por ultra-sonografia. Esse procedimento determina precisamente o grau de anemia fetal. Porém, a cordocentese está associada ao risco de infecção, à rotura prematura das membranas, ao sangramento e à bradicardia fetal. A perda fetal por procedimento é de 1% (MARI, 2000). Por esta razão, muitos estudos foram realizados objetivando a substituição do procedimento invasivo para diagnóstico da anemia fetal pelo uso de métodos não invasivos como a cardiotocografia (MELO, 2000), o ultra-som Doppler seriado, em que medem-se o pico de velocidade na artéria cerebral média (ACM) (MARI, 2000) e o índice cárdio-femoral (CABRAL *et al.*, 2005).

Apocalypse (2003) determinou um escore, pelo qual os métodos não invasivos para avaliação fetal (ultra-sonografia, Doppler arterial e venoso, cardiocografia e a relação DBVE/F) receberam pontuações (0 a 2), de acordo com o risco relativo de cada parâmetro em prever uma hemoglobina fetal menor que 10g/dl (CABRAL, 2002), a fim de alcançar maior precisão para a indicação da propedêutica fetal e materna e na conduta do tratamento invasivo.

Diante da necessidade de oferecer uma padronização nas condutas terapêuticas, o Centro de Medicina Fetal da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMEFE), elaborou projetos baseados na análise de variáveis fetais no momento da transfusão. As variáveis fetais, obtidas principalmente por meio do exame ultra-sonográfico no dia da transfusão, como a idade gestacional, o peso fetal e a presença de líquido nas cavidades fetais (hidropisia) caracterizam o feto em estudo em relação ao seu crescimento e ao grau de descompensação pela anemia. Triginelli (2003) mostrou que a relação entre o peso fetal e o volume de sangue transfundido para elevar 1,0 g de hemoglobina foi estatisticamente significativa, independente da presença de hidropisia, propondo uma fórmula para cálculo desse volume.

Os principais riscos da transfusão fetal são a sobrecarga de volume que, num feto já comprometido pelo quadro anêmico, poderia levar a uma descompensação hemodinâmica e a transfusão de um volume insuficiente para a correção da anemia, o que geraria uma necessidade mais precoce de nova transfusão. Esses riscos seriam evitáveis, caso fosse possível determinar o volume de sangue ideal a ser transfundido a

partir da análise dos dados referentes ao nível de anemia antes do tratamento transfusional e ao aumento na hemoglobina alcançado por cada feto.

Este trabalho propõe uma nova forma de padronização do volume de sangue a ser transfundido, visando simplificar a conduta terapêutica e proporcionar um cálculo mais adequado do volume para correção do processo anêmico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Conceito

A doença hemolítica perinatal (DHPN), também conhecida por eritroblastose fetal, caracteriza-se por destruição das hemácias fetais ou do recém-nascido (RN), por anticorpos maternos que atravessam a placenta, levando à anemia fetal (ROMAN *et al.*, 2004).

2.2 Incidência

Numa gestação em que a mãe Rh-negativo tem um recém-nascido Rh-positivo, com compatibilidade-ABO, tem-se uma probabilidade de 16% da isoimunização ocorrer, sendo que 1,5% a 2% possuirão anticorpos anti-Rh no momento do parto, 7% seis meses após o parto e 7% mostrarão ter sido isoimunizados devido a uma resposta imunológica secundária numa próxima gestação de um feto Rh-positivo (BOWMAN, 1985).

A incompatibilidade ABO entre a gestante Rh-negativo e o feto Rh-positivo confere uma proteção parcial contra a isoimunização Rh. O risco de essa ocorrer em seis meses após o parto, nesse caso é de 1,5% a 2% (BOWMAN, 1985).

Quando o volume de sangramento transplacentário é menor que 0,1 ml, ocorre sensibilização detectável de 3% das pacientes no sexto mês após o parto. Se o volume é superior a 0,1 ml, a isoimunização ocorre em, aproximadamente, 14% das pacientes (BOWMAN, 1978).

2.3 Fisiopatologia

A isoimunização materna é determinada por estimulação através dos antígenos das hemácias fetais, adquiridos de herança paterna e que são ausentes na genitora. Vários desses antígenos foram descritos, assim como seus respectivos anticorpos, dos quais o mais importante é o antígeno D e seu anticorpo anti-D, que são responsáveis por 95% das patologias atribuídas ao fator Rh (ROUCOURT *et al.*, 1994). Os antígenos Rh são lipoproteínas presentes na membrana do eritrócito (ROMAN *et al.*, 2004).

Mais de 50 tipos de antígenos eritrocitários podem causar a doença hemolítica perinatal (DHPN). Entretanto, somente anti-Rh(D), -Rh(c) e -Kell geralmente aparecem nos casos graves de DHPN que necessitam de transfusão intra-uterina para tratamento (MOISE Jr., 2005).

A doença hemolítica perinatal pode também ser causada por anticorpos secundários aos chamados “antígenos irregulares”, que são antígenos eritrocitários não Rh, como Kell, Duffy, Kidd e MNSs, dentre outros (BOWELL *et al.*, 1986).

A isoimunização Rh pode ocorrer por três mecanismos: transferência de antígeno feto-materna em consequência de procedimentos obstétricos invasivos, abortamento, gravidez ectópica, doença trofoblástica gestacional, hemorragias maternas na segunda metade da gestação e parto; transferência de antígeno materno-fetal (“teoria da avó”) e transfusão de sangue incompatível através de hemoterapia e compartilhamento de seringas em usuárias de drogas injetáveis (MANNING, 2000). A hemorragia materno-fetal também pode ocorrer durante a gestação e o parto. Se o feto for Rh-negativo e sua

mãe for Rh-positivo, então, surge a possibilidade teórica de sensibilização fetal: “a teoria da avó” (MANNING, 2000).

Com o uso do teste de Kleihäuer-Betke ficaram esclarecidos vários pontos da transfusão feto-materna. Por volta de 16 semanas de gestação encontram-se hemácias fetais no sangue materno em 4% a 10% das pacientes. O achado aumenta para 50% a 100% dos casos no trabalho de parto e no pós-parto imediato. As quantidades transfundidas variam, mas, nas condições normais de parturição, raramente ultrapassam 1,0 ml (ROUCOURT *et al.*, 1994).

Durante a gestação normal, pode haver hemorragia feto-materna e, à medida que esta evolui, o risco do evento ocorrer é maior, uma vez que, com o progredir da gravidez, os vasos sanguíneos fetais crescem e se aproximam do leito vascular materno, do qual estão separados por uma camada cada vez mais fina de sinciciotrofoblasto. Outros fatores que agravariam tal quadro seriam a circulação lenta dos vasos uterinos e a pressão elevada na circulação fetal, devido à atividade cardíaca e movimentos ativos do concepto (REZENDE; JUNQUEIRA, 1991).

A proteção contra a produção de anti-D nos casais incompatíveis no sistema ABO decorre do fato de tais casais apresentarem alta probabilidade de gerar filhos cujo sangue também seja incompatível em relação ao grupo sanguíneo do sistema ABO da gestante. Quando isso ocorre, os anticorpos anti-A e ou anti-B presentes no soro sanguíneo da gestante destruirão rapidamente as hemácias com antígenos A ou B do concepto que entrarem na circulação materna. Essa destruição intravascular das

hemácias fetais não dará tempo para que o organismo materno inicie uma resposta imune primária. Por outro lado, os produtos resultantes dessa destruição serão removidos pelo fígado, cuja capacidade imunológica é limitada (BEIGUELMAN, 2003).

A dose padronizada de 300µg, por via intramuscular, até 72 horas do delivramento fetal, não é suficiente para uma efetiva prevenção da isoimunização em casos raros de “macrotransfusões” feto-maternas (superiores a 15,0 ml), constituindo uma das principais causas de falha da profilaxia adotada (ROUCOURT *et al.*, 1994).

2.3.1 A interpretação genética do sistema Rh

Fisher; Race (1946) concluíram que três genes codificavam os três maiores grupos de antígenos Rh: *Dd*, *C/c* e *E/e*. Cherif-Zahar *et al.* (1991) localizaram, no braço curto do cromossomo um, o loci Rh e identificaram dois locos: o loco do gene RhD, responsável pela produção do antígeno D e o loco do gene RhCE, responsável pela produção de antígenos *ce*, *cE*, *Ce* ou *CE*, cada um com 10 éxons de comprimento e com 96% de homologia entre eles. O gene RhCE produz dois tipos diferentes de proteínas, provavelmente devido à expressão alternativa do RNA mensageiro. A substituição da citosina por guanina no éxon cinco do gene RhCE resulta na formação do antígeno *e*, em vez do antígeno *E* (CARRITT *et al.*, 1997). Uma diferença do nucleotídeo (citosina para timina) no éxon dois do gene RhCE resulta em uma mudança no aminoácido de serina para prolina, levando à expressão do antígeno *C* em vez do *c*. As mutações que provocam a ausência de expressão do gene D, isto é, que impedem a produção de

antígeno D (D-negativo), podem ocorrer de uma deleção, como ocorre na maioria dos caucasóides e negróides (COLIN *et al.*, 1991) ou de outras alterações (substituição de éxons do gene RhD por éxons do gene RhCE ou mutações pontuais), mais encontradas em japoneses, chineses e africanos (HUANG *et al.*, 2000).

A utilização dos métodos de biologia molecular permitiu concluir que o alelo *d* do gene *D* não existe. A representação dos indivíduos D-negativos, como *dd*, significa que esses são genotipicamente recessivos, porém, está claro que, ao se escrever um genótipo *CDe/cde*, *d* não indica não a presença de um antígeno *d* e sim a ausência de um gene *D* (BEIGUELMAN, 2003).

Estudos adicionais sobre o gene RhD têm revelado uma significativa heterogeneidade, resultando em um leque de expressões do fenótipo Rh(D). Um exemplo seria o pseudogene RhD, que é encontrado em 69% dos negros sul-africanos e em 24% dos negros americanos (SINGLETON *et al.*, 2000). Todos os 10 éxons do gene RhD estão presentes, mas, a transcrição para o RNA mensageiro não ocorre devido à presença de um códon de parada entre os éxons três e quatro. Outro exemplo seria o gene CcDe, que tem sido detectado em 22% dos afro-americanos; ele aparece contendo os éxons um, dois, nove e dez, bem como uma porção do éxon três do gene Rh(D) original, com outros éxons sendo duplicados a partir do gene RhCE (MOISE Jr., 2005).

Uma grande variedade de mutações, geralmente pontuais, no gene *D*, resulta na produção de antígenos D fracos, os quais são conhecidos como antígenos Du (HUANG *et al.*, 2000).

2.3.2 A doença hemolítica fetal

Kleihäuer *et al.* (1957) desenvolveram um teste que confirmou a passagem de hemácias fetais para a circulação materna. O teste de Kleihäuer consiste em diluir a hemoglobina adulta (HbA) através da membrana celular do eritrócito, na presença de tampão ácido. Este fato não ocorre com a hemoglobina fetal (HbF). Com isso, pode-se realizar a contagem do número de hemácias fetais em dois campos (isto é, 1.000 elementos celulares). O resultado é emitido em porcentagem e considera-se negativo quando denota valor inferior a 0,1%.

Darrow (1938) propôs que a passagem de anticorpos maternos através da placenta leva à destruição dos eritrócitos fetais. Jandl *et al.* (1957) mostrou que a meia vida do eritrócito fica reduzida porque eritrócitos ligados a anticorpos são destruídos no sistema retículo-endotelial fetal.

O encontro de uma correlação significativa entre a contagem de eritrócitos e o déficit de hemoglobina implica que a anemia é resultante da redução do número de células vermelhas (NICOLAIDES *et al.*, 1988).

A contagem de eritroblastos pode ser considerada uma medida indireta da hematopoiese hepática (extramedular), enquanto reticulócitos são produtos da hematopoiese, tanto medular quanto extramedular. A associação de déficit na concentração da hemoglobina fetal de dois a 7g/dl, com o aumento na contagem de reticulócitos (número de reticulócitos em 100 eritrócitos) na ausência de eritroblastose indica que o feto respondeu a graus de leve a moderado de anemia, estimulando a hematopoiese

intramedular. Na anemia grave, ocorre hipóxia tissular, o que é evidenciado pelo aumento nos níveis de lactato no feto. Também há recrutamento da hematopoiese extramedular no fígado fetal, o que resulta em eritroblastose (NICOLAIDES; RODECK, 1987). É possível que o recrutamento da hematopoiese extramedular ocorra somente em altas concentrações de eritropoietina, enquanto a medula seja sensível a leves aumentos dela (NICOLAIDES *et al.*, 1988).

Nas gestações complicadas pela isoimunização, o feto é submetido a graus variáveis de hipóxia anêmica e compensa essa anemia com ajustes cardiovasculares e aumento na eritropoiese (RIGHTMIRE *et al.*, 1986).

A anemia fetal terá graus variáveis, de acordo com a intensidade da hemólise, determinando vários mecanismos de compensação hemodinâmica, desde o aumento da eritropoiese medular, seguido de mobilização de sítios extramedulares, como o fígado, baço e até rins e supra-renais até que ocorram congestão hepática, obstrução do sistema porta, redução da pressão oncótica (pelo agravamento da anemia) e, finalmente, se instale a hidropisia fetal (CABRAL *et al.*, 1998).

Weiner *et al.* (1991) definiram hidropisia fetal como franco edema-anasarca e acúmulo de líquido em ao menos duas cavidades.

Nicolaides *et al.* (1988) observaram que, quando o déficit de hemoglobina era maior que 7g/dl, o feto se tornava hidrópico. Consideraram que a hidropisia poderia ser resultante de uma infiltração excessiva do fígado pelo tecido eritropoiético, levando à

hipertensão portal devido à compressão dos vasos portais e hipoproteinemia secundária ao prejuízo na síntese protéica.

A isoimunização Rh é um processo dinâmico. A imunização pode aumentar durante a gravidez. A taxa de hemólise, a capacidade de gerar novas células e a tolerância à anemia pelos fetos podem variar freqüentemente.(QUEENAN *et al.*, 1993).

2.4 Diagnóstico

A avaliação diagnóstica de uma paciente primigesta afetada pela isoimunização consiste na titulação de anticorpos maternos como modalidade inicial de screening (MOISE, Jr. *et al.*, 2002). Um teste de Coombs indireto deve ser realizado em toda gestante RhD-negativa, na sua primeira consulta de pré-natal. Se for identificado anticorpo associado com doença hemolítica do feto ou do recém-nascido, uma titulação deve ser obtida (BOWMAN, 1999).

Em todas as gestantes Rh-negativo, independentemente da história obstétrica, deve ser realizado o teste de Coombs indireto, que detecta e quantifica os anticorpos anti-Rh presentes na circulação materna. Quando esse teste é positivo, a paciente está imunizada e resta saber a qual tipo de anticorpo, já que se sabe que o anticorpo irregular tem menor capacidade hemolítica. Para isso, é realizado o painel de hemácias, em que já se constatou que 95% das imunizações são provocadas pelo antígeno D (CABRAL *et al.*, 1998).

Bowell *et al.* (1986) recomendam a realização do painel de hemácias em todas as gestantes quando solicitados os exames de rotina do pré-natal e repeti-lo com 28 semanas, nas pacientes RhD-negativas e nas que receberam transfusão sanguínea previamente e com 34 a 36 semanas em todas as mulheres sem tipagem sanguínea ou que desconhecem sua história transfusional. Nesse estudo foram encontrados 726 anticorpos eritrocitários irregulares em cerca de 1% (667) do total de 70.000 pacientes que realizaram o painel de hemácias. Dos 726 anticorpos identificados, 221 (30%) não foram detectados no primeiro teste durante a gravidez e 394 (54%) eram contra-antígenos do grupo Rh.

São indicações para amniocentese: Coombs indireto (CI) maior que 1:8 e passado obstétrico desfavorável (fetos hidróticos ou natimortos e recém-nascidos com exsanguíneo-transfusão), em gestações até 34 semanas (CABRAL, 2002; MANNING, 2000).

Bevis (1953) verificou que a concentração de bilirrubina no líquido amniótico, determinada por espectrofotometria, em pacientes Rh-negativo sensibilizadas, correlaciona-se com a gravidade do processo hemolítico fetal. Liley (1961) introduziu, na prática clínica, a espectrofotometria do líquido amniótico em 450 m μ (Δ DO450) como medida do nível de bilirrubina, um indicador indireto do grau de hemólise fetal, a fim de orientar a conduta terapêutica.

Liley (1961 e 1963) desenvolveu um modelo para prever a gravidade da doença fetal nas gestantes isoimunizadas. O método consiste na leitura espectrofotométrica, em

diversos comprimentos de onda (350 a 700 m μ), do líquido amniótico obtido por punção abdominal, da 16^a a 20^a semana de gestação. Os resultados são plotados em papel semilogarítmico, no qual os valores dos comprimentos de onda estão na horizontal e os das densidades óticas na vertical. Traça-se, então, uma linha de base entre as leituras referentes a 350 a 550 m μ e eleva-se uma perpendicular dessas linhas até o ápice da leitura a 450 m μ . Obtêm-se, portanto, dois pontos, um na intersecção da linha de base e outro do ápice da leitura em 450 m μ , os quais são projetados para a escala das densidades óticas. A diferença entre esses valores (ΔOD_{450}) constitui o valor diagnóstico, pois espelha o teor dos produtos da degradação da hemoglobina fetal. A correlação entre os valores da (ΔOD_{450}) e o teor da hemoglobina dos recém-nascidos observados por Liley permitiram a construção de gráfico interpretativo, no qual delimitaram-se três zonas (FIG. 1):

- a superior - zona três - indicativa de doença grave: o feto está hidrópico ou ficará em 7 a 10 dias;
- a intermediária - zona dois - aponta os casos de doença moderada. Na zona intermediária dever-se-ia repetir o exame para determinar a conduta;
- a inferior - zona um - indica doença leve ou ausente.

