

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Faculdade de Medicina**

**MARÍLIA ZICKER HANAN**

**CORRELAÇÕES ENTRE MEDIDAS  
ULTRA-SONOGRÁFICAS DO  
CORAÇÃO E O DÉFICIT DE  
HEMOGLOBINA EM FETOS DE  
GESTANTES ISOIMUNIZADAS**

**Belo Horizonte**

**2007**

**MARÍLIA ZICKER HANAN**

**CORRELAÇÕES ENTRE MEDIDAS  
ULTRA-SONOGRÁFICAS DO  
CORAÇÃO E O DÉFICIT DE  
HEMOGLOBINA EM FETOS DE  
GESTANTES ISOIMUNIZADAS**

Tese apresentada ao Programa 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 Doutor.

Área de concentração: Perinatologia

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Alamanda Kfoury Pereira

**Faculdade de Medicina da UFMG**

**Belo Horizonte**

**2007**

Para Lola:

Espelho... Guia... Mais preciosa lembrança...

Mãe!

Para Quito:

Alma-gêmea... Âncora...

Amor!

Para Bê, Lipe e Binha:

Razões de lutar... Motivos de ser...

Tesouros!

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, professor titular do DGO da FM-UFMG e competente coordenador do CEMEFÉ do HC-UFMG, pela oportunidade, sugestões e apoio.

À Prof<sup>a</sup> Dra. Alamanda Kfoury Pereira, professora adjunta do DGO da FM-UFMG, membro do CEMEFÉ do HC-UFMG, pela orientação, paciência e capacidade de administrar dificuldades.

À Dra. Zilma Nogueira Reis, médica do HC-UFMG e da Fundação FIAT, e ao Prof. Dr. Henrique Vitor Leite, professor adjunto do DGO da FM-UFMG, membros do CEMEFÉ do HC-UFMG, pela colaboração imprescindível na realização deste trabalho.

Aos colegas do curso de pós-graduação, Dra. Eura Martins Laje, Dra. Rosângela Lopes Miranda Rodrigues, Dra. Déborah Randazzo Barbosa de Magalhães, Dr. Mário Dias Corrêa Júnior e Dra. Ana Luisa Penido Ferreira, pela convivência, auxílio e, principalmente, por compartilhar os momentos de incertezas.

À Magda Carvalho Pires, doutoranda em Estatística pela UFMG, pela análise estatística.

À Prof.<sup>a</sup> Magda Roquette de Pinho Taranto, licenciada pela UFMG, pela firme e indispensável contribuição na forma literária e gramatical.

Às mulheres isoimunizadas, vítimas, na maioria das vezes, da assistência obstétrica inadequada, por sua entrega e confiança incondicionais.

Ao Prof. Darcy Ribeiro da Silva, mestre da arte de partejar, pelos ensinamentos, cuidados médicos e imensa amizade. Saudade...

À minha mãe, pela doação, ética e força.

À minha pequena grande família, meu bem maior e motivo de verdadeira realização.

E, por último, porém sempre em primeiro, ao grande, único e poderoso D'us, pela oportunidade de viver, conhecer, admirar e respeitar minhas raízes e de ser feliz.

“A verdadeira viagem do descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ver com novos olhos.”

Marcel Proust (1871-1922)

## RESUMO

**Introdução:** a doença hemolítica perinatal (DHPN), secundária à sensibilização materna por antígenos eritrocitários, representa não só a causa principal, mas, sobretudo, causa evitável de anemia fetal e neonatal. Para o acompanhamento e tratamento adequados da DHPN, é necessário o diagnóstico preciso do grau de anemia fetal. A busca atual por métodos diagnósticos não invasivos de anemia fetal visa à redução dos riscos e do agravamento da sensibilização materna associados aos procedimentos invasivos. **Objetivo:** verificar as correlações entre medidas do coração fetal ao ultra-som e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas. **Pacientes e métodos:** realizou-se estudo transversal no qual foram acompanhados 60 fetos, entre 21 e 35 semanas, de 56 mulheres isoimunizadas, nos quais foram realizados 139 procedimentos. Antes da coleta de sangue por cordocentese, com a visão ultra-sonográfica das quatro câmaras do coração fetal em tempo real e com o modo-M, foram medidos o diâmetro biventricular externo (DBVE) e o diâmetro atrioventricular (DAV) no final a diástole e foi calculada a circunferência cardíaca (CC). Essas medidas foram ajustadas em função da dimensão do comprimento do fêmur (CF). Utilizaram-se os equipamentos de ultra-som US SONOACE 8800 e 8000 (MEDSOM<sup>®</sup>) com sonda setorial de 3,5 Mhz. A concentração de hemoglobina foi determinada por meio de fotômetro no sistema HEMOCUE<sup>®</sup>. O déficit de hemoglobina (Déf Hb) foi calculado baseado na curva de normalidade de Nicolaides (NICOLAIDES *et al.*, 1988b). A ausência de anemia foi definida quando o Déf Hb era ausente ou  $\leq 2$  g/dl; a anemia leve o Déf Hb  $> 2$  g/dl e  $< 5$  g/dl; a anemia moderada quando o Déf Hb era  $\geq 5$  g/dl e  $\leq 7$  g/dl; e a anemia grave quando o Déf Hb era  $> 7$  g/dl. **Resultados:** 43% dos fetos não apresentaram anemia, em 30% a anemia foi leve, em 14% moderada e em 14% grave. Observaram-se correlações diretas ( $r=0,344$  para a DBVE/CF,  $r=0,237$  para a DAV/CF e  $r=0,325$  para a CC/CF) e significativas ( $p<0,05$ ) entre as razões das medidas cardíacas avaliadas e o CF e o Déf Hb. Os valores das razões das medidas cardíacas avaliadas e o CF foram semelhantes entre o grupo de fetos não transfundidos e o de fetos com transfusões anteriores. Para a predição das anemias moderada e grave, a sensibilidade e a especificidade encontradas foram, respectivamente, de 71,7 e 66,3% para a DBVE/CF, 65,8 e 62,4% para a DAV/CF e 73,7 e 60,4% para a CC/CF. **Conclusões:** nos fetos de gestantes isoimunizadas, as medidas cardíacas ultra-sonográficas avaliadas correlacionam-se diretamente com o déficit de hemoglobina. Esses achados sugerem que essas medidas podem ser utilizadas - de forma isolada ou combinada a outros marcadores - como métodos não invasivos de diagnóstico de anemia fetal nessas gestantes.