Esse modelo só era aplicado em gestações maiores que 27 semanas, diagnosticando efetivamente a condição fetal no terceiro trimestre (FIG. 1).

Robertson (1966) modificou o gráfico de Liley a fim de aplicá-lo em gestações menores que 27 semanas e definiu cinco zonas para análise dos resultados obtidos com o estudo do líquido amniótico (FIG. 2). A zona três associa-se à ausência da doença e implica em repetição mensal do exame. A zona 2B corresponde à hemólise leve e a 2A à hemólise

moderada, devendo a amniocentese ser repetida em 21 e 14 dias, respectivamente. Já as zonas 1B e 1A indicam hemólise grave, sendo necessários o tratamento intra-uterino ou a interrupção da gravidez, nos casos acima de 34 semanas (CABRAL, 2002).

Queenan *et al.* (1993) demonstraram que as pacientes isoimunizadas poderiam ser conduzidas dividindo-se os valores obtidos por meio da densitometria ótica no líquido amniótico em quatro zonas: (1) zona Rh-negativa (não afetados), (2) zona indeterminada, (3) zona Rh-positiva (afetados) e (4) zona de risco de morte. Para isso foi determinado o valor da densitometria ótica em gestantes normais, sem eritroblastose fetal e gestantes Rh-negativas, isoimunizadas, em idade gestacional que variou de 14 a 40 semanas.

Zona Rh-negativa: aqueles fetos que são Rh-negativos são melhor conduzidos com o mínimo de procedimentos invasivos. Utilizando-se a média dos valores obtidos por meio da densitometria ótica em todos os fetos Rh-negativos, obtem-se o limite máximo dessa zona. Não houve decesso fetal ou recém-nascidos comprometidos quando o resultado da densitometria ótica situou-se nessa zona. Foi repetida a amniocentese para confirmar esse resultado. A gestação poderia ir a termo.

Zona indeterminada: contém cerca de metade dos fetos Rh-negativos, mas também contém fetos Rh-positivos, fetos levemente ou gravemente afetados. São acompanhados por meio de determinação seriada da densitometria do líquido amniótico, a cada duas ou quatro semanas, dependendo da situação clínica.

Zona Rh-positiva: a zona Rh-positiva (fetos afetados) raramente contém fetos Rh-negativos. Muitos fetos desta zona necessitam ser acompanhados por meio da avaliação

seriada de densitometria ótica a cada uma ou duas semanas para se determinar a conduta; outros se beneficiam com a cordocentese.

Zona de risco de morte intrauterina: os fetos que se encontram nesta zona deverão ser submetidos à transfusão intra-uterina ou à exsanguíneotransfusão ao nascimento. A cordocentese só era realizada após 18 semanas de gestação.

Se um valor da ΔOD_{450} está localizado na zona intermediária, amniocenteses subsequentes são necessárias para caracterizar a condição fetal. Valores decrescentes usualmente significam que o feto é Rh-positivo com doença leve a moderada ou até mesmo Rh-negativo. Valores crescentes indicam doença grave. Valores constantes podem estar associados com doença grave e até morte fetal, se não for transfundido intra-útero ou ocorrer o parto. A curva de Queenan mostra os valores da ΔOD_{450} de 14 a 27 semanas, em fetos normais e isoimunizados (FIG. 3).

Queenan *et al.* (1993) concluíram que os valores da ΔOD_{450} em líquido amniótico na gravidez normal (sem isoimunização Rh ou outra incompatibilidade por outro grupo sanguíneo) são baixos no segundo trimestre, aumentando até 22 semanas e permanecendo nestes níveis até 26 semanas. Depois disso, os valores decrescem até o termo. Portanto, não seria surpresa que valores menores inicialmente ocorressem no segundo trimestre com fetos Rh-positivos afetados. Uma explicação para o baixo valor normal no início do segundo trimestre é que a origem da bilirrubina no líquido amniótico é a degradação fisiológica dos eritrócitos fetais. A vida média dos eritrócitos fetais é de pouco mais de 100 dias; por esta razão, a hemólise fisiológica coincide com o período de crescimento dos valores da ΔOD_{450} no líquido amniótico. Isso também

explica porque os valores da ΔOD_{450} , mesmo na isoimunização Rh grave, podem ser baixos no início do segundo trimestre.

Daffos *et al.* (1983) descreveram a coleta de sangue do cordão umbilical por agulha fina guiada pela ultra-sonografia em 66 fetos de gestantes acometidas por toxoplasmose. Esse procedimento, a cordocentese, passou a permitir a avaliação direta do grau de anemia fetal no sangue do cordão umbilical, além de ter se tornado a via preferencial para terapêutica nos casos graves.

O anticorpo anti-Kell causa anemia fetal pelo mecanismo de inibição da hematopoiese e não por hemólise, dificultando o acompanhamento pré-natal por meio da amniocentese porque a concentração de bilirrubina no líquido amniótico não se altera significativamente nesses casos (VAUGHAN *et al.*, 1998). Assim, nas isoimunizações anti-Kell, indica-se mais liberalmente o uso da cordocentese (VAUGHAN *et al.*, 1994).

Moise Jr.(2005) considera que a avaliação de uma gestante isoimunizada começa com a determinação da titulação de anticorpos maternos, repetidos a cada quatro semanas até 24 semanas e, a seguir, a cada duas semanas. Se um valor crítico é encontrado (32 para anti-Rh(D) e outros anticorpos irregulares e 8 para anti-Kell), inicia-se a propedêutica para a determinação do tipo sanguíneo fetal. O primeiro passo para esta determinação é a estabelecer a zigosidade paterna. Se houver possibilidade do pai ser heterozigoto para Rh(D), testes fetais são indicados para a determinação do tipo sanguíneo fetal (ANEXO 4).

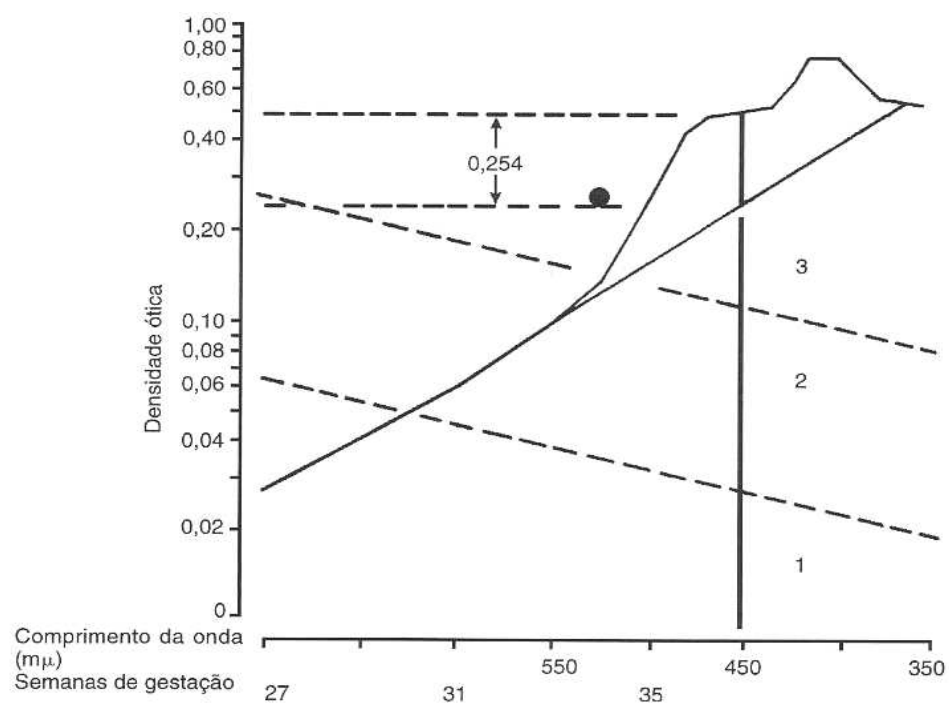


FIGURA 1 – Gráfico de Liley para a determinação da diferença de densidade ótica em 450mμ (ΔOD_{450}) (LILEY, Am J Obstet Gynecol 1961; 82: 1362).

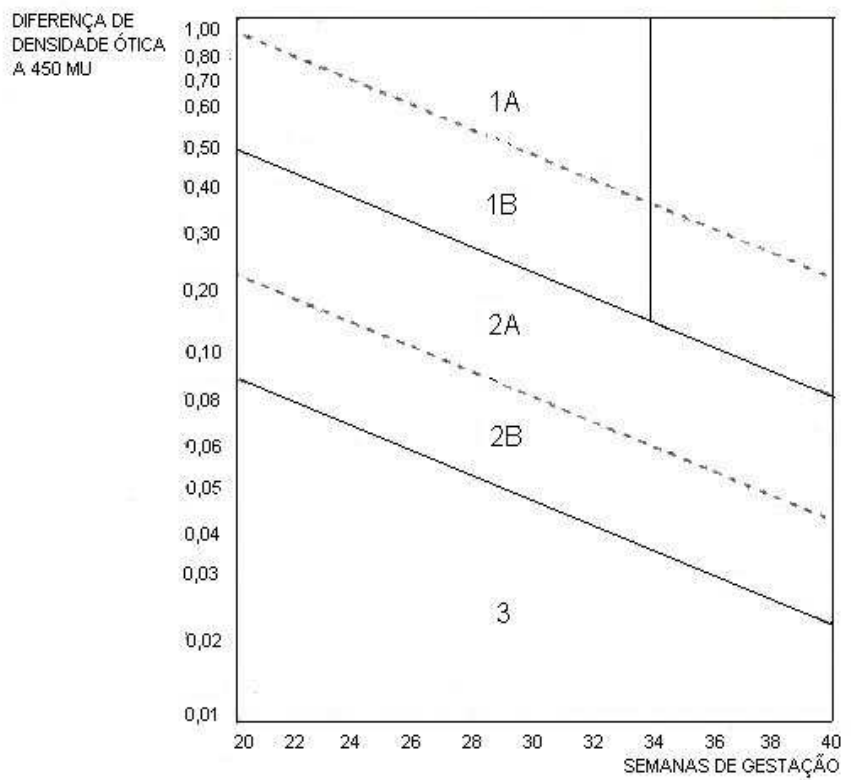


GRÁFICO DE LILEY (MODIFICADO POR ROBERTSON)

FIGURA 2 – Gráfico de Liley (modificado por Robertson) para a avaliação da diferença entre os valores de densidade ótica em 450m μ (ΔOD_{450}) (ROBERTSON, Am J Obstet Gynecol 1967; 95: 123).

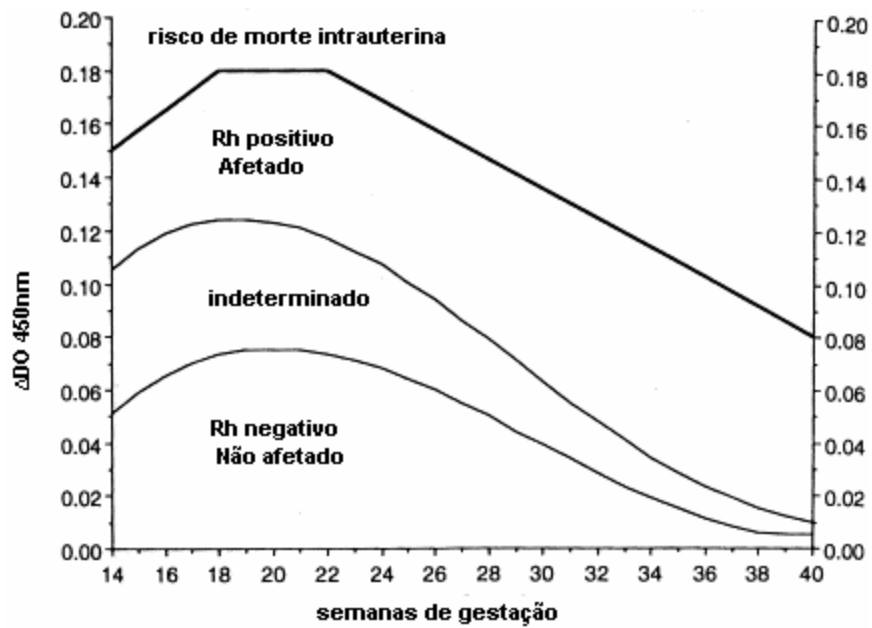


FIGURA 3 - Curva de Queenan para valores do desvio da densidade ótica do líquido amniótico no comprimento de onda de 450 nm, em gestantes acometidas pela isoimunização Rh, entre 14 e 40 semanas de gestação (QUEENAN *et al.* Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1374).

Bennet *et al.* (1993), por meio de testes de DNA, determinaram o tipo sanguíneo fetal no líquido amniótico.

Schumacher; Moise Jr. (1996) mostraram que um resultado falso-negativo, ou seja, um resultado de classificação fetal como Rh(D) negativo, sendo este, na verdade, Rh(D) positivo, pode ocorrer em 1,5% dos casos, sendo necessária uma amostra de sangue do pai para comparação com a seqüência do DNA fetal obtido. Por isso, em situações em que a paternidade não é assegurada ou não há disponibilidade do parceiro para fornecer uma amostra de sangue para comparação com a seqüência do DNA fetal, um resultado de classificação fetal como Rh(D) negativo é considerado suspeito.

A presença de DNA de células fetais livre na circulação materna compreende, aproximadamente, 3% do total de DNA no plasma materno (LO, 2001).

DNA fetal livre pode ser detectado por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) para testar a presença ou a ausência de seqüências específicas do gene RhD. Utilizando-se essa técnica, uma taxa de acurácia de 100% foi alcançada na predição do “status” D fetal, comparada com testes sorológicos (FINNING *et al.*, 2002).

2.5 Tratamento

Liley (1963), enquanto fazia uma amniocentese, inadvertidamente, entrou na cavidade peritoneal fetal com sua agulha. A partir daí, buscou verificar se seria possível alcançar a cavidade peritoneal intencionalmente, objetivando uma possível via para transfusão

fetal. Utilizando a capacidade dos fetos concentrarem contrastes radiopacos no trato gastrintestinal baixo, Liley determinou o alvo radiográfico para a localização da agulha e marcou a pele materna com um clipe de papel fixado com fita adesiva. Ele, então, colocava uma agulha de 16-gauge Tuohy dentro do abdome fetal e progredia com um cateter epidural para aspirar 200 ml de líquido ascítico fetal e injetar 100 ml de sangue. Depois de três decessos fetais, o primeiro sucesso foi descrito em setembro de 1963. Essa técnica, a amniografia, envolvia a injeção do contraste radiopaco na cavidade amniótica com subsequente deglutição pelo feto. Em 1975, usando o ultra-som estático em escala de cinza, foi posicionada a agulha para transfusão na cavidade peritoneal fetal, reduzindo a exposição à radiação pela eliminação da necessidade de amniografia pré-transfusão.

Para pacientes cuja gravidez esteja comprometida por anemia grave por isoimunização e longe do termo, a transfusão fetal constitui a melhor terapêutica disponível. É um procedimento seguro, com uma taxa de perda perinatal de 1%-3% e sobrevivência total que excede 80% (SCHUMACHER; MOISE Jr., 1996).

2.5.1 As técnicas para transfusão fetal

O uso da ultra-sonografia em tempo real para direcionar a agulha durante a transfusão intraperitoneal foi descrito, primeiramente, por Cooperberg; Carpenter (1977). Desde então, a amniografia foi abandonada. Para verificar se a posição da agulha estava ideal para que a transfusão ocorresse, utilizava-se a injeção de solução salina sob pressão e observava se eram geradas microbolhas.

A transfusão intraperitoneal tem sido associada a um risco de complicações em cerca de 20% dos procedimentos e vários decessos fetais não explicados nas 48 horas seguintes determinam 40% de mortalidade perinatal (ROBERTSON *et al.*, 1976). O alto índice de complicações originadas pela transfusão intraperitoneal é independente da gravidade da anemia e a compressão intra-abdominal do cordão pelo fluido intraperitoneal tem sido sugerida como causa (WATTS *et al.*, 1988).

Na via intraperitoneal, não é possível obter-se uma amostra do sangue fetal para determinação da dosagem da hemoglobina e do hematócrito fetal e, mesmo na ausência de hidropisia, a quantidade de sangue que entrará na circulação fetal logo após a transfusão intraperitoneal não pode ser adequadamente avaliada (DE CRESPIGNY *et al.*, 1985).

O fato de que nos casos de transfusão intraperitoneal o sangue necessita ser absorvido no espaço subdiafragmático para entrar na circulação sanguínea acarretou que, nos casos em que se utilizou a via intraperitoneal, a interrupção da gestação sempre ocorreu duas semanas após a última transfusão, para propiciar uma melhor absorção do sangue injetado (CABRAL *et al.*, 2001).

Cabral *et al.* (2001) consideraram que as transfusões intraperitoneais deveriam ser utilizadas somente em casos de dificuldade da punção vascular, seja devido à placenta estar localizada na parede posterior, quando o conceito pela sua posição impede a punção do cordão umbilical, ou nos casos de fetos hidrópicos, pelo fato de esses absorverem, de forma mais irregular, o sangue infundido na cavidade peritoneal.