Palavras-chave: Eritroblastose fetal. Isoimunização Rh. Ecocardiografia fetal. Cardiomegalia fetal. Hidropisia.

## ABSTRACT

**Introduction:** the hemolytic disease of the fetus and the newborn secondary to maternal sensitization, represents the most common cause of anemia that can be avoided. In the management and treatment of the fetal disease it is necessary to detect the degree of fetal anemia. The objective of the current approach using noninvasive tests is to reduce the risk and the worsening of maternal sensitization associated with invasive procedures. **Objective:** to verify the correlation between echographic cardiac measurements assessed and fetal hemoglobin deficit of isoimmunized pregnant women. **Patients and methods:** A prospective cross-sectional study was carried out in 60 fetuses between 21 and 35 weeks of 56 Rh negative women with red blood cells isoimmunization comprising 139 procedures. Before cordocentesis and blood sample, cardiac measurements of biventricular outer diameter (BVOD) and of atrioventricular diameter (AVD) were obtained in a four chamber view at end-diastole using real-time ultrasound and M-mode assessment and cardiac circumference (CC) was calculated. These measurements were adjusted to femur length (FL). The equipments used were US SONOACE 8800 and 8000 (MEDSOM<sup>®</sup>) with a 3,5 Mhz transducer. Hemoglobin concentration was measured with spectrophotometry in the HEMOCUE<sup>®</sup> device and hemoglobin deficit (Hb Def) was calculated based on Nicolaidis normal reference range (NICOLAIDES *et al.*, 1988b). No anemia was defined when there wasn't a Hb Def or a Hb Def  $\leq$  2g/dL. Mild anemia was defined as a Hb Def  $>$  2g/dL and  $<$  5 g/dL, moderate anemia as a Hb Def  $\geq$  5 g/dL and  $\leq$  7 g/dL and severe anemia a Hb Def  $>$  7g/dL. **Results:** no anemia was present in 43% of the fetuses, mild anemia in 30%, moderate anemia in 14% and severe anemia in 14%. Cardiac measurements assessed and FL ratio showed positive ( $r=0,344$  to BVOD/FL;  $r=0,237$  to AVD/FL and  $r=0,325$  to CC/FL) significant ( $p<0,05$ ) correlations with fetal Hb Def. The values of cardiac measurements assessed and FL ratio were similar among previously transfused and no transfused fetuses. Sensitivity and specificity in the diagnosis of moderate and severe anemia were respectively, 71,7% and 66,3% to BVOD/FL, 65,8% and 62,4% to AVD/FL and 73,7% and 60,4% to CC/FL. **Conclusions:** echographic cardiac measurements assessed on fetus of isoimmunized pregnant women showed positive correlations with fetal hemoglobin deficit. The findings suggest that these measurements may be used - associated or not to others markers - as a noninvasive method of fetal anemia diagnosis in these pregnant women.

Keys-words: Erythroblastosis fetal. *Rhesus* isoimmunization. Fetal echocardiography. Fetal cardiomegaly. Hydrops fetalis.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Área do coração
ACM	Artéria cerebral média
AT	Área do tórax
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência cardíaca
CCN	Comprimento cabeça-nádega
CE	Circunferência da elipse
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CF	Comprimento do fêmur
COEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CT	Circunferência torácica
DAV	Diâmetro atrioventricular
DBP	Diâmetro biparietal
DBVE	Diâmetro biventricular externo
Déf Hb	Déficit de hemoglobina
DGO	Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
DHPN	Doença hemolítica perinatal
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Dopplerfluxometria ou dopplervelocimetria
EUA	Estados Unidos da América
FM-UFMG	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
Hb Enc	Concentração de hemoglobina encontrada
Hb Esp	Concentração de hemoglobina esperada
HC	Hospital das Clínicas
IC	Intervalo de confiança
IP	Índice de pulsatilidade
ISO	Isoimunização
MoM	<i>Multiples of median</i>
PVS-ACM	Pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média
RACT	Razão entre a área do coração e a área do tórax

RCCT	Razão entre a circunferência do coração e a circunferência do tórax
Rh	<i>Rhesus</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristics</i>
RR	Risco Relativo
S/D	Sístole/diástole
TIU	Transfusão intra-uterina
US	Ultra-sonografia
VCM	Volume corpuscular médio
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Caracterização das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade (em anos) e com a paridade no momento da inclusão no estudo.....	73
TABELA 2 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade (em anos) no momento da inclusão no estudo.....	73
TABELA 3 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a paridade no momento da inclusão no estudo.....	74
TABELA 4 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o grupo sanguíneo.....	76
TABELA 5 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o tipo de anticorpo identificado no painel de hemácias.....	77
TABELA 6 - Distribuição das gestantes de acordo com a causa provável da isoimunização .....	78
TABELA 7 - Caracterização dos casos de acordo com a idade gestacional (em semanas) no momento da inclusão no estudo.....	79
TABELA 8 - Distribuição dos casos de acordo com a idade gestacional (em semanas) no momento da inclusão no estudo.....	79
TABELA 9 - Distribuição dos casos de acordo com o número de procedimentos por feto.....	92
TABELA 10 - Caracterização dos casos de acordo com o número de procedimentos por feto.....	92
TABELA 11 - Caracterização dos casos de acordo com a concentração de hemoglobina .....	93
TABELA 12 - Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia .....	93
TABELA 13 - Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia e o valor da hemoglobina.....	94
TABELA 14 - Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia e o déficit de hemoglobina.....	95