Frigoletto *et al.* (1986) mostraram que alguns fetos transfundidos poderiam não necessitar realmente desse tratamento, quando a indicação da transfusão baseou-se somente na análise do líquido amniótico. Estudando pacientes isoimunizadas não tratadas, cujas mudanças na densidade óptica, em 450 nm, estavam na zona III, notaram que 11 fetos (37%) tinham um hematócrito maior ou igual a 30% ao nascimento e, então, não possuíam critérios para serem submetidos à transfusão.

A via intraperitoneal foi a única via de transfusão fetal até Rodeck *et al.* (1981) realizarem a primeira transfusão fetal intravascular por meio do posicionamento da agulha nos vasos do leito placentário, sob visualização fetoscópica.

A sobrevivência dos fetos que necessitavam de transfusão intraperitoneal antes de 25 semanas de gravidez era muito baixa, tanto pela gravidade da doença quanto pelo risco da transfusão intraperitoneal em fetos muito pequenos. Como, por meio da fetoscopia, o tratamento poderia ser feito mais precocemente (18 a 20 semanas), a hidropisia fetal e a insuficiência cardíaca congestiva poderiam ser melhoradas, adiadas ou evitadas (RODECK *et al.*, 1981).

A transfusão intravascular é superior à transfusão intraperitoneal na isoimunização grave por corrigir a anemia fetal mais fisiologicamente (NICOLAIDES *et al.*, 1986).

As vantagens de transfundir diretamente no espaço intravascular fetal são que o estado antigênico do sangue fetal pode ser determinado, os valores do hematócrito pré e pós transfusional podem ser medidos e a transfusão de eritrócitos não depende do transporte

linfático a partir da cavidade peritoneal fetal para entrar no espaço intravascular. O sangue pode ser transfundido intravascularmente por via fetoscópica ou através do ultrassom dentro do vaso do cordão, dentro de um vaso intra-hepático ou diretamente no coração fetal (BERKOWITZ *et al.*, 1987).

Um significativo aumento na pressão venosa umbilical ocorreu após transfusão intravascular. Isso pode ser causado por um enchimento agudo de vasos com uma capacitância limitada, com um grande volume de sangue. Esse aumento correlaciona-se com o aumento do hematócrito, um índice importante para avaliar o volume infundido, porque é transfundido sangue com um hematócrito elevado. Alternativamente, a vasoconstrição generalizada pode ter causado um aumento na pressão na veia umbilical, a qual é mediada por catecolaminas tanto em resposta à hipóxia quanto pela ativação de barorreceptores. O grande aumento na pressão na veia umbilical em idades gestacionais precoces pode refletir em um amadurecimento assincrônico do sistema nervoso simpático e parassimpático ou na redução na sensibilidade às catecolaminas que acontece com a gravidez. A não ocorrência de variação na pressão da veia umbilical nos fetos hipóxicos é coerente com o fato de já estarem na máxima vasoconstrição. Grandes aumentos na pressão na veia umbilical ocorrem, especialmente, com transfusões em idades gestacionais precoces e podem ser potencialmente perigosos. Por isso, sugere-se precaução na transfusão de grandes volumes em idade gestacional precoce e defende-se a combinação da transfusão intravascular e intraperitoneal para se alcançar um hematócrito elevado sem sobrecarga intravascular de volume (NICOLINI *et al.*, 1988).

A via intracardíaca pode ser usada para transfusão de sangue em fetos com eritroblastose fetal. As complicações mais comuns foram bradicardia e assistolia. O primeiro local para a cardiocentese foi a porção apical do ventrículo esquerdo. A razão era que esta via não colocaria em perigo as grandes artérias e que o sangue transfundido sairia imediatamente para a placenta para oxigenação (WESTGREN *et al.* 1988).

Antsaklis *et al.* (1992) encontraram 6,5 mortes fetais por 100 procedimentos. Por isso, a cardiocentese não é recomendada.

Schumacher; Moise Jr. (1996) descreveram mais de sete diferentes tipos de técnicas para transfusão fetal:

1. intraperitoneal;
2. intravascular por punção do cordão:
 - a- exangúneo transfusão,
 - b- transfusão simples direta;
3. intravascular por punção da veia intra-hepática:
 - a- transfusão simples direta;
4. intracardíaca por cardiocentese fetal:
 - a- transfusão simples direta;
5. vias combinadas:
 - a- exangúneo transfusão com subsequente transfusão intraperitoneal,
 - b- transfusão simples intravascular com subsequente transfusão intraperitoneal.

A combinação de ambos os procedimentos, transfusão intraperitoneal e intravascular, permite uma maior estabilidade do hematócrito e um maior intervalo entre as transfusões. Isso porque a absorção pela via intraperitoneal ocorre lentamente, funcionando como um reservatório entre as transfusões. A média diária do declínio no hematócrito fetal foi de 0,01%, comparada com 1,14% quando a transfusão intravascular fetal é realizada isoladamente (MOISE Jr. *et al.*, 1990).

Bowman; Manning (1983) mostraram a importância do diâmetro do cateter epidural para minimizar os riscos de trauma durante a transfusão. Estes autores recomendam remoção do final do cateter epidural para evitar que o orifício de saída seja pequeno suficiente para causar hemólise durante a injeção do sangue.

A punção inadvertida da artéria umbilical é um risco reconhecido de bradicardia fetal (WEINER, 1987).

De Crespigny *et al.* (1985), para evitar que movimentos súbitos do feto ocorressem durante o procedimento, desenvolveram uma técnica para paralisá-lo transitoriamente. Baseando-se no peso fetal estimado ultra-sonograficamente, injetavam-se 3mg/kg de *d*-tubocarina, intramuscular, na coxa do feto, 30 minutos antes do procedimento. A transfusão era realizada na porção intra-hepática da veia umbilical, por isso, o benefício com a ausência de movimentação fetal. A paciente percebia a movimentação fetal cerca de três a cinco horas após a administração da droga.

O objetivo de medicar a paciente antes de submetê-la ao procedimento invasivo é minimizar o incômodo, reduzir a atividade fetal e uterina, e prevenir infecção. O regime

padrão utilizado por vários anos, em pacientes sem contraindicação ao uso dos mesmos, consistia numa combinação de meperidina (50 a 100mg), proclorperazina (10mg), diazepam (5 a 10mg) e cefazolina (1g), ministrados intravenosamente aproximadamente 15 minutos antes do início do procedimento (BERKOWITZ *et al.*, 1987).

Quando a transfusão é realizada no vaso do cordão, a completa imobilização do feto raramente é necessária (BERKOWITZ *et al.*, 1987).

Em fetos anêmicos, a porção intra-hepática da veia umbilical oferece a vantagem de minimizar as conseqüências da perda sanguínea fetal. Embora sangramento intraperitoneal possa ocorrer (2,3%), a perda sanguínea originada da circulação fetal é reabsorvida em poucos dias (HARMAN *et al.*, 1983). Nicolini *et al.* (1990) consideraram a veia intra-hepática o local de eleição para punção em casos de hidropisia grave ou coagulopatias congênita, nas quais há o risco de sangramento prolongado após puncionar a inserção placentária do cordão.

2.5.2 O tratamento do feto hidrópico

Qualquer evidência ultra-sonográfica de hidropisia fetal é indicação formal de tratamento (CABRAL *et al.*, 1998).

Quando há hidropisia em fetos em risco de anemia, não é necessário realizar qualquer outro teste diagnóstico para indicação do tratamento (MARI, 2000).

Utilizando a transfusão intraperitoneal como única forma de tratamento, a sobrevivência dos fetos hidróticos era de 29%, entre 1978 a 1981 e, a partir da introdução da terapia intravascular, a sobrevivência desses fetos alcançou 83%. Isso porque o sangue não é bem absorvido a partir da cavidade peritoneal dos fetos hidróticos (BARSS *et al.*, 1986).

Weiner *et al.* (1991), inicialmente, trataram os fetos hidróticos igualmente aos não hidróticos, porém, dois fetos hidróticos foram a óbito pouco após a primeira transfusão (o primeiro por sobrecarga de volume e o segundo por acidemia). Desde então, os fetos hidróticos tiveram a anemia corrigida em duas etapas com intervalo de 24 a 48 horas. Alcançou-se um hematócrito de, aproximadamente, 25% na primeira etapa e a 45%-50% na segunda etapa. Se o pH na veia umbilical se tornasse inferior a 7,3, era infundido 1,0 ml de bicarbonato de sódio a 4,2% e o pH era determinado após cinco minutos.

Weiner *et al.* (1991) observaram que fetos com hidropisia têm a pressão na veia umbilical elevada e, inicialmente, assumiu-se ser esse fato secundário à obstrução do retorno venoso. Porém, como a pressão na veia umbilical torna-se normal 48 horas após a primeira transfusão, a hepatomegalia e a obstrução venosa não constituem a única explicação para a elevação. Em vez disso, sugere-se que a elevação na pressão venosa umbilical nos fetos hidróticos estaria associada a uma disfunção miocárdica, talvez como o resultado da hipóxia tissular associada com uma baixa capacidade de transporte de oxigênio. Assim, a transfusão poderia melhorar a função cardíaca pela eliminação da hipoxemia.

Van Kamp *et al.* (2005) realizaram um estudo retrospectivo tipo coorte em que dados foram coletados prospectivamente nas gestações comprometidas pela isoimunização que necessitavam de transfusão intra-uterina, no período de janeiro de 1988 a janeiro de 1999. Nesse estudo, foi mostrado que houve melhora na sobrevida dos fetos hidróticos (78%), não só após a transfusão intravascular, quando comparada à transfusão intraperitoneal, mas também dos fetos com anemia precoce, com uma taxa de sobrevida de 88% quando o tratamento intra-uterino foi iniciado no período de 20 a 28 semanas de gestação. Isso sugere que a transfusão intravascular é superior à técnica intraperitoneal, tanto em idade gestacional mais precoce quanto nos casos de hidropisia. Entretanto, a taxa de sobrevida em fetos hidróticos, quando a transfusão se iniciou muito precocemente (até 20 semanas), foi muito baixa (55%) e diferente dos fetos não hidróticos (100%). Isso poderia ser explicado pelo excesso de volume em fetos com um sistema cardiovascular desfavorável. Por outro lado, fetos hidróticos primeiramente tratados entre 28 e 32 semanas também tiveram uma baixa sobrevida, apesar da correção adequada da anemia. BERGER (1990) defendeu a hipótese de que danos no endotélio vascular por radicais livres relacionados à sobrecarga crônica de íons ferro levavam à irreversibilidade da hidropisia fetal nesses casos.

2.6 Prognóstico

O nível de comprometimento fetal é determinado pela capacidade hemolítica dos anticorpos presentes na circulação materna (FONSECA *et al.*, 1991).

Para cada cem pacientes isoimunizadas, nove fetos necessitam de transfusão (TRUSSELL, 1992).

A sensibilização materna por mais de um antígeno eritrocitário leva a um quadro mais grave (CABRAL, 2002).

A eritropoiese fetal parecia ser suprimida após seis semanas do início da terapia transfusional, baseando-se no declínio dos eritrócitos e reticulócitos na circulação. Porém, a hemólise rápida da célula progenitora do eritrócito, antes ou a partir da liberação pela medula, poderia justificar este declínio (WEINER *et al.*, 1991). Entretanto, o encontro de hipoplasia eritróide em aspirados da medula óssea de neonatos tratados contraria a última possibilidade como única justificativa (GILLER, 1990). Além disso, Weiner *et al.* (1991) observaram que a hiperbilirrubinemia neonatal estava diretamente relacionada com a contagem de reticulócitos ao nascimento e era mais grave quando somente uma transfusão pré-natal era realizada, demonstrando que a supressão da eritropoiese pelas transfusões intra-uterinas diminui o risco de hiperbilirrubinemia neonatal pelo conseqüente declínio na contagem de reticulócitos.

Weiner *et al.* (1991) mostraram que a transfusão intravascular simples foi bem tolerada pelos fetos, apesar do pH na veia umbilical declinar ($7,4 \pm 0,02$ para $7,35 \pm 0,03$, $p < 0,0001$) porque o sangue infundido era acidótico (pH, 6,9 – 7,0). Acidose grave, necessitando bicarbonato, foi vista somente em fetos com um hematócrito menor ou igual a 15%.

Embora a cordocentese permita a determinação direta da hemoglobina fetal, ela é associada à infecção, sangramento, bradicardia fetal, rotura prematura das membranas e a uma perda fetal por procedimento de 1% (DAFFOS *et al.*, 1985). Tanto para a cordocentese quanto para amniocentese não há dados relativos à frequência ideal de repetição dos procedimentos, podendo haver uma piora da isoimunização materna (BOWMAN, 1985).

2.7 Avaliação do volume de sangue necessário para a correção da anemia fetal

Bowman; Manning (1983) demonstraram que, em geral, o volume para transfusão fetal intraperitoneal era determinado pela fórmula: **Volume de sangue a ser transfundido (ml) = (IG em semanas – 20) X 10.**

Rodeck *et al.* (1984) determinaram a quantidade de sangue a ser transfundido, através da fetoscopia, considerando o volume sanguíneo fetoplacentário (V), o hematócrito pré-transfusional (Hct1), o hematócrito do sangue transfundido (Hct2) e o hematócrito desejado (Hct3), de acordo com a seguinte fórmula: **V(Hct3-Hct1)**

Hct2

Após transfundir cerca de dois terços do volume sanguíneo determinado, checava-se o hematócrito fetal e o volume restante era ajustado de forma a obter-se um hematócrito final dentro da variação normal: de 35% a 45%. A transfusão era realizada na artéria umbilical, por considerar que o sangue deveria ser levado à placenta para receber oxigenação adicional e se misturar antes de entrar na circulação fetal. Também pelo risco de trombose no vaso, considerava-se que seria mais séria a ocorrência na veia

umbilical, por ser uma, do que em uma das duas artérias. A frequência cardíaca fetal era monitorizada continuamente durante todo o procedimento e era ministrada ao feto atropina intravascular (dois a 6µg), caso ocorresse desaceleração da mesma.

Socol *et al.* (1987) mostraram que a transfusão intravascular fetal por meio da técnica percutânea poderia reduzir a mortalidade por procedimento, observada na transfusão intraperitoneal, além de ser tecnicamente mais fácil e menos traumática que a transfusão intra-hepática ou que a realizada por meio da fetoscopia. Foi identificada a inserção abdominal do cordão umbilical por ultrassonografia em tempo real e inserida uma agulha de 22 gauge na veia umbilical, preferencialmente. A veia umbilical foi preferencial devido ao diâmetro maior e à menor propensão ao vasoespasm. O volume a ser transfundido, objetivando um hematócrito final de 35% a 45%, foi calculado pela seguinte fórmula: $V_2 = [(Hct_3 - Hct_1) / Hct_2] \times PFE \times V_1$, em que V_1 é o volume fetoplacentário (150 ml/kg), V_2 é o volume a ser transfundido (em ml), PFE é o peso fetal estimado (em Kg), Hct_1 é o hematócrito inicial, Hct_2 é o hematócrito do sangue transfundido (cerca de 85%) e Hct_3 é o hematócrito esperado.

Berkowitz *et al.* (1987), após introduzir a agulha dentro do lúmen do vaso, retiravam uma amostra de 1,0 ml de sangue para análise do volume corpuscular médio (VCM) e para a determinação do hematócrito. Estimava-se, então, o volume de sangue a ser transfundido para a elevação do hematócrito a um valor próximo ao normal. Após serem transfundidos 75% do volume total estimado, novo hematócrito era obtido. Se o valor obtido fosse consistente com o cálculo estimado, a transfusão era completada e uma amostra final era obtida antes da agulha ser retirada. Se o hematócrito parcial obtido

fosse muito diferente do esperado, checava-se se a agulha estava bem posicionada dentro do vaso fetal. A posição incorreta da agulha determinava o reinício do processo. Entretanto, se a agulha estivesse na posição correta, realizava-se novo cálculo do volume sanguíneo. Quando o hematócrito final se encontrava dentro do valor desejado, a agulha era retirada sob visualização ultra-sonográfica e o local da punção era observado para verificar a presença de sangramento prolongado ou formação de hematoma. Quando o sangramento cessava, a frequência cardíaca fetal era observada e, se normal, a paciente era transferida para o pré-parto para observação clínica e monitorização fetal externa por uma noite.

Daffos *et al.* (1988) determinaram uma fórmula para cálculo do volume a ser transfundido. Inicialmente, era calculado o volume fetoplacentário. Este era determinado somando-se 1.046 ao peso fetal estimado ao ultra-som em gramas, multiplicado por 0,14. O volume a ser transfundido era determinado pela seguinte fórmula: $V_{\text{transfundido}} \text{ (ml)} = [V_{\text{fetoplacentário}} \text{ (ml)} \times (\text{Hct}_{\text{final}} - \text{Hct}_{\text{inicial}})] / \text{Hct}_{\text{transfundido}}$, em que V = volume e Hct = hematócrito.

Nicolini *et al.* (1989) calculavam a quantidade de sangue a ser transfundida intraperitonealmente a partir da medida do crescimento do hematócrito fetal durante a transfusão intravascular, para alcançar um hematócrito teórico de cerca de 60% e esse volume variava de 25 a 120ml. Inicialmente, através da cordocentese, analisava-se 2 ml de sangue fetal. Dependendo do valor do hematócrito fetal, transfundia-se de 14 a 90 ml de papa de hemácias com hematócrito de 65 a 79%, intravascularmente. A seguir,

analisava-se nova amostra de 2 ml de sangue fetal e verificava-se quanto deveria ser transfundido via intraperitonealmente.

Triginelli (2003), determinou uma fórmula para elevar em 1,0 g a hemoglobina a partir do peso fetal estimado. A fórmula é a seguinte: **Volume(ml) = 3,51 + 0,00737 X peso(g)**.

Weiner *et al.* (1991) identificavam a necessidade de transfusão de fetos de gestantes isoimunizadas exclusivamente por cordocentese e a transfusão era iniciada quando o hematócrito fetal era menor que 30%. Transfusões foram realizadas como uma simples infusão de eritrócitos, com um hematócrito de 70%, na veia umbilical. O objetivo final era alcançar um hematócrito entre 45% e 50%. Devido à duração do procedimento (20 a 30 minutos) e ao volume infundido (superior a 200 ml), cada feto recebia pancurônio 0,3 mg/kg do peso fetal estimado (EV) para prevenir a movimentação fetal e furosemida 3mg/kg do peso fetal estimado (EV) para maximizar a capacitância venosa antes da transfusão. O volume de sangue a ser infundido era individualizado para cada feto. Várias tentativas, por meio de fórmulas, foram realizadas para estimar o volume necessário, mas nenhuma obteve acurácia significativa. Em geral, alíquotas de 20 ml eram utilizadas em fetos com menos de 22 semanas, 30 ml para fetos com menos de 26 semanas, 40 ml para fetos com menos de 30 semanas e 50 ml para fetos com menos de 35 semanas. A transfusão consistia de duas alíquotas. Sabendo o quanto subira o hematócrito após a primeira alíquota, estimava-se o volume total necessário para alcançar-se o hematócrito desejado.

2.8 Métodos não-invasivos para detecção da anemia fetal

Lima (1986) mostrou que a cardiocografia teve um importante papel na condução das gestantes isoimunizadas. Nicolaidis *et al.* (1989b) demonstraram uma sensibilidade e especificidade, respectivamente, de 68% e 18%, para a predição da anemia fetal. Melo (2000) acompanhou 45 pacientes isoimunizadas e comparou os traçados cardiocográficos com a hemoglobina fetal obtida por cordocentese ou por punção direta do cordão umbilical ao nascimento. Utilizando como critério de anemia a concentração de hemoglobina menor que 10,0 g/dL, a cardiocografia mostrou sensibilidade de 100% e especificidade de 92,4%. O padrão sinusoidal associa-se à mortalidade perinatal em 50% a 75% (MODANLOU *et al.*, 1977).

Mari (2000) descreveu o uso da medida do pico de velocidade sistólica (PVS) na artéria cerebral média (ACM), nos fetos com risco de anemia, devido à isoimunização Rh, consistindo em uma medida não-invasiva de determinação do grau de anemia fetal (FIG. 4). Escolheu-se a artéria cerebral média pelo fato desta responder rapidamente à hipoxemia, por causa da forte dependência do tecido cerebral ao oxigênio. A sensibilidade da medida do PVS para predição da anemia moderada (concentração de hemoglobina menor que 0,65 múltiplos da mediana - MoM) e anemia grave, concentração de hemoglobina menor que 0,55 MoM, nos fetos sem hidropisia, foi de 100% (intervalo de confiança de 95%, 86-100), com 12% de falsos-positivos. Os valores preditivo positivo e negativo foram, respectivamente, 65% e 100%.

Numa gestação acometida pela primeira vez pela isoimunização Rh, medidas semanais do PVS da ACM eram iniciadas quando uma titulação crítica do coombs indireto era detectada (1:16); em gestações de pacientes previamente isoimunizadas, o PVS da ACM

era medido a partir de 18 semanas. Anemia era definida em função da idade gestacional, utilizando valores de referência pré-estabelecidos: na anemia leve, a concentração de hemoglobina variava de 0,84 a 0,65 MoM; na anemia moderada, a concentração de hemoglobina variava de 0,65 a 0,55 MoM e, na anemia grave, a concentração de hemoglobina era inferior a 0,55 MoM. Verificou-se que a hidropisia era rara em fetos com concentração de hemoglobina maior que 5g/dl, um valor correspondente a uma concentração de hemoglobina de 0,47 MoM com 18 semanas e 0,36 MoM com 37 semanas de gestação. As pacientes foram monitorizadas por meio da medida semanal do pico de velocidade sistólica (PVS) seriado da artéria cerebral média (ACM). Os valores Doppler do PVS-ACM eram expressos como múltiplos da mediana (MoM), usando limites previamente estabelecidos como referência e definidos como anormal se maiores que 1,50 MoM, porque todos os fetos com anemia moderada a grave tinham o valor do pico de velocidade sistólica acima de 1,50 MoM. Fetos com o PSV-ACM maior que 1,50 múltiplos da média (MoMs) eram submetidos a cordocentese com transfusão intravascular e intraperitoneal, se necessário (MARI, 2000).

O PVS-ACM obtido antes da primeira transfusão tem sido usado para estimar o valor real da hemoglobina fetal. A diferença entre a hemoglobina real e a prevista foi menor nos fetos com anemia moderada a grave comparando-se com os fetos com anemia leve. A explicação é que pequenos decréscimos na hemoglobina do feto alteram muito pouco a viscosidade sanguínea e o débito cardíaco. Esses mecanismos compensatórios operam mais para manter a oxigenação e o equilíbrio metabólico nos vários órgãos quando a anemia se agrava (SEGATA; MARI, 2004).

Pereira *et al.* (2003) sugerem que a condução pelo Doppler PVS-ACM pode ter uma acurácia preditiva maior comparada à condução convencional nos casos de anemia moderada-grave. A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e o risco-relativo foram todos maiores pelas medidas do Doppler PVS-ACM do que pelos meios convencionais, já que ocorreram menos resultados falso-positivos e falso-negativos.

Mari *et al.* (2005) avaliaram se a correlação entre o PVS-ACM e a concentração de hemoglobina fetal persistia após duas transfusões intra-uterinas consecutivas, devido à diferença entre a hemácia do adulto e a fetal. E, concluíram que a correlação entre a concentração de hemoglobina e o pico de velocidade sistólica na artéria cerebral média persiste após duas transfusões intra-uterinas consecutivas de hemácias de adulto. Com essa conclusão, nos fetos transfundidos previamente por duas vezes, foi padronizado que, no dia da terceira transfusão, se o valor do PVS-ACM permanecesse abaixo de 1,5 MoM, nova medida do PVS-ACM era realizada em três dias e, se o valor fosse maior que 1,5 MoM, a transfusão era realizada. Com isso, evitaram um ou dois procedimentos invasivos por paciente.

A correção da anemia fetal com a transfusão intrauterina decresce significativamente e normaliza o valor do PVS-ACM devido ao aumento da viscosidade sanguínea e da concentração de oxigênio no sangue fetal (SEGATA; MARI, 2004).

Cabral *et al.* (2005) avaliaram o índice cárdio-femoral como um parâmetro indireto para avaliação da anemia fetal. O índice cárdio-femoral foi calculado pela razão entre as

medidas do diâmetro biventricular externo (DBVE) e o comprimento do fêmur. Para medida do DBVE, foi obtida a imagem ecográfica de quatro câmaras do coração fetal em tempo real e o cursor do modo M posicionado perpendicularmente ao septo interventricular nos planos das valvas atrioventriculares. A partir daí congelava-se a imagem na diástole cardíaca e media-se a distância entre os epicárdios dos ventrículos direito e esquerdo. A medida do comprimento do fêmur foi feita ao longo da diáfise, excluindo a epífise distal. Nesse estudo, observou-se uma correlação inversa significativa entre o índice cárdio-femoral e a hemoglobina fetal ($p < 0,0001$ – FIG. 5). O achado mais relevante foi sua aplicabilidade clínica, pois ele mostrou que é possível, com o uso de medidas ecográficas, a identificação dos fetos com indicação de

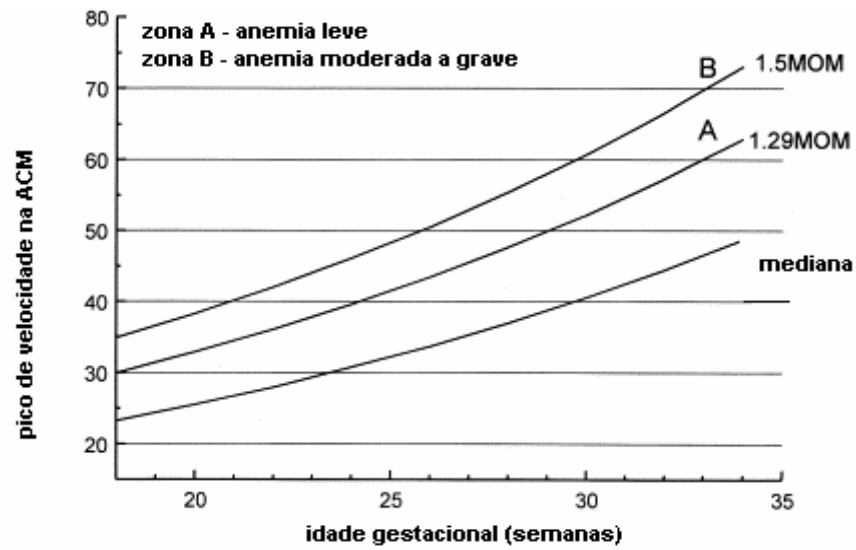


FIGURA 4 - Dopplervelocimetria da artéria cerebral média (ACM) baseado na idade gestacional em pacientes com isoimunização pelo fator Rh. MoM = múltiplos da mediana. (MARI, *The New England Journal of Medicine* 2000, v. 342, n. 1, p. 13)

procedimento invasivo propedêutico e terapêutico da isoimunização materna pelo fator Rh. Quando o valor do índice cárdio-femoral foi igual ou superior a 0,6 (exame alterado), foram observados bons resultados na sensibilidade (80,9%), especificidade (83,1%), valor preditivo positivo (73,1%) e valor preditivo negativo (88,5%) para a detecção de fetos com hemoglobina menor que 10 g/dL, nível ideal para realização do tratamento intra-uterino. Para os autores, esse índice poderá ter grande utilidade para diagnóstico da anemia fetal, isoladamente ou em associação com outros métodos não invasivos, com a grande vantagem de ser metodologia simples e de custo acessível.

Craparo *et al.* (2005), utilizaram somente a ultra-sonografia para indicar a transfusão intra-uterina. Os fetos não-hidrópicos, submetidos a exames ultra-sonográficos semanais, tinham a primeira transfusão indicada somente após a detecção de ascite. Assim, o procedimento invasivo era indicado somente nos fetos com necessidade de tratamento. Esses fetos tiveram uma sobrevida de 87%, sugerindo-se não haver um aumento na mortalidade perinatal, enquanto a exposição fetal aos riscos por procedimento invasivo foi limitada.

Os avanços nas técnicas diagnósticas para a avaliação das pacientes isoimunizadas continuarão, segundo Moise Jr. (2005). Métodos não invasivos para a determinação do tipo sanguíneo fetal por meio do uso de DNA fetal presente no plasma materno em conjunção com o Doppler da artéria cerebral média para a detecção da anemia fetal tornarão a amniocentese obsoleta futuramente. Porém, enquanto a manipulação seletiva do sistema imunológico não acontece, a transfusão intra-uterina continuará sendo a

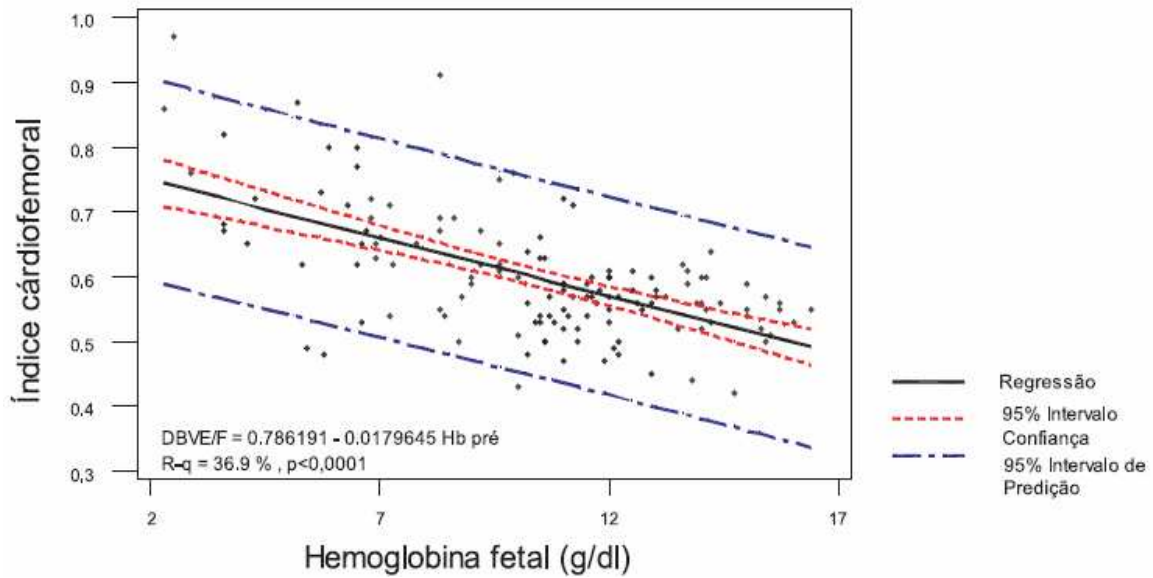


FIGURA 5 – Índice cárdio-femoral para avaliação da anemia de fetos em gestantes isoimunizadas. Reta de regressão da correlação entre o índice cárdio-femoral e a hemoglobina fetal (g/dl). DBVE = diâmetro biventricular externo/ comprimento do fêmur. (CABRAL *et al.* Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(8): 452).

principal forma de tratamento da anemia fetal nas gestantes isoimunizadas (MOISE Jr., 2005).

3 OBJETIVO

- 1- Verificar se há possibilidade de calcular o volume sanguíneo que permita a correção da anemia fetal (Hb-pós = 14,0g%) baseando-se nos seguintes parâmetros fetais: idade gestacional e hemoglobina pré-transfusional.

- 2- Verificar se o volume de sangue necessário para elevar a hemoglobina do feto em 1,0g% difere significativamente quando os fetos estão agrupados no segundo ou no terceiro trimestre de gestação.

4 PACIENTES E MÉTODO

4.1 Pacientes

Foram selecionadas pacientes do pré-natal do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (CEMEFE), no período de fevereiro de 2001 a dezembro de 2004, cujos fetos eram comprometidos pela anemia secundária à isoimunização aterna. Realizou-se um total de 116 cordocenteses em 48 fetos decorrentes de gestação única (ANEXO 3).

As transfusões foram realizadas de acordo com o protocolo do Serviço (ANEXO 2). As pacientes foram informadas quanto ao objetivo, aos riscos e à necessidade do tratamento intra-uterino (ANEXO 1).

A idade materna variou entre 19 e 41 anos (média e mediana de 28 anos).

A causa da isoimunização foi unicamente o antígeno D em 64,5% dos casos, em 18,7% dos casos essa foi causada pelos antígenos D e C e em 16,7% dos casos foi causada pela associação dos antígenos D, C, c, Lea, Kell, Fya, dentre outros. Duas pacientes não realizaram o painel de hemácias (TAB. 4.1)

TABELA 4.1
Anticorpos eritrocitários em 46 pacientes isoimunizadas

Especificidade do aloanticorpo	n
D	31
D/C	9
D/c	1
D/c/E	1
D/kell	1
D/Lea/kell	1
D/C/Fya	1
AntiC/Fya/M/S/Skb/Kell	1

Onze pacientes foram sensibilizadas por dois antígenos. Quatro foram sensibilizadas por três ou mais antígenos.

A idade gestacional no momento da cordocentese variou entre 22 e 35 semanas (média 28,5 semanas e mediana de 29 semanas). A média de procedimentos por feto foi de 2,12.

O valor da hemoglobina pré-transfusional variou entre 2,3 e 15,7 g%. Cabral *et al.* (1998) consideram anemia fetal valores de hemoglobina menores que 10g%. Assim sendo, a prevalência de anemia fetal foi de 52%.

4.1.1 Critérios de inclusão

- Idade gestacional, corrigida por exame ecográfico de 1º trimestre, maior que 20 e menor que 35 semanas.
- Consentimento pós-informado.
- Isoimunização materna por antígenos eritrocitários.
- Indicação de cordocentese (CI>1:8 e ou passado obstétrico desfavorável).
- VCM>108 fl, indicando que a amostra colhida foi de sangue fetal (CABRAL, 2002).

4.1.2 Critérios de exclusão

- Intercorrências clínico-obstétricas (exceto a própria isoimunização).
- Malformação fetal.

- Suspeita de erro na dosagem das hemoglobinas pré e pós*.

* Foram excluídos os casos em que a diferença entre a hemoglobina dosada pelo Hemocue e a obtida por meio da análise laboratorial foi superior a 20%. Também foram excluídos os casos em que a diferença entre hemoglobina pré e pós transfusional foi menor que 1,0 g%.

Cada cordocentese que resultou em transfusão intra-uterina foi considerada um caso e os dados avaliados em cada caso foram: a idade gestacional, a hemoglobina pré-transfusional, a hemoglobina pós-transfusional, a presença ou a ausência de hidropisia e o volume de sangue transfundido.