TABELA 15 - Distribuição dos casos de acordo com a presença de hidropisia no momento da inclusão no estudo.....	96
TABELA 16 - Valores das razões das medidas cardíacas avaliadas e o comprimento do fêmur.....	97
TABELA 17 - Relações entre as razões das medidas cardíacas avaliadas e o comprimento do fêmur e o déficit de hemoglobina.....	98
TABELA 18 - Valores das razões das medidas cardíacas avaliadas e o comprimento do fêmur de acordo com o estado transfusional .....	101
TABELA 19 - Acuidade diagnóstica das razões das medidas cardíacas avaliadas e o comprimento do fêmur para a detecção da anemia moderada e grave.....	105

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

FIGURA 1 - Imagem ultra-sonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano das válvulas atrioventriculares para o posicionamento do cursor do modo-M.....	83
FIGURA 2 - Imagem ultra-sonográfica em modo-M e medida do diâmetro biventricular externo (DBVE).....	83
FIGURA 3 - Imagem ultra-sonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano do septo interventricular para o posicionamento do cursor do modo-M.....	84
FIGURA 4 - Imagem ultra-sonográfica em modo-M e medida do diâmetro atrioventricular (DAV).....	84
FIGURA 5 - Imagem ultra-sonográfica em modo-B e medida do comprimento do fêmur (CF).....	85
FIGURA 6 - Modelo de resposta fisiopatológica do coração fetal à Anemia.....	121

### Gráficos

GRÁFICO 1 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade (em anos) no momento da inclusão no estudo.....	74
GRÁFICO 2 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a paridade no momento da inclusão no estudo.....	75
GRÁFICO 3 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o grupo sanguíneo.....	76
GRÁFICO 4 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o tipo de anticorpo identificado no painel de hemácias.....	77
GRÁFICO 5 - Distribuição das gestantes de acordo com a causa provável da isoimunização.....	78
GRÁFICO 6 - Distribuição dos casos de acordo com a idade gestacional (em semanas) no momento da inclusão no estudo.....	80

GRÁFICO 7 - Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia.....	94
GRÁFICO 8 - Distribuição dos casos de acordo com classificação da anemia e o valor da hemoglobina.....	95
GRÁFICO 9 - Distribuição dos casos de acordo com classificação da anemia e o déficit da hemoglobina.....	96
GRÁFICO 10 - Distribuição dos casos de acordo com a presença de hidropisia no momento da inclusão no estudo.....	97
GRÁFICO 11 - Razão diâmetro biventricular externo e comprimento do fêmur versus déficit de hemoglobina .....	99
GRÁFICO 12 - Razão diâmetro atrioventricular e comprimento do fêmur versus déficit de hemoglobina .....	99
GRÁFICO 13 - Razão circunferência cardíaca e comprimento do fêmur e versus déficit de hemoglobina.....	100
GRÁFICO 14 - Curva ROC da razão diâmetro biventricular externo e comprimento do fêmur para o diagnóstico de anemia moderada e grave (Área= 0,705 e valor $p < 0,001$ ).....	102
GRÁFICO 15 - Curva ROC da razão diâmetro atrioventricular e comprimento do fêmur para o diagnóstico de anemia moderada e grave (Área= 0,647 e valor $p = 0,008$ ).....	103
GRÁFICO 16 - Curva ROC da razão circunferência cardíaca e comprimento do fêmur para o diagnóstico de anemia moderada e grave (Área= 0,690 e valor $p = 0,001$ ).....	104

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	21
2. 1 Isoimunização materna e doença hemolítica perinatal.....	22
2.1.1 Definições.....	22
2.1.2 Incidência.....	23
2.1.3 Patogenia.....	26
2.2 Anemia fetal por antígenos eritrocitários.....	29
2.2.1 Conceito e classificações.....	29
2.2.2 Fisiopatologia.....	34
2.2.2.1 Respostas hematológicas.....	34
2.2.2.2 Respostas hemodinâmicas.....	37
2.2.2.3 Respostas metabólicas.....	41
2.2.2.4 Hidropisia fetal.....	43
2.2.3 Diagnóstico não invasivo.....	46
2.2.3.1 Detecção sérica de anticorpos.....	46
2.2.3.2 Cardiotocografia.....	48
2.2.3.3 Ultra-sonografia.....	49
2.2.3.4 Dopplerfluxometria.....	54
2.2.3.5 Medidas ultra-sonográficas de avaliação do tamanho do coração fetal.....	61
2.2.3.5.1 Diâmetro biventricular externo.....	63
2.2.3.5.2 Índice cardiorácico.....	65
2.2.3.5.3 Circunferência cardíaca.....	68
3 OBJETIVOS.....	69
3.1 Objetivo principal.....	70
3.2 Objetivos secundários.....	70
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	71

4.1 Pacientes.....	72
4.1.1 Critérios de inclusão.....	72
4.1.2 Critérios de exclusão.....	72
4.1.3 Caracterizações e distribuições das gestantes e dos casos.....	73
4.2 Métodos.....	80
4.2.1 Avaliação ultra-sonográfica.....	81
4.2.2 Cálculo da circunferência cardíaca.....	85
4.2.3 Coleta de sangue fetal e determinação da concentração de hemoglobina.....	86
4.2.4 Cálculo do déficit de hemoglobina e classificação dos fetos quanto à anemia.....	87
4.2.5 Análise estatística.....	88
4.2.5.1 Cálculo amostral.....	88
4.2.5.2 Tratamento estatístico.....	89
4.3 Aspectos éticos.....	90
5 RESULTADOS.....	91
6 COMENTÁRIOS.....	106
6.1 Por que estudar as gestações com ISO?.....	107
6.2 Por que buscar métodos diagnósticos não invasivos de anemia fetal?.....	107
6.3 Por que avaliar o tamanho do coração fetal?.....	112
6.4 Por que avaliar o DBVE, o DAV e a CC fetal?.....	116
6.5 Modelo de resposta fisiopatológica do coração fetal à anemia.....	118
6.6 Comentários finais.....	122
7 CONCLUSÕES.....	130
REFERÊNCIAS.....	132
APÊNDICES E ANEXO.....	150



# 1 INTRODUÇÃO

---

A doença hemolítica perinatal (DHPN), secundária à sensibilização materna por antígenos eritrocitários, representa não só a causa principal, mas, sobretudo, causa evitável de anemia fetal e neonatal. A partir de 1968, houve considerável diminuição de sua incidência em todo o mundo. Esse fato se deve principalmente ao advento, à disponibilidade e à utilização da imunoglobulina antiD, cuja administração nas mulheres susceptíveis constitui profilaxia altamente eficaz. No entanto, o decréscimo do número de novos casos ocorreu, de forma menos acentuada, nos países em desenvolvimento.

Apesar de preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil para a prevenção da isoimunização (ISO) nas mulheres susceptíveis, a imunoglobulina antiD ainda não é amplamente utilizada no nosso e em vários outros países. As deficiências da assistência pré e pós-natal, a clandestinidade dos abortamentos provocados e a falta de permissão para a administração desse medicamento durante a gestação pelo Sistema Único de Saúde contribuem para os altos índices de prevalência de mulheres Rh negativo sensibilizadas no Brasil.

Além disso, a ISO, por outros antígenos do sistema *Rhesus* (Rh) que não o antígeno D, e por antígenos de outros grupos, apesar de menos freqüente, continua a ocorrer de forma universal e numa incidência crescente em todo o mundo, inclusive nos países desenvolvidos. A causa provável desse fato pode estar associada à ocorrência da maternidade em idades mais avançadas e, conseqüentemente, ao aumento do tempo de exposição às transfusões sangüíneas.

Para o acompanhamento e tratamento adequados da DHPN, é necessário o conhecimento da gravidade da anemia fetal. O método mais acurado, considerado o padrão ouro para o diagnóstico preciso do grau de

---

anemia fetal, é a determinação da concentração da hemoglobina e/ou do hematócrito em amostra de sangue do cordão umbilical, coletada por punção guiada pela ultra-sonografia (US). No entanto, a cordocentese é uma intervenção que envolve riscos para o concepto e só deve ser indicada quando esses riscos são inferiores aos benefícios eventualmente proporcionados pelo procedimento.

Desde sua fundação em 1989, o Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) vem desenvolvendo uma linha de pesquisa de diagnóstico de anemia fetal com a utilização de métodos não invasivos.

Esses estudos iniciaram-se com a realização de duas teses de mestrado que avaliaram os traçados cardiotocográficos de gestantes isoimunizadas e os compararam com as concentrações de hemoglobina do cordão umbilical (LIMA, 1986; MELO, 2000). A seguir, vieram outros trabalhos relacionando o grau de anemia fetal aos achados da dopplerfluxometria (DP) de vários segmentos vasculares fetais, como o de Lopes (2001), o de Taveira (2001), o de Lage (2004) e o de Corrêa Jr. (2006).

Com o interesse em estudar o comportamento ou as respostas do coração fetal à anemia, outros autores correlacionaram a medida ultrasonográfica do diâmetro biventricular externo (DBVE) do coração fetal com o grau de anemia fetal, como Rodrigues (2002) e Barcelos (2003). Apocalypse (2003), reunindo avaliações obtidas a partir da utilização de vários métodos não invasivos, propôs um escore não invasivo para a predição da anemia fetal. Krettli, (2006) correlacionou o DBVE e o grau de acidemia presente no processo de anemia fetal.

O presente estudo representa uma continuação desse trabalho de pesquisa de diagnóstico de anemia fetal com a utilização de técnicas não invasivas e tem o intuito de avançar um pouco mais no conhecimento das modificações que ocorrem no coração fetal frente ao processo anêmico, além de possibilitar mais um método para o diagnóstico não invasivo dessa doença.

O trabalho resulta do imenso interesse em nós despertado por essa área de conhecimento tão importante e fascinante da Medicina Fetal. Foi incentivado pelo acolhimento que recebemos no grupo do CEMEFE criado e liderado pelo Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral. Constitui a concretização de um desejo, mantido latente por muitos anos, de acrescentar a tese de doutorado à nossa trajetória acadêmica na FM-UFMG (Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais), caminho este de ensino e de aprendizado constantes, que procuramos sempre percorrer com entusiasmo e que é motivado pelo amor à Medicina, especialmente pela Obstetrícia; e, nos últimos anos, pela Medicina Fetal.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

## 2. 1 Isoimunização materna e doença hemolítica perinatal

### 2.1.1 Definições

A isoimunização (ISO) ou aloimunização materna é caracterizada pela presença, no sangue da gestante, de anticorpos contra antígenos eritrocitários fetais herdados geneticamente de seu genitor e que estão ausentes nas hemácias maternas (MOISE JR., 2005).

A incompatibilidade sangüínea materno-fetal pode provocar resposta imunológica materna com a produção de anticorpos capazes de atravessar a barreira placentária e atingir a circulação fetal. Esses anticorpos aderem-se à superfície das hemácias fetais, ocasionando redução do tempo de vida dessas células e a sua destruição no sistema retículo endotelial. O resultado desse processo hemolítico imunomediado é a anemia do feto ou do recém-nascido, denominada doença hemolítica perinatal (DHPN) ou anemia hemolítica perinatal (BOWMAN, 1999; MANNING, 2000).

A destruição acelerada das hemácias fetais estimula o aumento da eritropoiese, podendo ser observadas células nucleadas em sua circulação (eritroblastos); daí o termo eritroblastose fetal, que também é freqüentemente utilizado para essa doença (BOWMAN, 1999; NICOLAIDES *et al.*, 1985).

### 2.1.2 Incidência

Desde as descrições iniciais da DHPN até o final da década de 60, a sua incidência manteve-se inalterada, sendo relatada uma para cada 100 das segundas gestações. Existem algumas explicações para essa incidência, abaixo daquela que seria estatisticamente esperada, se for considerado o número existente de casais com Rh incompatíveis. As principais são o efeito protetor dos anticorpos ABO na isoimunização pelo grupo Rh (ISO-Rh), o Rh do feto - que nem sempre é positivo - e a capacidade imunológica individual de responder aos antígenos eritrocitários (CONTRERAS; SILVA, 1994).