Os valores de hemoglobina pré e pós-transfusional obtidos por meio da análise pelo Hemocue foram comparados com os valores determinados em avaliação das amostras no laboratório central do HC-UFMG.

Dos 116 casos foram excluídos 16, sendo assim, 100 casos foram analisados.

Este estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFMG nº Ex. 01a/05 (ETIC 233/02).

4.2 Método

O estudo foi realizado em duas etapas. Na primeira, o grupo de estudo, pacientes submetidas à cordocentese devido ao comprometimento fetal pela isoimunização Rh,

que totalizou 100 casos após exclusão de 16 casos nos quais houve suspeita de erro na dosagem de hemoglobina pelo Hemocue, foi novamente analisado através da verificação dos valores da concentração da hemoglobina pré-transfusional. Sendo o objetivo dessa etapa a obtenção de uma fórmula matemática para se prever o volume sanguíneo necessário para alcançar uma hemoglobina final de 14,0g%, os casos onde a concentração da hemoglobina pré-transfusional foi maior ou igual a 14,0g% foram excluídos. Assim, foram excluídos mais 11 casos, totalizando 89 casos.

A concentração final da hemoglobina de 14,0% - percentil 95-97 da curva de normalidade para concentração de hemoglobina fetal, (MARI, 2000) - foi determinada pela incapacidade de se prever a intensidade do processo hemolítico entre as transfusões, buscando-se, dessa forma, assegurar uma reserva fetal nesse período.

Para determinação dessa fórmula matemática para correção da anemia fetal, as seguintes variáveis foram analisadas: hemoglobina pré-transfusional, idade gestacional e o aumento na concentração da hemoglobina após a transfusão (Δ Hb).

Na segunda etapa do estudo, o aumento na hemoglobina determinado pela diferença entre a hemoglobina pós-transfusional e a hemoglobina pré-transfusional (Δ Hb) foi utilizado para o cálculo do volume necessário para elevar a hemoglobina em 1,0g%. Para essa análise foram estudados os 100 casos do banco de dados. Não foram excluídos os casos com hemoglobina inicial acima de 14,0g%.

Os 100 casos analisados nessa etapa do estudo foram divididos em dois grupos de acordo com o trimestre da gestação. Com o objetivo de avaliar se há diferença entre a necessidade dos fetos no segundo trimestre em relação aos fetos no terceiro trimestre, quanto ao volume de sangue necessário para correção da sua anemia, através de transfusão intravascular, os grupos foram divididos da seguinte forma:

- GRUPO 1: idade gestacional menor ou igual a 28 semanas;
- GRUPO 2: idade gestacional maior que 28 semanas.

Após a divisão, para obter-se o volume necessário para aumentar a hemoglobina do feto em 1,0g%, foram analisados, em cada grupo:

- a diferença entre a hemoglobina pós e a pré-transfusional (Δ Hb);
- o volume de sangue transfundido em cada procedimento;
- a presença de hidropisia como determinante de uma necessidade de volume significativamente diferente em relação à ausência de hidropisia (ANEXO 5);

4.2.1 Dosagem da concentração da hemoglobina fetal e transfusão sanguínea através da cordocentese:

- 1.1) Paciente em decúbito dorsal.
- 1.2) Avaliação da estática fetal, localização placentária e determinação do vaso umbilical a ser puncionado com sonda convexa ultra-sonográfica (3,5 MHz) pelo aparelho *Siemens-Sonoline Prima*.
- 1.3) Anti-sepsia do abdome materno com solução de povidona-iodo e anestesia local da parede abdominal materna com lidocaína 1% sem vasoconstritor (Laboratório Astra®).

- 1.4) Realizou-se a cordocentese com agulha longa calibre 22, sob visão ecográfica. Puncionou-se a veia umbilical.
- 1.5) Para certificar-se sobre o posicionamento correto da agulha no interior do vaso, observou-se o aparecimento de fluxo retrógrado de sangue pelo canhão da agulha após a retirada do mandril ou através da injeção de solução salina pela agulha e observação do turbilhonamento do fluxo dentro do vaso.
- 1.6) Obteve-se a amostra de 1,0 ml de sangue fetal. Colocou-se metade da amostra em uma microcuvita para análise no *HEMOCUE*®. A outra metade da amostra foi enviada ao Laboratório Central do HC/UFMG para confirmação da concentração da hemoglobina dosada no *HEMOCUE*® e avaliação do volume corpuscular médio (VCM).
- 1.7) Injetado sangue do grupo O, Rh-negativo, filtrado e cruzado para compatibilidade de grupos sanguíneos menores, com hematócrito em torno de 85%.
- 1.8) O sangue foi injetado na quantidade de 10,0ml, a cada três minutos.
- 1.9) Retirada de 0,5ml de sangue para a determinação da hemoglobina intermediária ou final, utilizando-se do aparelho *HEMOCUE*®.
- 1.10) Retirada da agulha e avaliação da frequência cardíaca fetal.

O sistema *HEMOCUE*® (*B-Hemoglobin Photometer HEMOCUE AB; ANGELHOLM SWEDEN*) foi usado para a rápida determinação quantitativa da hemoglobina no sangue por meio de fotômetro especialmente projetado para essa finalidade.

A cuvita é feita de plástico de poliestireno, com um corpo do tamanho de uma cavidade que suporta 0,1 ml (aproximadamente). A distância entre as paredes paralelas da abertura ótica é de 0,130 nm e assim, permite a determinação fotométrica da hemoglobina em sangue não diluído.

O princípio ativo da reação da cuvita é a azidameta hemoglobina modificada. As membranas dos eritrócitos são desintegradas pelo desoxicolato de sódio: liberando a hemoglobina, o nitrito de sódio converte o ferro da hemoglobina do estado ferroso para o férrico para formar a meta-hemoglobina que, então, combina com a azida para formar a azidameta hemoglobina. A absorção é medida em dois comprimentos de onda (570 a 800 nm) para compensar qualquer tipo de turbidez.

Os reagentes utilizados foram: 40% de desoxicolato de sódio, 18% de azida de sódio, 20% de nitrito de sódio e 22% de componentes não reativos.

A técnica é baseada em uma cuvita de medição ótica de pequeno volume e curto trajeto de luz. A cavidade da cuvita contém reagentes depositados e a amostra de sangue fetal é puxada para a cavidade pela força capilar, misturando-se com os reagentes. A cuvita é colocada no fotômetro.

A análise hematimétrica do sangue é considerada a mais fidedigna para o diagnóstico de anemia fetal. Definiu-se a anemia fetal quando a hemoglobina foi menor que 10 g/dL (CABRAL *et al.*, 1998).

Não foi realizada sedação materna ou fetal e não foram administrados uterolíticos e ou antibióticos.

4.2.2 Método estatístico

Empregou-se o programa MINITAB Inc®, versão 11.12/1996, para a criação do banco de dados (ANEXO 3) e análise estatística.

Na primeira etapa, para obter-se uma fórmula matemática de predição do volume a ser transfundido para correção da anemia fetal objetivando uma hemoglobina final de 14,0g%, realizou-se uma análise multivariada envolvendo os seguintes parâmetros: idade gestacional e hemoglobina pré-transfusional. Empregou-se o programa MINITAB Inc®, versão 1997 e considerou-se significativo um $p < 0,05$.

Na segunda etapa, para obter-se um volume para aumentar em 1,0g% a hemoglobina do feto no segundo e no terceiro trimestre e verificar se há diferença significativa entre esses volumes, considerando que os dois grupos possuem a mesma variabilidade, utilizou-se o teste t para testar a igualdade das médias das variáveis estudadas (teste-t de médias de *Student*). Para utilizar esse teste, as respostas a serem obtidas seriam variáveis quantitativas com distribuição gaussiana. O nível de significância para o teste foi de $p < 0,05$.

Após a obtenção do volume necessário para elevar em 1,0g% a hemoglobina do feto em cada grupo, compararam-se as seguintes variáveis nos dois grupos:

- valor da hemoglobina pré-transfusional;

- média de volume de sangue transfundido;
- volume necessário para elevar 1,0g na hemoglobina final;

A partir dos resultados obtidos testou-se, dentro de cada grupo, se o volume de sangue necessário para elevar 1,0g% na hemoglobina variou com o valor da hemoglobina pré-transfusional (estado anêmico fetal) e a idade gestacional. Para isso, utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson.

Interpretação do coeficiente de correlação de Pearson (ρ ou r)

O valor de r está sempre entre -1 e +1, com $r = 0$ correspondendo à não associação.

Valores de r negativos indicam uma associação negativa e valores de r positivos indicam uma associação positiva.

Utilizou-se o termo **correlação positiva** quando $r > 0$ e, nesse caso, à medida que x cresce também cresce y , e **correlação negativa** quando $r < 0$ e, nesse caso, à medida que x cresce, decresce y (em média).

Quanto maior o valor de r (positivo ou negativo), mais forte a associação. No extremo, se $r = 1$ ou $r = -1$, então, todos os pontos no gráfico de dispersão caem exatamente numa linha reta. No outro extremo, se $r = 0$, não existe nenhuma associação *linear*.

O seguinte quadro fornece um guia de como se pode descrever uma correlação em palavras, dado o valor numérico. É claro que as interpretações dependem de cada contexto em particular.

Valor de ρ (+ ou -)	Interpretação
0,00 a 0,19	Uma correlação bem fraca
0,20 a 0,39	Uma correlação fraca
0,40 a 0,69	Uma correlação moderada
0,70 a 0,89	Uma correlação forte
0,90 a 1,00	Uma correlação muito forte

* Note que correlações não dependem da escala de valores de x ou y.

5 RESULTADOS

ETAPA 1 – Obtenção de uma fórmula matemática para correção da hemoglobina do feto baseando-se no grau de anemia fetal e na idade gestacional

Correlacionando-se o grau de anemia fetal nos 89 casos analisados com o volume necessário para corrigi-la (Hb-pós = 14,0g%), verifica-se que 36,2% desse volume é determinado pelo valor inicial da hemoglobina (GRÁF. 1).

Obteve-se a seguinte equação através da análise de regressão:

$$\text{Vol}/14\text{g} = 183,651 - 12,9200 \text{ Hb-Pré TIU}$$

$$R^2 = 36,2\%$$

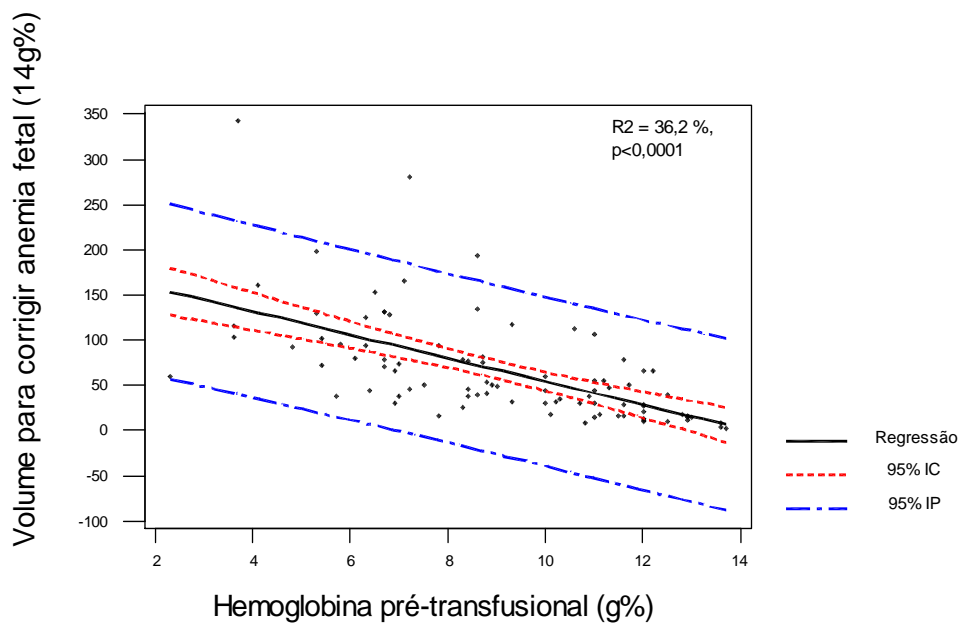


GRÁFICO 1 – Correlação entre o valor da hemoglobina pré-transfusional (g%) e o volume de sangue necessário para corrigir a anemia fetal (ml).

A análise do GRÁF. 2 mostra uma correlação direta entre a idade gestacional no momento da transfusão e o volume necessário para correção da anemia fetal (Hb-pós = 14,0g%). Evidencia-se, entretanto, que a idade gestacional determina somente 6,6% desse volume.

Obteve-se a seguinte equação através da análise de regressão:

$$\text{Vol}/14\text{g} = -79,0967 + 5,10200 \text{ IG}$$

$$R^2 = 6,6\%$$

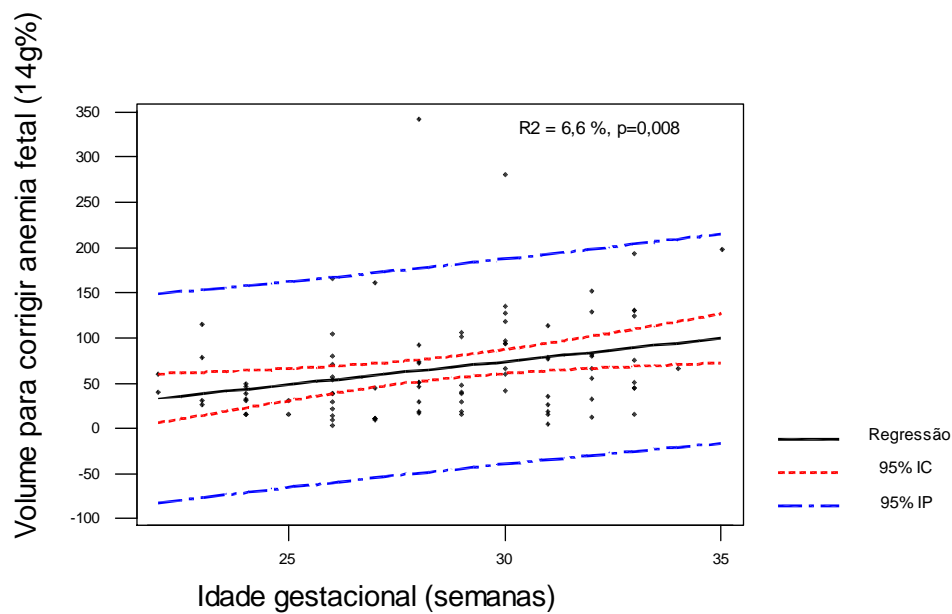


GRÁFICO 2 – Correlação entre a idade gestacional (semanas) e o volume de sangue necessário para corrigir a anemia fetal (ml).

Considerando-se a associação direta entre o valor da hemoglobina pré-transfusional e a idade gestacional com o volume necessário para corrigir a anemia fetal, calculou-se, por meio de uma análise de regressão, a seguinte fórmula para o volume de sangue a ser transfundido em um feto. A fórmula é:

$$\text{TIV ideal} = 18,2 - 13,4 \text{ Hb-pré TIU} + 5,97 \text{ IG}$$

$$\begin{aligned} *R^2 &= 46,2\% \\ p &= 0,000 \end{aligned}$$

Em que TIV ideal = volume (ml) necessário para a obtenção de uma concentração de hemoglobina do feto de 14,0g%, Hb-pré TIU = concentração de hemoglobina pré-transfusional em g%, IG = idade gestacional calculada por meio do primeiro exame ultra-sonográfico e 18,2, 13,4 e 5,97 são constantes.

*R² evidencia que 46,2% do volume necessário para corrigir a hemoglobina do feto é dependente do grau de anemia fetal (Hb-pré) e da idade gestacional.

ETAPA 2 - Determinação do volume de sangue necessário para elevar a hemoglobina do feto em 1,0g% nos fetos do segundo e terceiro trimestres de gestação.

Inicialmente, avaliou-se o valor médio da hemoglobina pré-transfusional nos fetos com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas e nos fetos com idade gestacional maior que 28 semanas. Compararam-se os dois grupos em relação ao valor médio da hemoglobina pré-transfusional obtida em cada grupo e verificou-se que não houve

diferença estatisticamente significativa ($p= 0,354$). Ou seja, o nível médio da anemia fetal obtido imediatamente antes da transfusão não variou em relação aos dois grupos (TAB. 5.1).

TABELA 5.1
Valor médio da hemoglobina pré-transfusional (g/dl) nos grupos de estudo

Grupo	Nº de casos	Média da Hb-pré (g/dl)	Desvio-padrão
IG ≤ 28semanas	48	9,40	0,49
IG > 28semanas	52	9,99	0,41

Hb-pré: hemoglobina pré-transfusional $p= 0,354$

A seguir, analisou-se, dentro de cada grupo, o volume médio de sangue transfundido por cordocentese e verificou-se que também não houve diferença estatisticamente significativa comparando-se o volume médio por transfusão nos fetos com 28 semanas ou menos em relação aos com mais de 28 semanas de idade gestacional ($p=0,097$), de acordo com a TAB. 5.2.