A partir do advento da imunoglobulina anti-D, da comprovação de sua eficácia preventiva, da liberação de seu uso pela *Food Drug Administration* e de sua utilização rotineira, houve sensível diminuição da incidência da doença nos países em que esse recurso é utilizado. Para Segata e Mari (2004), a profilaxia com o uso da imunoglobulina antiD propiciou uma diminuição na incidência da DHPN de 45 por 10.000 nascimentos (nascidos vivos e natimortos) para 10,2 por 10.000 nascimentos. No entanto, mesmo em países como os Estados Unidos da América (EUA), a ISO materna por antígenos eritrocitários ainda é a causa mais freqüente de anemia fetal (MARTIN *et al.*, 2002).

De acordo com Moise Jr. (2002), a incidência de DHPN nos EUA diminuiu de 43,3 casos para 1.000 nascidos vivos em 1967 para 2,6 para 1.000 em 1996. Mas ainda ocorre, de maneira geral, em um a seis casos para cada 1.000 nascimentos vivos.

No entanto, Moise Jr. (2000) relatou que a incidência de ISO pelo antígeno Kell, que era de 2,2 e 1,6 casos para cada 1.000 amostras de sangue

---

analisadas em 1967 e 1969, respectivamente, segundo Queenan *et al.* (1969), cresceu para 3,2 / 1.000 em 1996. A explicação pode estar no aumento das detecções desse anticorpo devido à melhoria das técnicas dos laboratórios. Ainda é possível que o aumento da idade materna possa acarretar maior probabilidade de exposição das mulheres às transfusões sanguíneas, o que tem o potencial de resultar em sensibilização.

Segundo Chavez, Mulinare e Edmonds (1991), um recém-nascido em cada 1.000 nascidos vivos nos EUA apresenta alguma repercussão da DHPN, com algumas variações regionais. Uma revisão de registros de nascimentos daquele país revelou que 6,7 recém-nascidos para cada 1.000 nascidos vivos provinham de gravidez complicada pela ISO materna (MARTIN *et al.*, 2002).

No Canadá e no Reino Unido, a DHPN acomete 0,4/1.000 nascimentos ou 1 a 2% das mulheres Rh negativo. Essa diminuição acentuada da frequência é atribuída ao uso da imunoglobulina e também às mudanças no tamanho das famílias e às melhorias nos cuidados perinatais (FUNG; EASON, 2003). Em Liverpool, a incidência também foi reduzida, de 1/238 em 1974 para 1/963 em 1988 (CLARKE, 1989).

Cabral (2005) afirma que, apesar de não existirem dados estatísticos exatos, mas considerando-se a prevalência de mulheres isoimunizadas, estima-se que o número de casos da doença nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, seja muito mais alto que os anteriores. No entanto, para Santos *et al.* (1998), a DHPN acometeria três em cada 1.000 nascimentos no Brasil.

A incidência da ISO sofre a influência de vários fatores. A presença do antígeno D é afetada pelas raças e pelas regiões: nos chineses e japoneses é próxima de 100%; na população dos índios americanos, 99%; nas pessoas de



---

origem indiana oriental e indochinesa, aproximadamente 98%; e nos afro-americanos varia de 92 a 93%. Nos caucasianos, as taxas de incidência são bem mais baixas e variam de 35% na população finlandesa a 85% na população basca. De maneira geral, a incidência esperada de incompatibilidade sangüínea Rh entre casais brancos é de 10% e entre casais negros de 7,8% (MANNING, 2000).

São ainda fatores importantes na determinação da incidência: o Rh do feto (fator decisivo): a predisposição genética materna à resposta imunológica; a presença e o volume de hemorragias transplacentárias feto-materna antes ou durante o parto; o número de gestações; as intercorrências gestacionais associadas (cesariana, extração manual de placenta, hemorragias obstétricas, gravidez múltipla, etc.); e o sexo fetal (durante a primeira gravidez observou-se predominância da isoimunização nos fetos do sexo masculino) - (CORRÊA; CORRÊA JR., 2004).

A incompatibilidade ABO é fator de proteção para a ISO por outros antígenos por haver destruição rápida na circulação materna das células fetais com antígenos incompatíveis antes mesmo de provocarem resposta imunológica aos antígenos do grupo Rh (NEVANLINNA; VAINIO, 1956). A incidência de ISO diminui em 20% na raça branca quando o feto apresenta simultaneamente incompatibilidade do grupo ABO com sua mãe (CONTRERAS, 1997).

### 2.1.3 Patogenia

Para ocorrer sensibilização materna, é necessário que o feto seja antigenicamente positivo e a gestante seja Rh negativo e tenha capacidade imunológica de responder ao estímulo antigênico. O *locus* do grupo Rh fica no braço curto do cromossomo 1, sendo composto por dois genes, o RhD e o RhCE, existindo homologia de 96% entre eles (CHERIF-ZAHAR *et al.*, 1991). Esses genes são os responsáveis por 80 a 90% dos casos de ISO e têm transmissão autossômica dominante. A presença do gen RhD caracteriza o indivíduo Rh positivo e a sua ausência o Rh negativo. Além de ter importância única pelo seu grande potencial imunogênico, o antígeno D é a causa principal da ISO materna. É denominado antígeno típico por ter sido o primeiro a ser reconhecido como causa da ISO (BOWMANN, 1999).

Entretanto, existem mais de 50 antígenos implicados na DHPN, como o Rhc e o Rhe, além de outros antígenos atípicos, cuja ocorrência não é normalmente esperada (antígeno K do sistema Kell, Jk<sup>a</sup> e Jk<sup>b</sup> do sistema Kidd, Fy<sup>a</sup> e Fy<sup>b</sup> do sistema Duffy e Le<sup>a</sup> e Le<sup>b</sup> do sistema Lewis, principalmente). Causam ISO geralmente através de transfusões incompatíveis e continuam a ser um problema porque o sangue é normalmente testado apenas para o sistema ABO e para o antígeno D do sistema Rh. Além disso, não estão disponíveis imunoglobulinas profiláticas contra eles (BOWMANN, 1999).