TABELA 5.2
Volume médio de papa de hemácias transfundido por procedimento nos grupos de estudo

Grupo	Nº de casos	Média do vol. transfundido(ml)	Desvio padrão
IG ≤ 28semanas	48	43,2	14,4
IG > 28semanas	52	48,8	18,6

$p= 0,097$

Considerando a homogeneidade dos grupos em relação ao valor médio da hemoglobina pré-transfusional e ao volume médio de sangue transfundido, calculou-se o volume de sangue necessário para elevar 1,0g% em cada grupo. Após obter-se esse valor, verificou-se se havia diferença entre os dois grupos. Os dados da TAB. 5.3 mostram que houve uma diferença significativa ($p=0,000$) ao comparar o volume médio de papa de hemácias necessário para elevar a hemoglobina do feto em 1,0 g% em cada grupo analisado.

Pelos dados da TAB. 5.3 e pelo GRÁF.3, verifica-se que os fetos com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas necessitam de um volume de sangue menor (10,81ml de papa de hemácias) que os fetos maiores que 28 semanas que necessitam de um volume maior (16,77 ml de papa de hemácias) para elevar em 1,0g% a hemoglobina ($p=0,000$) visando a correção da anemia fetal.

TABELA 5.3

Volume médio de papa de hemácias necessário para elevar em 1,0g% a hemoglobina do feto nos dois grupos

Grupo	Nº de casos	VHE(ml)	Desvio padrão
IG ≤ 28semanas	48	10,81	0,89
IG > 28semanas	52	16,77	1,3

$p= 0,000$

O *boxplot* do volume médio necessário para elevar 1,0%g de hemoglobina em relação ao valor pré-transfusional nos fetos do segundo trimestre (≤ 28 semanas) e nos fetos do terceiro trimestre (> 28 semanas) encontra-se no GRÁF.3.

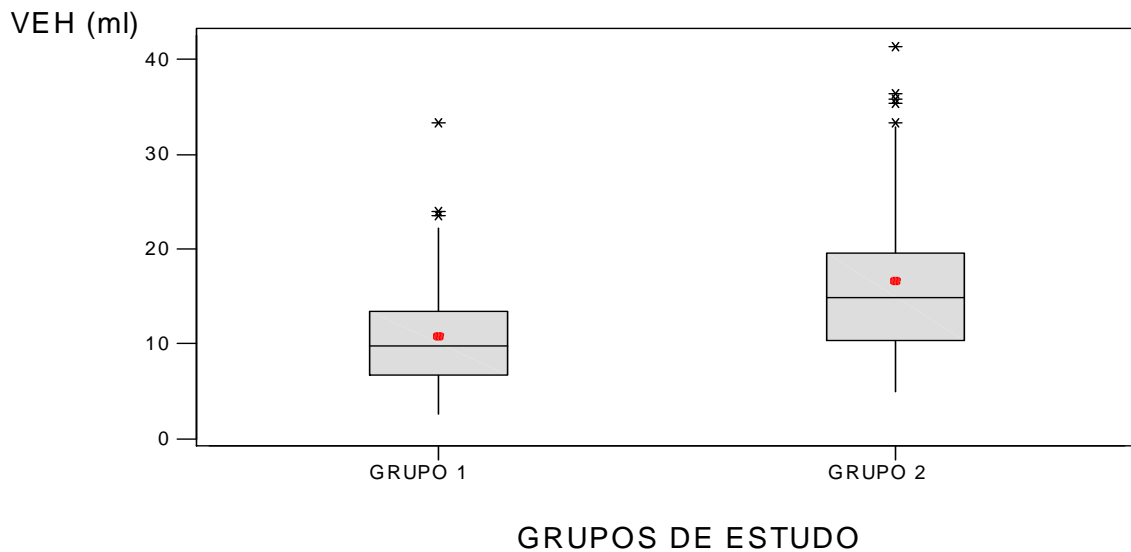


GRÁFICO 3 - Boxplot do volume médio de papa de hemácias (ml) necessário para elevar em 1,0%g a hemoglobina do feto nos grupos de estudo

- volume médio para elevar 1,0g% de hemoglobina
- * pontos externos e soltos

Analisando-se cada grupo separadamente, verifica-se que tanto no grupo 1 (IG \leq 28 semanas) quanto no grupo 2 (IG $>$ 28 semanas), o volume necessário para elevar a concentração de hemoglobina em 1,0g% (vol. 1g) em relação ao valor pré-transfusional (Hb pré) não sofreu influência do grau de anemia ou da idade gestacional. Ou seja, fetos que possuem idade gestacional de 28 semanas ou menos têm a mesma necessidade de volume de papa de hemácias para elevar a concentração de hemoglobina em 1g,

independentemente de estarem no início, no meio ou no final do segundo trimestre, ou do grau de anemia fetal variar. Da mesma forma, isso se aplica aos fetos com mais de 28 semanas, ou seja, no terceiro trimestre de gestação.

Grupo 1 (≤ 28 semanas) - Correlação de Pearson

Vol. 1g X Hb pré: 0,103 (MUITO FRACA)

Vol. 1g X IG: 0,223 (FRACA)

Grupo 2 (>28 semanas) - Correlação de Pearson

Vol. 1g X Hb pré: 0,000 (MUITO FRACA)

Vol. 1g X IG: 0,098 (MUITO FRACA)

6 COMENTÁRIOS

Até meio século atrás, os efeitos fetais da isoimunização materna por antígenos eritrocitários eram indetectáveis, até se evidenciar um recém-nascido acometido. Uma mulher, previamente imunizada por antígenos do grupo Rh, tinha uma chance de 50% de perder o filho, 25% durante a gravidez e 25% no período neonatal. Ao longo dos últimos 50 anos, os avanços na propedêutica e na terapêutica, durante o período fetal, acrescentaram conhecimentos acerca da fisiopatologia, do diagnóstico, do tratamento e da prevenção dessa doença. Também, a cada ano, os cuidados com recém-nascidos prematuros foram melhorando.

O desenvolvimento da imunoprofilaxia anti Rh pós-parto e a profilaxia anteparto foram os principais responsáveis pela redução significativa dos casos de anemia fetal devido à isoimunização Rh. A profilaxia com a imunoglobulina anti-Rh diminuiu a incidência da isoimunização Rh de 45 por 10.000 nascimentos (nascidos vivos ou natimortos) para 10,2 por 10.000 nascimentos (SEGATA; MARI, 2004).

Bowman, 1985 recomenda o uso da imunoglobulina anti-Rh em pacientes Rh-negativo não sensibilizadas, a menos que o pai seja Rh negativo, nos casos abaixo:

- até 72h após o parto, se o recém-nascido for Rh-positivo, devendo ser ministrada a dose de 300µg; entretanto, caso não seja dada esta dose no período ideal, ela deverá ser dada até quatro semanas após o parto;
- aborto espontâneo ou provocado, na dose de 50µg, caso seja de primeiro trimestre;

- nas pacientes submetidas a procedimentos invasivos, devendo ser ministrada a dose de 300 μ g, sendo repetida se houver novo procedimento após seis semanas ou se o parto não ocorrer até cerca de 12 semanas;
- em idade gestacional de 28 semanas, devendo ser repetida caso o parto ocorra após 12 semanas;
- quando se realizar o teste de Kleihäuer-Betke, devendo ser ministrada uma dose de 300 μ g a cada 25 ml de sangue fetal na circulação materna, a menos que o recém-nascido seja Rh-negativo. Quatro ampolas (1200 μ g) deverão ser dadas a cada 12 horas, via intramuscular, até completar a dose necessária;

Para a mãe Rh-negativo Du-positivo de um recém-nascido Rh-positivo, não é recomendado o uso da imunoglobulina porque as pacientes Rh-negativo Du-positivo são, geneticamente, Rh-positivo. As pacientes que tiverem coombs indireto positivo não deverão receber a imunoglobulina. Caso sejam detectados anticorpos anti-Rh pelo método AutoAnalyser somente, estas deverão receber a imunoglobulina (BOWMAN, 1985).

O advento do ultra-som permitiu facilitar o diagnóstico e refinar os procedimentos de transfusão fetal. Hoje, avanços nos métodos propedêuticos como o Doppler e a biologia molecular permitiram a limitação do uso dos métodos invasivos, como a amniocentese e a cordocentese, aos casos com indicação precisa.

Na revisão da literatura, encontramos vários estudos nos quais o volume sanguíneo para a correção da anemia fetal foi calculado a partir de fórmulas matemáticas ou através de

projeções baseadas em dados como hematócrito inicial ou até mesmo de forma empírica. As vias de administração também mudaram ao longo dos anos. Em todos esses estudos, o volume preestabelecido consistia em um valor aproximado e, verificava-se, através de dosagens do hematócrito ou da hemoglobina durante ou no final do procedimento, se havia necessidade de ajustes nesse volume. Ou seja, o cálculo preestabelecido funcionava direcionando a conduta (TAB. 6.1).

Objetivando obter uma fórmula matemática a fim de determinar o volume de papa de hemácias necessário para a correção da anemia em fetos comprometidos pela isoimunização Rh, traçamos a metodologia deste estudo. No entanto, ao aplicarmos a fórmula obtida, verificamos que, dependendo do valor da hemoglobina inicial, o volume calculado era impossível de ser ministrado em um único momento, mesmo apesar da capacidade de adaptação fetal. O feto é capaz de regular e restaurar a volemia muito mais rápido, se compararmos com um adulto, devido às altas taxas de difusão entre seus compartimentos. O volume sanguíneo no feto é estimado em cerca de 10%-12% do peso corporal, enquanto no adulto esse valor é de cerca de 7%-8%. A principal razão dessa diferença é o grande volume de sangue contido na placenta; um volume que reduz à medida que a gestação progride (KISERUD, 2005). A fórmula, também, não previa volumes intermediários para se corrigir parcialmente a anemia do feto. Além disso, como o grau de anemia fetal varia de acordo com a velocidade da hemólise, não seria possível planejar transfusões sucessivas baseando-se em um único cálculo.

TABELA 6.1

Fórmulas de predição do volume a ser transfundido para tratamento da anemia fetal

AUTORES/ ANO/ VIA	FÓRMULA PARA TRANSFUSÃO (ml)
BOWMAN & MANNING (1983) (intraperitoneal)	$V=(IG \text{ em semanas} - 20) \times 10$
RODECK (1984) (arterial – artéria umbilical)	$V=V1(Hct3-Hct1)/Hct2$
SOCOL (1987) (venosa – veia umbilical)	$V2= [(Hct3-Hct1)/Hct2] \times PFE \times V1$
DAFFOS (1988) (venosa – veia umbilical)	$V = [V1 \times (Hct_{final} - Hct_{inicial})] / Hct_{transfundido},$
TRIGINELLI (2002) (venosa – veia umbilical)	$V (1,0g \text{ Hb}) = 3,51 + 0,000737 \times \text{peso(g)}$

IG: idade gestacional

V: volume, V1: volume fetoplacentário

Hct1: hematócrito inicial, Hct2: hematócrito do sangue transfundido e Hct3: hematócrito esperado.

Tornou-se necessário determinar um meio de prevermos um aumento parcial da hemoglobina. Através do estudo das mudanças na hemodinâmica fetal, observamos eventos significativos para o desenvolvimento da segunda etapa deste trabalho.

À medida que a gestação progride, ocorrem mudanças na circulação fetal (TAB. 6.2). O débito cardíaco combinado fetal é calculado em 210ml/min na metade da gravidez, 960ml/min com 30 semanas e 1900ml/min com 38 semanas (RANASEN *et al.*, 1996). A pressão arterial sistólica aumenta de 15-20mmHg com 16 semanas para 30-40mmHg, com 28 semanas de gestação. A pressão arterial diastólica aumenta de um valor \leq 5mmHg com 16-18 semanas para 5-15mmHg com 19-26 semanas (JOHNSON *et al.*, 2000). A pressão venosa umbilical aumenta de 4,5mmHg com 18 semanas para 6mmHg ao termo (VILLE *et al.*, 1994).

Com 10 semanas de gravidez, a concentração média da hemoglobina é de 9mg/dl. Por volta de 22 a 24 semanas, esse valor alcança 14-15gm/dl e, na metade e no final do terceiro trimestre, os níveis no cordão umbilical alcançam um valor aproximadamente comparável com aqueles dos recém-nascidos a termo, cerca de 16,6g/dl. A concentração de hemoglobina no cordão não varia muito no último trimestre da gravidez, entretanto, antes disso, há um crescimento gradual nessa concentração (WALKER; TURNBULL, 1953).

TABELA 6.2

Débito cardíaco combinado e distribuição no feto durante a segunda metade da gestação, de acordo com Ranasen *et al.*

	% do débito cardíaco combinado de acordo com a idade gestacional		
	20 semanas	30 semanas	38 semanas
Débito cardíaco combinado	210 (ml/min)	960 ml/min	1900ml/min
Ventrículo esquerdo	47	43	40
Ventrículo direito	53	57	60
Forame oval	34	18	19
Pulmões	13	25	21
Ducto arterial	40	32	39

Os três shunts (ducto venoso, ducto arterial e forame oval) são vias distribuidoras essenciais que fazem da circulação fetal um sistema flexível e adaptável à vida intra-uterina. Enquanto 30% do sangue da veia umbilical são conduzidos através do ducto venoso com 20 semanas de gestação, essa fração é reduzida para 20% na 30ª a 40ª semana, devido ao importante desenvolvimento do fígado fetal, recebendo 70% a 80% do sangue da veia umbilical. Entretanto, durante a hipóxia, o feto mantém um alto fluxo

através do ducto venoso, visando à oxigenação do coração e do cérebro (KISERUD, 2005).

Em relação ao forame oval, em condições fisiológicas, não é a forma ovalada desse pertuito do septo que constitui uma área de restrição ao fluxo para o átrio esquerdo, mas a área horizontal entre sua válvula e o septo interatrial acima desse. O crescimento dessa área é, de algum modo, diminuído após 28-30 semanas, em comparação ao da secção transversal da veia cava inferior. Isso coincide com as mudanças na perfusão pulmonar e no fluxo no ducto venoso e pode significar uma transição para uma fisiologia circulatória mais madura (RANASEN *et al.*, 1996).

O ducto arterial constitui um amplo vaso muscular que conecta o tronco arterial pulmonar à aorta descendente. Durante o segundo trimestre, a velocidade no ducto arterial cresce mais do que a no tronco pulmonar, refletindo no desenvolvimento da função ventilatória do tronco pulmonar (BREZINKA *et al.*, 1992). Ranasen *et al.* (1998), demonstraram como a reatividade no leito vascular pulmonar cresce no terceiro trimestre. Enquanto fetos com idade gestacional de 20-26 semanas mostram mudanças durante a hiperoxigenação materna, fetos com 31-36 semanas têm baixa impedância nas artérias pulmonares calculada pelo índice de pulsatilidade e fluxo sanguíneo pulmonar aumentados. Correspondentemente, o fluxo sanguíneo no ducto arterial é reduzido.

Igualmente importante para ativar os mecanismos regulatórios é a regulação passiva baseada na dinâmica dos fluidos (viscosidade e pressão). A velocidade sanguínea no ducto venoso é alta e tem propriedades Newtonianas com baixa viscosidade (como a

água). Em contraste, o tecido hepático representa uma enorme rede de capilares com uma baixa velocidade sanguínea. Em baixa velocidade, o sangue é não-Newtoniano com uma alta viscosidade (e resistência) e com uma pressão final de 1-4mmHg. É observado que o aumento no nível do hematócrito conduz a uma aumentada viscosidade e resistência no fluxo hepático de baixa-velocidade e tem um pequeno efeito no fluxo de alta-velocidade do ducto venoso. Então, a mudança do hematócrito, sozinha, leva a uma troca do fluxo venoso umbilical do fígado para o ducto venoso (KISERUD *et al.*, 1997).

Uma transição no desenvolvimento na hemodinâmica fetal parece ocorrer entre 28 a 32 semanas quando o fluxo sanguíneo pulmonar alcança um máximo com uma mudança simultânea na sensibilidade ao oxigênio na vasculatura pulmonar (RANASEN *et al.*, 1996).

Na metodologia da segunda etapa do estudo, a divisão dos grupos de acordo com o trimestre da gestação, baseou-se, então, no comportamento hemodinâmico fetal. Como o objetivo era prever em quanto poderíamos aumentar a hemoglobina e não corrigir a anemia, determinamos um aumento de 1,0g na hemoglobina e verificamos se seria possível estipular um volume de sangue que garantisse esse aumento.

Pelos resultados obtidos julgamos ser possível prever, de acordo com o trimestre da gestação, o volume a ser transfundido, para aumentarmos a hemoglobina do feto, considerando o grau de anemia fetal. Através de um volume preestabelecido permite-se um melhor planejamento do tratamento e uma diminuição no tempo do procedimento

invasivo. Obviamente esse valor oferece um volume específico, para um aumento aproximado, já que a capacidade de adaptação de cada feto é individual.

A presença de hidropisia fetal não determinou uma necessidade diferente do volume transfundido nos dois grupos, como já evidenciado em outros trabalhos já citados (ANEXO 5).

A imunoprofilaxia anti-Rh constitui um grande avanço na medicina materno-fetal, porém, possui um princípio falho. Na medicina, usualmente, usamos a vacina para imunizar contra uma doença. Na profilaxia para isoimunização Rh, prescrevemos a imunoglobulina toda vez que há um risco de exposição aos antígenos Rh e em dose suficiente para cobrir estes antígenos. Além disso, existem mais de 50 tipos de antígenos eritrocitários, incluindo antígenos irregulares, que podem causar a doença hemolítica do feto e do recém-nascido, e estes continuam sendo um problema porque a imunoglobulina disponível não previne outro tipo antigênico além do D. Sendo assim, a terapêutica fetal, precisamente indicada, continuará determinando a sobrevivência desses fetos, enquanto não houver uma profilaxia totalmente eficaz.