Spong, Porter e Queenan (2001) relataram que a presença de outros anticorpos associados ao antiD aumenta significativamente o risco de transfusão intra-uterina (TIU). Observaram também resultados fetais desfavoráveis em gravidezes com anticorpos antiD e antiC, com ou sem antiE. A presença de antiD,

porém, parece ser o fator mais importante no curso das gestações com ISO com múltiplos anticorpos.

Quando existe ISO materna por mais de um antígeno, a hemólise tende a ser mais intensa, exceto na incompatibilidade simultânea pelos dois sistemas - o Rh e o ABO - situação em que a hemólise tende a ser de menor monta. O risco de desenvolver anticorpos antiD na presença de incompatibilidade ABO coincidente é de 1,5% e na ausência é de 16% (NEVANLINNA; VAINIO, 1956). A incompatibilidade pelos antígenos do grupo ABO isolada não causa anemia fetal grave, perdendo-se os efeitos benignos dessa incompatibilidade com a interrupção da interface placentária materno-fetal no parto.

Como os antígenos estão presentes na superfície das hemácias, a exposição às células sangüíneas é necessária para que ocorra a sensibilização do sistema imunológico. Isso ocorre quando o organismo da mulher do grupo Rh negativo entra em contato com hemácias Rh positivo. A teoria da ocorrência de hemorragia transplacentária foi proposta por Weiner (1948) e confirmada por Chown (1954), sendo verificada a existência das células fetais na circulação materna por método bastante sensível descrito por Kleihauer, Braun e Betke (1957).

As células fetais são detectadas na circulação materna desde a oitava semana de gestação (ZIPURSKY *et al.*, 1963), presentes em 6,7%, 15,8% e 28,9% dos casos no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente (COHEN; GUSTAFSON; EVANS, 1964). Também Bowman, Pollock e Penston (1986), utilizando o teste de Kleihauer, constataram a presença de 0,01 ml de células fetais em 3%, 12% e 46% do sangue das mulheres em cada um dos três sucessivos trimestres de gestação, respectivamente.

---

As causas de sensibilização são as transfusões de sangue e derivados incompatíveis utilizados em terapêutica, o compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas e, principalmente, as hemorragias feto-maternas. O principal mecanismo da ISO materna é a ocorrência de hemorragias feto-maternas espontâneas, que podem ocorrer em até 75% das gestantes durante a gravidez ou no parto. O inverso, isto é, a hemorragia materno-fetal é bem mais rara (BOWMAN; POLLOCK; PENSTON, 1986; SCOTT *et al.*, 1977). No terceiro trimestre da gestação, 1 a 3% das mulheres apresentam hemorragias feto-maternas (CONTRERAS; SILVA, 1994). A frequência e o volume das hemorragias feto-maternas aumentam com o evoluir da gravidez.

As chances de ocorrência das hemorragias feto-maternas aumentam nas intercorrências hemorrágicas gestacionais (principalmente gravidez ectópica), se são realizados procedimentos obstétricos invasivos (biópsia de vilo corial, amniocentese, cordocentese, etc.), na extração manual da placenta e na versão cefálica externa. Podem ocorrer durante o parto, cesariana ou curetagem uterina e nos traumatismos abdominais. A ruptura traumática da placenta no momento do parto associa-se à hemorragia transplacentária em quase dois terços (64%) dos casos (MANNING, 2000).

A incidência de hemorragia transplacentária após o aborto varia de 5 a 25%. Nos casos de abortamentos provocados, pode chegar a 20 a 25%, sendo o volume de sangue maior que 0,2 ml em 4% desses casos. A ISO ocorre em 1,5 a 2% dos casos de abortamentos espontâneos após a 12ª semana e em 4 a 5% dos casos de abortamentos provocados (BOWMAN, 1999).

A resposta imunológica primária aos antígenos eritrocitários é mediada pela imunoglobulina M, com peso molecular elevado (900.000 daltons), por isso

---

não atravessa a placenta. Ocorre lentamente, geralmente entre oito e nove semanas, podendo aparecer até seis meses após esse primeiro contato (BOWMAN, 1999).

A quantidade de sangue incompatível suficiente para provocar a sensibilização em indivíduo imunocompetente é de 0,1 ml de hemácias Rh positivo. Cerca de um terço das mães expostas ao antígeno antiD não desenvolve resposta imune (MANNING, 2000).

Em seguida à resposta primária, ao haver novo contato com o antígeno eritrocitário, ocorre a resposta secundária. Em geral, esta é rápida, entre dois a sete dias após a exposição a pelo menos 0,01 ml de hemácias Rh positivo. Há, então, produção de imunoglobulinas maternas do tipo G pelos linfócitos B de memória. Por possuírem baixo peso molecular (160.000 daltons), atravessam livremente a barreira placentária e se ligam às hemácias fetais. Essas células são seqüestradas pelos macrófagos no baço e no fígado e são hemolisadas, resultando em anemia de graus variáveis (BOWMAN, 1999; MOISE JR., 2002).

## 2.2 Anemia fetal por antígenos eritrocitários

### 2.2.1 Conceito e classificações

O termo anemia define clinicamente a diminuição, em relação aos valores normais, de forma isolada ou em conjunto, do número de hemácias, do hematócrito ou dos níveis da hemoglobina. Esta é transportada no sangue pelas hemácias e tem como principal função levar o oxigênio aos tecidos.

Cabral *et al.* (1998) e Nicolaides *et al.* (1985) consideraram anemia fetal grave a presença de níveis de hemoglobina abaixo de 7g% ou hematócrito inferior a 20%. A anemia moderada foi determinada por valores de hemoglobina entre 7 e 10 g% e de hematócrito entre 20 e 30%. Valores acima destes e abaixo do normal caracterizaram a anemia fetal leve.

Todavia, a observação de que a concentração da hemoglobina aumenta com o avançar da gestação sinalizou que esses conceitos de diagnóstico não estavam totalmente adequados e precisavam ser modificados.

Nicolaides *et al.* (1988b) estabeleceram uma média de referência de concentração de hemoglobina em sangue de cordão umbilical de 210 fetos normais. Observaram que nas gravidezes normais a hemoglobina fetal média aumenta linearmente de 11 g/dl na 17<sup>a</sup> semana de gestação para 15g/dl na 40<sup>a</sup> semana, com desvio-padrão de 1g/dl. Formularam a seguinte equação de regressão para cálculo da concentração normal de hemoglobina fetal esperada (Hb Esp) de acordo com a idade gestacional:

$$\text{Hb Esp} = (0,19 \times \text{Idade gestacional em semanas}) + 7,9$$

No mesmo estudo, os autores também avaliaram a concentração de hemoglobina no sangue fetal de 154 gestantes com ISO entre 17 e 36 semanas. Nos 48 fetos com sinais de hidropisia à US, apesar do aumento linear da concentração de hemoglobina com o avançar da gestação, esta foi de 7 a 10 g/dl abaixo da média da concentração de hemoglobina esperada em uma gravidez normal. Assim, concluíram que, nas gestantes com ISO o grau da doença fetal pode ser avaliado e tratado com base no desvio da média da concentração de hemoglobina fetal do valor normal. O déficit de hemoglobina (Déf Hb) foi então

definido como a diferença entre a Hb Esp (no percentil 50) e a concentração de hemoglobina encontrada (Hb Enc).

$$\text{Déf Hb} = \text{Hb Esp} - \text{Hb Enc}$$

A anemia fetal foi então classificada, de acordo com esses autores, nesse mesmo estudo, em:

- Anemia leve: Déf Hb < 2g/dl.
- Anemia moderada:  $2\text{g/dl} \leq \text{Déf Hb} \leq 7 \text{ g/dl}$ .
- Anemia grave: Déf Hb > 7g/dl.

Nicolaides *et al.* (1988c) demonstraram que a contagem de reticulócitos, fator que reflete a eritropoiese medular como resposta à anemia, só ultrapassava os dois desvios-padrão dos valores dos fetos normais a partir de um Déf Hb de 2 g/dl. Nicolaides, Bilardo e Campbell (1990) observaram, ainda, que o percentil 2,5 da curva de normalidade de Nicolaides correspondia a um Déf Hb de 2 g/dl. Baseado nesses estudos, estabeleceram que se poderia classificar um feto como anêmico sempre que o Déf Hb fosse igual ou maior que 2g/dl, independentemente da idade gestacional.

De acordo com Boulot *et al.* (1993) e Forestier *et al.* (1991), na gestação normal a concentração de hemoglobina fetal aumenta linearmente de 11,1 g/dl na 18<sup>a</sup> semana de gestação para 13,6 g/dl na 29<sup>a</sup>, atingindo aproximadamente 17 g/dl na 40<sup>a</sup> semana. Esse aumento é devido à diminuição progressiva da pressão de oxigênio e tem como finalidade manter o conteúdo normal desse gás. O valor médio da concentração de hemoglobina encontra-se acima de 10,0 g/dl a partir da 16<sup>a</sup> semana. A anemia fetal foi definida quando os

valores do hematócrito no sangue fetal encontravam-se dois ou mais desvios-padrão abaixo da média esperada para aquela idade gestacional.

Oepkes *et al.* (1994) consideraram anemia grave a concentração de hemoglobina situada em seis ou mais desvios-padrão abaixo da média considerada normal para a idade gestacional. Em estudo posterior, Oepkes *et al.* (2006) classificaram a anemia como grave quando a concentração de hemoglobina estava cinco ou mais desvios-padrão abaixo da Hb Esp. Nessas situações, declararam que a necessidade de TIU era imediata. Os fetos com concentrações de hemoglobina maiores que essas foram considerados portadores de anemia leve ou moderada.

Em estudos correlacionando achados de DP da artéria esplênica e anemia fetal, Bahado-Singh *et al.* (1998, 1999, 2000a) consideraram a existência de anemia quando o Déf Hb era  $\geq 2$  g/dl e de anemia grave quando  $\geq 5$ g/dl, valores estes equivalentes a 2 e 5 desvios-padrão abaixo da média da Hb Esp para a idade gestacional, respectivamente.

Ao estudar 265 fetos normais, Mari (2000) também observou que a concentração de hemoglobina aumentava com o avançar da idade gestacional, mas de maneira exponencial e não linear, como se acreditava anteriormente. Publicou, com base nesses achados, sua tabela de referência de valores normais de concentração de hemoglobina. A Hb Esp foi, então, calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Hb Esp} = e^{2,84 - 8,55 / \text{idade gestacional}}$$

Ainda nesse estudo, avaliando 111 fetos com risco de anemia com a utilização da DP da artéria cerebral média e considerando os múltiplos da



mediana (MoM) de valores esperados da concentração da hemoglobina de acordo com a idade gestacional, classificou a anemia em:

- Anemia ausente:  $Hb\ Enc \geq 0,84\ MoM\ Hb\ Esp.$
- Anemia leve:  $0,65\ MoM\ Hb\ Esp \leq Hb\ Enc < 0,84\ MoM\ Hb\ Esp.$
- Anemia moderada:  $0,55\ MoM\ Hb\ Esp \leq Hb\ Enc < 0,65\ MoM\ Hb\ Esp.$
- Anemia grave:  $Hb\ Enc < 0,55\ MoM\ Hb\ Esp.$

Ohls (2001, *apud* CAVALIERI, 2004) preconizou que os valores médios da concentração de hemoglobina durante a gestação variam de 8,0 a 10,0 g/dl na 12<sup>a</sup> semana, 10,0 na 16<sup>a</sup>, 11,0 na 20<sup>a</sup>, 14,0 na 24<sup>a</sup>, 14,5 na 28<sup>a</sup> e 15,0 na 34<sup>a</sup> (CAVALIERI, 2004).