7 CONCLUSÃO

Nosso estudo mostrou que é possível calcular o volume de sangue necessário para corrigir a anemia fetal baseando-se na idade gestacional e no valor da hemoglobina pré-transfusional.

Também foi possível propor um volume necessário para elevar em 1,0g% a hemoglobina do feto. Nesse aspecto, o volume de sangue necessário para essa elevação da hemoglobina foi diferente entre os fetos do segundo e do terceiro trimestres de gestação. Os fetos do segundo trimestre necessitam de um volume de sangue menor que os fetos do terceiro trimestre. Também, o volume necessário para elevar a concentração de hemoglobina em 1,0g% em relação ao valor pré-transfusional não sofreu influência do grau de anemia ou da idade gestacional nos dois grupos.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANTSAKLIS, A.I. *et al.* Cardiocentesis: an alternative method of fetal blood sampling for the prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.79, n.4, p.630-633, 1992.

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

BARSS, V.A. *et al.* Management of isoimmunized pregnancy by use of intravascular techniques. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.159, n.4, p.932-937, 1988.

BEIGUELMAN, B. **Os sistemas sanguíneos eritrocitários.** São Paulo: Funpec, 2003. cap.2, p. 31-35 e cap.6, p. 105-141.

BENNETT, P.R. *et al.* Prenatal determination of fetal RhD type by DNA amplification. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.329, n.9, p.607-610, 1993.

BERKOWITZ, R.L. *et al.* Technical aspects of intravascular intrauterine transfusions: lessons learned from thirty-three procedures. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.157, n.1, p.4-9, 1987.

BEVIS, D.C.A. The composition of liquor amnii in haemolytic disease of the newborn. **J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.**, Oxford, v.60, n.2, p.244-251, 1953.

BOWELL, P.J.; ALLEN, D.L.; ENTWISTLE, C.C. Blood group antibody screening tests during pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.93, n.10, p.1038-1043, 1986.

BOWMAN, J.M. Controversies in Rh prophylaxis: Who needs Rh immune globulin and when should it be given? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.151, n.3, p.289-294, 1985.

BOWMAN, J.M. Hemolytic disease. In: CREASY, R.K.; RESNIK, R. **Maternal-fetal Med.** 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1999. cap. 43, p. 711-743.

BOWMAN, J.M. The management of Rh-Isoimmunization. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.52, n.1, p.1-16, 1978.

BOWMAN, J.M. The prevention of Rh Immunization. **Transfus. Med. Rev.**, Orlando, v.2, n.3, p.129-150, 1988.

BOWMAN, J.M.; MANNING, F.A. Intrauterine fetal transfusions: Winnipeg 1982. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.61, n.2, p.203-209, 1983.

BOWMAN, J.M.; POLLACK, J.M. Transplacental fetal hemorrhage after amniocentesis. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 66, p. 749-754, 1985.

BREZINKA, C. *et al.* Normal Doppler flow velocity waveforms in the fetal ductus arteriosus in the first half of pregnancy. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, Carnforth, v.2, n.6, p.397-401, 1992.

CABRAL, A.C.V. Isoimunização Rh. In: _____. **Obstetricia**. 2th ed., Rio de Janeiro: Revinter, 2002, cap. 28, p. 203-206.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Índice cárdio-femoral para avaliação da anemia de fetos de gestantes isoimunizadas. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v.27, n.8, p.450-455, 2005.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Isoimunização materna e doença hemolítica perinatal: realidade e perspectivas. **J. Bras. Ginecol.**, Rio de Janeiro, v.108, n.6, p.181-185, 1998.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Transfusão intra-uterina na isoimunização materna pelo fator Rh. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v.23, n.5, p.299-303, 2001.

CARRITT, B.; KEMP, T.J.; POULTER, M. Evolution of the human Rh (rhesus) blood group genes: a 50 year old prediction (partially) fulfilled. **Hum. Mol. Genet.**, Oxford, v.6, n.6, p.843-850, 1997.

CHERIF-ZAHAR, B. *et al.* Localization of the human Rh blood group gene structure to chromosome region 1p34.3-1p36.1 by in situ hybridization. **Hum. Genet.**, Berlin, v.86, n.4, p.398-400, 1991.

COLIN, Y. *et al.* Genetic basis of the RhD-positive and RhD-negative blood group polymorphism as determined by Southern analysis. **Blood**, Duluth, v.78, n.2, p.2747-2752, 1991.

COOPERBERG, P.L.; CARPENTER, C.W. Ultrasound as an aid in intrauterine transfusion. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.128, n.3, p.239-241, 1977.

CRAPARO, F.J. *et al.* The effects of serial intravascular transfusions in ascitic/hidropic RhD-alloimmunized fetuses. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, Carnforth, v.25, n.2, p.144-148, 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, Aug., 1983.

DAFFOS, F. *et al.* Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.158, n.4, p.939-946, 1988.

DAFFOS, F.; CAPELLA-PAVLOVSKY, M.; FORESTIER, F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.153, n.6, p.655-660, 1985.

DARROW, R.R. Icterus gravis (erythroblastosis neonatorum, examination of etiologic considerations). **Archives of Pathology**, Chicago, v. 24, p. 378, 1938 *apud*

BOWMAN, J.M. Hemolytic disease. In: CREASY, R.K.; RESNIK, R. **Maternal-fetal Med.** 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1999. cap. 43, p. 711-743.

DE CRESPIGNY, L.C. *et al.* Ultrasound-guided fetal blood transfusion for severe *Rhesus* isoimmunization. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 66, n. 4, p. 529-532, Oct., 1985.

FINNING, K.M. *et al.* Prediction of fetal D status from maternal plasma: introduction of a new noninvasive fetal RHD genotyping service. **Transfusion**, Arlington, v.42, n.8, p.1079-1085, 2002.

FISHER, R.A.; RACE, R.R. Rh gene frequencies in Britain. **Nature**, London, v.157, n.1, p.48-49, 1946.

FONSECA, A.L.A. *et al.* Novas considerações sobre a doença hemolítica perinatal. **J. Bras. Ginecol.**, Rio de Janeiro, v. 101, n. 1-2, p. 3-8, Jan.-Fev., 1991.

FRIGOLETTO, F.D. *et al.* Ultrasonographic fetal surveillance in the management of the isoimmunized pregnancy. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.315, n.7, p.430-432, 1986.

HADLOCK, F.P. Determinação ultra-sonográfica da idade gestacional. In: CALLEN, P.W. **Ultra-sonografia em obstetrícia e ginecologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap. 7, p. 82-97.

HARMAN, C.R. *et al.* Intrauterine transfusion: kinetics of absorption of donor cells in fetal lambs. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.145, n.7, p.830-836, 1983.

HUANG, C.H. *et al.* Molecular biology and genetics of the Rh blood group system. **Semin. Hematol.**, Philadelphia, v. 37, n. 3, p.150-165,2000.

JANDL, J.H.; JONES, A.R.; CASTLE, W.B. The destruction of red cells by antibodies in man. I. Observations on the sequestration and lysis of red cells altered by immune mechanisms. **J. Clin. Investig.**, New Haven, v. 36, n. 4, p. 1428-1459, Sep.,1957.

JOHNSON, P. *et al.* Intracardiac pressures in the human fetus. **Heart**, London, v.84, n.1, p.59-63, 2000.

KISERUD, T. Physiology of the fetal circulation. **Semin. Fetal Neonatal Med.**, Amsterdam, v.10, n.6, p.493-503, 2005.

KISERUD, T.; STRATFORD, L.; HANSON, M.A. Umbilical flow distribution to the liver and the ductus venosus: an *in vitro* investigation of the fluid dynamic mechanisms in the fetal sheep. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.177, n.1, p.86-90, 1997.

KLEIHAÜER, E.; BRAUN, H.; BETKE, K. Demonstration von fetalem haemoglobin in den erythrocyten eines blutausstrich. **Klin. Wochenschr.**, Berlin, v.35, n.12, p.637-638, 1957.

LILEY, A.W. Intrauterine transfusion of fetus in hemolytic disease. **BMJ**, London, v. 2, n. 1, p. 1107-1110, Feb., 1963.

LILEY, A.W. Liquor amnii analysis in the management pregnancy complicated by *Rhesus* sensitization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 82, n. 6, p. 1359-1370, Dec., 1961.

LIMA, I.M. **Cardiotocografia no acompanhamento de gestantes complicadas pela isoimunização materna pelo fator Rh.** 1986. 101f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

LO, Y.M. Fetal DNA in maternal plasma: application to non-invasive blood group genotyping of the fetus. **Transfus. Clin. Biol.**, Paris, v.8, n.3, p.306-310, 2001.

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

MARI, G. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 342, n. 1, p. 9-14, Jan., 2000.

MARI, G. *et al.* Accurate Prediction of fetal hemoglobin by Doppler Ultrasonography. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 99, n. 4, p. 589-593, Apr., 2002.

MARI, G. *et al.* Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.193, n.3, pt.2, p.1117-1120, 2005.

MELO, I.G. **Cardiotocografia anteparto em fetos de gestantes isoimunizadas**. 2000. 136f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

MODANLOU, H.D. *et al.* Sinusoidal fetal heart rate pattern and severe fetal anemia. **Obstet. Gynecol., Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 49, n. 5, p. 537-641, May., 1977.

MOISE, K.J. Red blood cell alloimmunization in pregnancy. **Semin. Hematol.**, Philadelphia, v.42, n.3, p.169-178, 2005.

MOISE JR., K.J. *et al.* Acute fetal hemodynamic alterations after intrauterine transfusion for treatment of severe red cell alloimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 163, n. 3, p. 776-783, Sep., 1990.

MOISE JR., K.J. *et al.* Management of *Rhesus* alloimmunization in pregnancy. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 100, n. 3, p. 600-611, Sep., 2002.

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

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.158, n.4, p.920-926, 1988.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Rh disease: intravascular fetal blood transfusion by cordocentesis. **Fetal Ther.**, Basel, v.1, n.4, p.185-192, 1986.

NICOLAIDES, K.H.; RODECK, C.H. Fetal blood sampling. **Baillières Clin. Obstet. Gynaecol.**, London, v.1, n.3, p.623-648, 1987.

NICOLINI, U. *et al.* Consequences of fetomaternal haemorrhage after intrauterine transfusion. **BMJ**, London, v.297, n.6660, p.1379-1381, 1988.

NICOLINI, U. *et al.* Fetal blood sampling from the intrahepatic vein: analysis of safety and clinical experience with 214 procedures. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.76, n.1, p.47-53, 1990.

NICOLINI, U. *et al.* Pathophysiology of pressure changes during intrauterine transfusion. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.160, n.5, pt.1, p.1139-1145, 1989.

PEREIRA, L.; JENKINS, T.M.; BERGHELLA, V. Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.189, n.4, p.1002-1006, 2003.

QUEENAN, J.T. Rh-disease: a perinatal success story. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.100, n.3, p.405-406, 2002.

QUEENAN, J.T. *et al.* Deviation in amniotic fluid optical density at a wavelength of 450nm in Rh-immunized pregnancies from 14 to 40 weeks' gestation: a proposal for

clinical management. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 168, n. 5, p. 1370-1376, May., 1993.

RANASEN, J. *et al.* Reactivity of the human fetal pulmonary circulation to maternal hyperoxygenation increases during the second half of pregnancy: a randomized study. **Circulation**, Dallas, v.97, n.3, p.257-262, 1998.

RANASEN, J. *et al.* Role of pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. **Circulation**, Dallas, v.94, n.5, p.1068-1073, 1996.

REZENDE, J.; JUNQUEIRA, P.C. Doença hemolítica perinatal. In: REZENDE, J. **Obstetrícia**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.674-693.

ROBERTSON, E.G. *et al.* Intrauterine transfusion in the management of severe rhesus isoimmunization. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, Oxford, v.83, n.9, p.694-697, 1976.

ROBERTSON, J.G. Evaluation of the reported methods of interpreting spectrophotometric tracings of amniotic fluid in rhesus isoimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.95, n.1, p.120-126, 1966.

RODECK, C.H. *et al.* Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe Rhesus isoimmunisation. **Lancet**, London, v.1, n.8221, p.625-627, 1981.

RODECK, C.H. *et al.* The management of severe rhesus isoimmunization by fetoscopic intravascular transfusions. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.150, n.6, p.769-774, 1984.

ROMAN, A.S *et al.* Complicações do final da gravidez. In_____. **Current: Obstetrícia e Ginecologia, Diagnóstico e Tratamento.** Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005. cap. 15, p. 241-245.

ROUCOURT, S. *et al.* Importância e análise crítica do teste de Kleihauer-Betke na profilaxia da isoimunização Rh nos dias atuais. **J. . Bras. Ginecol.**, Rio de Janeiro, v. 104, n. 1-2, p. 3-5, Jan.-Fev., 1994.

SCHUMACHER, B.; MOISE, K.J. Fetal transfusions for red blood cell alloimmunization. **Obstet. Gynecol.**, New York, v. 88, n. 1, p. 137-150, Jul., 1996.

SEGATA, M.; MARI, G. Fetal anemia: new technologies. **Curr. Opin. Obstet. Gynecol.**, Philadelphia, v.16, n.2, p.153-158, 2004.

SINGLETON, B.K. *et al.* The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in africans with the Rh D-negative blood group phenotype. **Blood**, Duluth, v.95, n.1, p.12-18, 2000.

SOCOL, M.L. *et al.* Percutaneous umbilical transfusion in severe rhesus isoimmunization: resolution of fetal hydrops. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.157, n.6, p.1369-1375, 1987.

TRIGINELLI, A.G. **Avaliação da importância do peso e da hidropisia fetal no cálculo do volume sanguíneo necessário na transfusão intravascular para correção da anemia fetal.** 2003. 89f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

VAN KAMP, I.L. *et al.* Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.192, n.1, p.171-177, 2005.

VAUGHAN, J.I. *et al.* Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-kell antibodies in fetal alloimmune anemia. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 338, n. 12, p. 798-803, Mar., 1998.

VILLE, Y. *et al.* Umbilical venous pressure in normal, growth-retarded, and anemic fetuses. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v.170, n.2, p.487-494, 1994.

WALKER, J.; TURNBULL, E.P.N. Haemoglobin and red cells in the human foetus and their relation to the oxygen content of the blood in the vessels of the umbilical cord. **Lancet**, London, v.265, n.6781, p.312-318, 1953.

WATTS, D.H. *et al.* Intraperitoneal fetal transfusion under direct ultrasound guidance. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.71, n.1, p.84-88, 1988.

WEINER, C.P. Cordocentesis for diagnostic indications: two years experience. **Obstet. Gynecol.**, New York, v.70, n.4, p.664-668, 1987.

WEINER, C.P. *et al.* Management of fetal hemolytic disease by cordocentesis. II. outcome of treatment. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 165, n. 5, p. 1302-1307, Nov., 1991.

WESTGREN, M.; SELBING, A; STANGENBERG, M. Fetal intracardiac transfusions in patients with severe rhesus isoimmunisation. **Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)**, London, v.296, n.6626, p.885-886, 1988.

9 ANEXOS

ANEXO 1

CENTRO DE MEDICINA FETAL – HC/UFMG

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

1) Durante a gestação de pacientes Rh negativo, que possuam exame de Coombs indireto positivo e cujo feto seja Rh positivo, pode ocorrer desenvolvimento de anemia fetal que, caso não seja diagnosticada e tratada a tempo, provoca graus variados de acometimento fetal culminando na sua morte.

2) 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 líquido amniótico (amniocentese) ou do sangue fetal (cordocentese).

3) Esses exames possuem riscos, apesar de pequenos (0,5 a 1,0% e 1,0 a 2,0%, respectivamente), de complicações materno-fetais como infecção, trabalho de parto prematuro, rotura de membranas amnióticas, dentre outras.

4) Diversos estudos têm sido feitos com o objetivo de se entender o comportamento do feto anêmico para se diagnosticar a anemia de maneira não-invasiva (sem necessidade de obtenção de material como líquido amniótico ou sangue).

5) O ultra-som é um exame não-invasivo que permite estudar a morfologia do feto sem causar danos maternos ou fetais.

6) Com esse objetivo, o CEMEFE-HC/UFMG está realizando estudos utilizando o ultra-som para tentar conhecer as alterações que ocorrem nos fetos com anemia.

7) Eu, _____, portadora do documento de identidade número _____, expedido por _____, compreendi o que foi aqui exposto e autorizo a realização de exame de ultra-som durante o acompanhamento da minha gestação. Participo de forma voluntária desse estudo e estou ciente de que a realização do exame não trará qualquer prejuízo a minha saúde ou de meu filho.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____

ANEXO 2

PROTOCOLO DE ACOMPANHAMENTO DAS GESTAÇÕES COMPLICADAS PELA ISOIMUNIZAÇÃO MATERNA

CEMEFE-HC/UFMG

- 1) Anamnese. Avaliação do passado obstétrico, forma de sensibilização, uso da imunoglobulina anti-D, grupo sanguíneo e fator Rh paternos.
- 2) Exame físico habitual.
- 3) Coombs indireto quantitativo (CI).
- 4) Pannel de hemácias. Determina o tipo de anticorpo responsável pelo estado de isoimunização materna.
- 5) Na presença de história pregressa sugestiva de comprometimento fetal e neonatal leve/ausente e/ou título de Coombs indireto menor ou igual a 1:8, realizou-se seguimento periódico (quinzenal ou mensal) com a dosagem dos anticorpos e realização de ultra-som, cardiotocografia e dopplerfluxometria venosa até o termo (na ausência de intercorrências materno-fetais).
- 6) Nas gestações entre 20 e 34 semanas na presença de passado obstétrico desfavorável (fetos hidróticos ou natimortos e recém-nascidos com exsanguíneo-transfusão) e/ou

título de Coombs indireto maior que 1:8 e/ou alterações no ultra-som, cardiotocografia e dopplerfluxometria venosa, indicou-se a amniocentese para estudo do líquido amniótico no espectrofotômetro.

7) Quando o resultado da amniocentese situava-se nas zonas 2A, 1B ou 1A (curva de Liley modificada por Robertson), devido ao maior risco de anemia fetal, indicava-se a cordocentese para avaliação da hemoglobina fetal e da necessidade de transfusão intra-útero.

8) Acima de 34 semanas, se fosse constatado risco importante de anemia fetal, indicava-se a interrupção da gravidez.

ANEXO 3

BANCO DE DADOS

NOME	DATA	Isoimuzada	panel hemacias	IDADE	GPA	DOENÇA MATERNA	IG	Hb-Pré TIU	Hb-Pós TIU	HIDROPSIA	VOLUME (ml)
DTJ	17/4/2003	SIM	AntiD-C-FyA	20	G3P2A0	N	22	8,6	14,0	N	40
LA	8/7/2004	SIM	Anti D/C	22	G5P3A1	N	22	2,3	10,1	N	40
MMC	24/1/2002	SIM	Anti D/C	31	G4P2A1	N	23	8,3	14,9	S	30
VLC	21/2/2002	SIM	AntiD/c/E	23	G4P3A0	N	23	3,6	9,0	S	60
WFM	8/5/2003	SIM	AntiC/D	30	G3P2A0	N	23	8,3	11,2	S	40
LA	15/7/2004	SIM	repetido	24	G5P3A1	N	23	6,9	16,4	N	40
JJM	3/9/2001	SIM	AntiD/c	25	G5P3A1	N	24	7,8	16,4	N	22
VLC	28/2/2002	SIM	repetido	23	G4P3A0	N	24	7,2	16,0	S	60
ABS	15/5/2003	SIM	Anti D	36	G7P4A2	N	24	12,9	15,0	S	30
WFM	15/5/2003	SIM	repetido	30	G3P2A0	N	24	9,0	12,9	S	38
LAD	11/9/2003	SIM	Anti D	24	G4P3A0	N	24	8,4	13,6	N	35
MLA	5/8/2004	SIM	AntiD/Lea/Kell	35	G8P5A2	N	24	9,3	13,0	N	25
DW	12/08/2004	SIM	Anti D/C	28	G3P2A0	N	24	10,0	14,0	N	30
ILT	24/1/2002	SIM	Anti D	31	G2P1A0	N	25	11,0	13,5	S	25
EO	13/3/2003	SIM	Anti D	26	G4P3A0	N	25	15,7	17,1	N	30
AMC	2/9/2004	SIM	AntiD/C	28	G2P1A0	N	25	13,0	14,0	S	15
ACE	30/12/2004	SIM	Anti D	41	G4P3A0	N	25	14,6	17,2	N	30
MM	7/2/2001	SIM	repetido	31	G4P2A1	N	26	5,7	18,9	S	60
IMGM	7/3/2002	SIM	Anti D	29	G6P5A0	N	26	12,0	14,9	N	30
VLC	14/3/2002	SIM	repetido	23	G4P3A0	N	26	13,6	15,3	S	40
CCA	27/6/2002	SIM	Anti D/C	20	G2P1A0	N	26	10,7	17,0	S	57
SB	18/7/2002	SIM	Anti D/Kell	30	G4P2A1	hipertireoidismo	26	13,7	17,9	N	40
ABS	29/5/2003	SIM	repetido	36	G7P4A2	N	26	12,0	15,0	N	20
WFM	29/5/2003	SIM	repetido	30	G3P2A0	N	26	6,7	11,3	N	50
AFB	12/6/2003	SIM	Anti D	32	G3P2A0	N	26	3,6	10,6	S	70
LAD	25/9/2003	SIM	Anti D	24	G4P3A0	N	26	6,7	10,8	S	40
MLA	19/8/2004	SIM	repetido	35	G8P5A2	N	26	10,9	15,0	N	50
DW	26/8/2004	SIM	repetido	28	G3P2A0	N	26	11,2	13,2	N	40
CCP	16/9/2004	SIM	repetido	23	G3P2A0	N	26	7,1	9,6	S	60
MMO	30/9/2004	SIM	Não fez	30	G4P3A0	N	26	8,8	13,6	N	50
JJM	26/9/2001	SIM	repetido	25	G5P4A0	N	27	12,5	16,7	N	30
LMP	18/7/2002	SIM	Anti D	28	G3P2A0	N	27	12,9	18,7	S	60
SBF	18/7/2002	SIM	Anti D	34	G2P1A0	N	27	14,1	16,7	N	40
SB	1/8/2002	SIM	repetido	30	G4P2A1	hipertireoidismo	27	12,0	16,0	S	20
FPM	8/1/2004	SIM	Anti D	27	G1P0A0	N	27	6,4	15,0	S	50
AB	5/8/2004	SIM	Anti D	23	G5P4A0	N	27	4,1	7,8	S	60
RC	30/12/2004	SIM	Anti D	24	G2P1A0	N	27	10,8	21,0	N	30
DB	13/12/2001	SIM	Anti D	28	G3P2A0	asma	28	11,7	14,4	N	60
GMO	7/2/2002	SIM	Anti D/C	26	G6P4A1	N	28	15,5	20,2	N	40

MMC	21/2/2002	SIM	repetido	31	G4P2A1	N	28	11,5	17,5	N		40
DTJ	27/6/2002	SIM	repetido	19	G2P0A1	N	28	5,40	12,6	N		60
CC	11/7/2002	SIM	repetido	20	G2P1A0	N	28	12,0	14,8	S		40
JC	5/12/2002	SIM	repetido	24	G4P2A1	N	28	7,0	12,7	S		60
MCJ	13/11/2003	sim	Anti D	40	G3P2A0	N	28	3,7	5,8	S		70
AB	12/8/2004	SIM	repetido	23	G5P4A0	N	28	4,8	10,3	N		55
DW	9/9/2004	SIM	repetido	28	G3P2A0	N	28	8,9	15,3	N		63
CCP	30/9/2004	SIM	repetido	23	G3P2A0	N	28	10,1	18,4	N		40
MMO	14/10/2004	SIM	Não fez	30	G4P3A0	N	28	8,4	15,7	N		60
JJM	11/10/2001	SIM	repetido	25	G5P4A0	N	29	12,5	14,0	S		40
MB	22/5/2002	SIM	AntiC/Fya/ M/S/Kell/S Kb	28	G1P0A0	drepanocitose	29	15,0	18,0	N		20
ILT	21/2/2002	SIM	repetido	31	G2P1A0	N	29	11,6	16,5	N		58
VLC	4/4/2002	SIM	repetido	23	G4P3A0	N	29	14,7	17,2	N		40
MB	22/5/2002	SIM	repetido	28	G1P0A0	drepanocitose	29	15,0	18,0	N		20
LMP	1/8/2002	SIM	repetido	28	G3P2A0	N	29	15,0	16,0	N		25
AF	12/9/2002	SIM	Anti D	26	G5P2A2	N	29	11,0	12,5	N		53
JSN	17/10/2002	SIM	Anti D	34	G4P3A0	N	29	12,8	15,4	S		40
LSSS	6/3/2003	SIM	Anti D	35	G8P6A1	N	29	11,6	14,6	S		20
LAD	9/10/2003	SIM	repetido	24	G4P3A0	N	29	7,0	16,3	N		50
NMG	4/11/2004	SIM	Anti D	30	G3P2A0	N	29	5,4	11,3	S		70
DMW	30/12/2004	SIM	Anti D	25	G5P3A1	N	29	11,3	13,6	N		40
MMC	21/3/2002	SIM	repetido	31	G4P2A1	N	30	6,9	15	N		75
DTJ	11/7/2002	SIM	repetido	19	G2P0A1	N	30	5,8	11,5	S		67
DGF	18/7/2002	SIM	Anti D	28	G5P4A0	N	30	10,0	12,5	N		37
SBF	8/8/2002	SIM	repetido	34	G2P1A0	N	30	15,0	17,0	N		30
VLRV	17/4/2003	SIM	Anti D	30	G4P3A0	N	30	7,2	9,5	S		95
WFM	26/6/2003	SIM	repetido	30	G3P2A0	N	30	6,8	11,3	N		80
LM	8/7/2004	SIM	Anti D	25	G2P1A0	Hipertensão	30	9,3	11,3	N		50
AB	26/8/2004	SIM	repetido	23	G5P4A0	N	30	7,8	12,1	S		65
MLA	23/9/2004	SIM	repetido	35	G8P5A2	N	30	6,3	11,2	S		60
MMO	28/10/2004	SIM	repetido	30	G4P3A0	N	30	8,6	10,2	N		40
NMG	11/11/2004	SIM	repetido	30	G3P2A0	N	30	8,8	13,8	N		40
PCT	25/7/2001	SIM	Anti D	24	G3P3A0	N	31	13,6	17,0	N		40
LA	11/10/2001	SIM	repetido	22	G3P2A0	N	31	10,6	12,4	S		60
JJM	25/10/2001	SIM	repetido	25	G5P3A1	N	31	8,4	12,4	N		55
DB	3/1/2002	SIM	Repetido	28	G3P2A0	asma	31	11,6	13,4	N		59
GMO	28/2/2002	SIM	repetido	26	G6P4A1	N	31	11,1	14,4	N		20
SA	21/3/2002	SIM	Anti D	25	G4P3A0	N	31	12,0	15,0	N		40
SB	22/8/2002	SIM	repetido	30	G4P2A1	hipertireoidismo	31	11,0	15,0	N		20
AF	26/9/2002	SIM	repetido	26	G5P2A2	N	31	10,3	15,0	N		45
EVA	11/10/2001	SIM	Anti D	21	G2P1A0	N	32	12,2	13,3	N		40
CHR	13/12/2001	SIM	Anti D	29	G2P1A0	N	32	8,7	12,6	S		60
GMO	14/3/2002	SIM	repetido	26	G6P4A1	N	32	11,0	13,2	N		40
VLC	25/4/2002	SIM	repetido	23	G4P3A0	N	32	10,2	15,0	N		40
LMP	22/8/2002	SIM	repetido	28	G3P2A0	N	32	12,0	15,5	N		20
LS	29/8/2002	SIM	Anti D	19	G2P0A1	N	32	14,0	15,0	N		20
WFM	10/7/2003	SIM	repetido	30	G3P2A0	N	32	6,5	9,2	S		55
MLA	7/10/2004	SIM	repetido	35	G8P5A2	N	32	5,3	10,0	N		70
CCP	28/10/2004	SIM	repetido	23	G3P2A0	N	32	6,1	13,0	S		70

LA	18/10/2001	SIM	repetido	22	G3P2A0	N	33	12,9	15,9	S	40
DTJ	1/8/2002	SIM	repetido	19	G2P1A0	N	33	8,6	10,0	N	50
CCA	8/8/2002	SIM	repetido	21	G2P1A0	N	33	10,0	14,0	S	45
RFS	22/8/2002	SIM	Anti D/C	29	G4P3A0	N	33	11,0	15,0	N	60
HMS	28/8/2002	SIM	Anti D/C	37	G4P2A1	N	33	6,7	11,0	S	77
JC	9/1/2003	SIM	repetido	24	G4P2A1	N	33	8,7	12,9	S	60
HMS	28/8/2003	SIM	repetido	37	G4P2A1	N	33	6,7	11,0	N	77
MMO	11/11/2004	SIM	repetido	30	G4P3A0	N	33	6,3	10,0	N	60
NMG	2/12/2004	SIM	repetido	30	G3P2A0	N	33	7,5	14,0	N	50
ILT	21/3/2002	SIM	Anti D	31	G2P1A0	N	34	12,0	13,2	N	40
SBL	12/9/2002	SIM	repetido	30	G4P2A1	N	34	14,0	16,6	S	30
JBS	17/4/2003	SIM	Anti D	26	G4P3A0	N	35	5,3	8,9	N	82

ANEXO 4

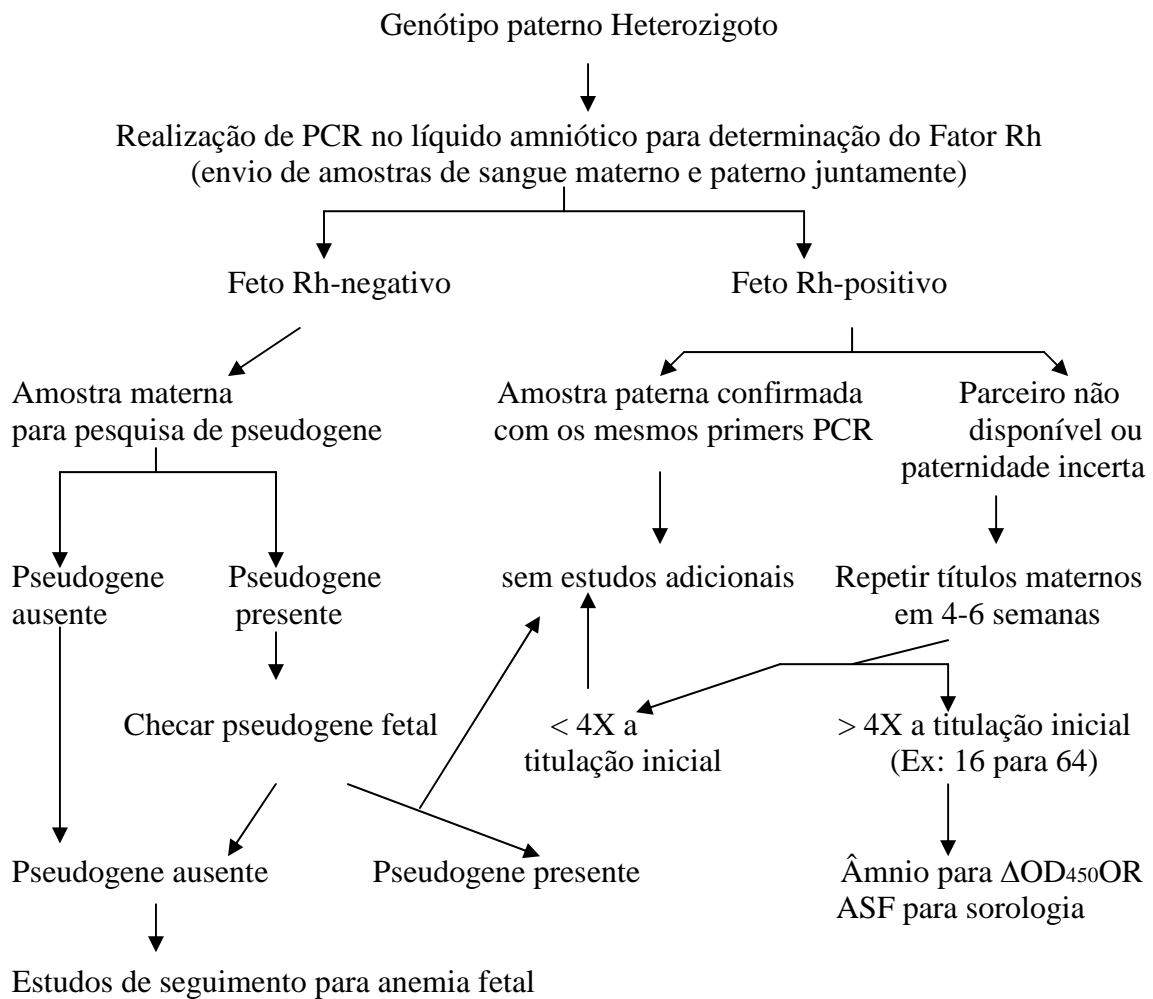


FIGURA 6 - Algoritmo para determinação da presença ou ausência do antígeno Rh fetal quando o pai é heterozigoto. PCR = reação em cadeia da polimerase; âmnio = amniocentese, DO = densidade óptica; ASF = amostra de sangue fetal.

FONTE – MOISE, Jr. Management of *Rhesus* Alloimmunization. Obst Gynecol 2002; 100: 600-11.

ANEXO 5

TABELA 9.1

Volume médio de papa de hemácias necessário para elevar em 1g a hemoglobina fetal em fetos com IG \leq 28 semanas hidróticos ou não

IG \leq 28 semanas	Nº de casos	VHE(ml)	Desvio-padrão
Hidropisia presente	21	12,46	7,16
Hidropisia ausente	27	9,53	5,09

p = 0,104

TABELA 9.2

Volume médio de papa de hemácias necessário para elevar em 1g a hemoglobina fetal em fetos com IG $>$ 28 semanas hidróticos ou não

IG $>$ 28 semanas	Nº de casos	VHE(ml)	Desvio-padrão
Hidropisia presente	16	17,31	9,14
Hidropisia ausente	32	16,24	9,16

p = 0,704

Nas TAB. 9.1 e 9.2 verificamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os fetos hidróticos e os não hidróticos em relação ao volume necessário para elevar a hemoglobina fetal final em 1g em cada grupo analisado.