Duckler *et al.* (2003) utilizaram como ponto de corte o valor do Déf Hb  $\geq$  5g/dl para a consideração de anemia fetal importante.

A concentração de hemoglobina fetal aumenta, em uma gestação normal, de 9g/dl nas 20 semanas para 16 g/dl no termo (PARNET-MATHIEU, 2004). O autor considerou a presença de anemia fetal quando a Hb Enc estava abaixo de 7 g/dl no decorrer do segundo trimestre, de 9 g/dl no terceiro e de 10 g/dl ao nascimento.

Para Harrington, Fayad e Nicolaides (2004), a presença de anemia significativa deve ser diagnosticada quando a Hb Enc está dois ou mais desvios-padrão abaixo da média da Hb Esp para a idade gestacional, de acordo com curva de Nicolaides *et al.*, 1988b.

Bartha *et al.* (2005) adotaram dois critérios de consideração da existência de anemia moderada e grave. O primeiro critério considerado foi quando a concentração de hemoglobina estava quatro desvios-padrão abaixo do

---

valor esperado para a idade gestacional de acordo com curva de Nicolaidis *et al.*, 1988b. O segundo critério adotado foi de acordo com a classificação de Mari (2000), que considerou a presença de anemia moderada e grave quando a Hb Enc estava 0,65 MoM abaixo do valor da Hb Esp.

### 2.2.2 Fisiopatologia

A anemia fetal pode ocorrer por diferentes causas, entre elas a destruição de hemácias, a hemorragia e os distúrbios adquiridos ou hereditários da produção de eritrócitos. A primeira condição está presente na ISO, constituindo a hemólise fetal sua fisiopatologia básica. Quando os anticorpos maternos anti-Rh se ligam às hemácias fetais Rh positivo, estas sofrem um processo de opsonização, isto é, ficam recobertas por anticorpos, o que causa a sua destruição pelos macrófagos esplênicos do sistema retículo-endotelial. O feto é submetido a graus variáveis de anemia, com conseqüente hipóxia, e compensa essas alterações com adaptações hematológicas, hemodinâmicas e metabólicas (NICOLAIDES, 1989).

#### 2.2.2.1 Respostas hematológicas

A eritropoiese no embrião e no feto pode ser dividida em três períodos: mesoblástico, hepato-esplênico e mielóide, cada um correspondendo ao órgão hematopoiético preponderante do período, isto é, vesícula vitelina, fígado e baço e medula óssea, respectivamente. A vesícula vitelina inicia sua função

hematopoiética na terceira semana de vida intra-uterina. A etapa hepato-esplênica estende-se, predominantemente, da 10<sup>a</sup> à 24<sup>a</sup> semana de gestação, porém o fígado continua a produzir hemácias até a primeira semana de vida pós-natal (NICOLAIDES *et al.*, 1988b; 1988c).

A partir da 16<sup>a</sup> semana, há rápida diminuição na hematopoiese extramedular e rápido aumento na medular. A diminuição da contribuição do fígado é observada pelo decréscimo da contagem de eritroblastos no sangue fetal com o avançar da gravidez. Como ocorre em outros sítios de eritropoiese extramedular, o fígado não possui mecanismos para evitar a liberação de células precursoras nucleadas, como os eritroblastos e reticulócitos, na circulação periférica. Por outro lado, na medula óssea, órgão primariamente hematopoiético, a presença de estreitos sinusóides só permite a liberação de reticulócitos como precursores eritrocitários nucleados na circulação; e em menor proporção que o fígado (NICOLAIDES *et al.*, 1988b; 1988c).

Sendo assim, no feto humano de gestações sem intercorrências:

- A contagem de eritrócitos e a concentração de hemoglobina aumentam com o avançar da gestação, possivelmente para compensar a queda da pressão de oxigênio na veia umbilical (SOOTHILL *et al.*, 1987).
- A concentração de hemoglobina e a contagem de eritrócitos aumentam linearmente ao longo da gestação, variando, respectivamente, de 11 g/dl e  $2,5 \times 10^{12}/l$  nas 17 semanas para 15,5 g/dl e  $4,5 \times 10^{12}/l$  nas 40 semanas.
- Os eritroblastos são liberados somente dos sítios extramedulares, portanto, sua contagem pode ser considerada um indicador indireto da eritropoiese extramedular. A contagem de eritroblastos diminui exponencialmente de 83/100 leucócitos com 17 semanas para 4/100 leucócitos nas 40 semanas.

- Os reticulócitos são o produto da eritropoiese extramedular e medular e o decréscimo de sua contagem com o decorrer da gestação, reflete a maturação progressiva desta última. A contagem de reticulócitos decresce linearmente de uma média de  $27,5 \times 10^9/l$  ou 10/100 hemácias com 17 semanas para  $17,5 \times 10^9/l$  ou 4/100 hemácias com 40 semanas (NICOLAIDES *et al.*, 1988b; 1988c).

A hemólise fetal produz anemia e estimulação da produção de eritropoetina. Finne (1968) colheu amostras de sangue do cordão umbilical e do líquido amniótico após o parto a termo de mulheres com ISO e verificou que quando a concentração de hemoglobina estava entre 10 e 11 g/dl (correspondente a um déficit de 6 a 7 g/dl), havia associação com aumento importante dos níveis de eritropoetina no plasma e no líquido amniótico. Nos graus mais leves de anemia, a eritropoetina estava menos aumentada.

É possível que o recrutamento da eritropoiese extramedular ocorra em altas concentrações de eritropoetina, enquanto a medula é sensível a elevações menores dessa substância (NICOLAIDES, 1989). Quando a capacidade da medula óssea de produzir células sangüíneas é ultrapassada, há estimulação de sítios extramedulares primários de eritropoiese, como o fígado e o baço; mas também de outros, como os rins, as adrenais e as mucosas intestinais.

Nicolaidés *et al.* (1988c), analisando amostras de sangue de 126 fetos entre 17 e 36 semanas com anemia devido à ISO materna, constataram que a contagem de reticulócitos aumenta linearmente com a anemia fetal. A contagem de eritroblastos aumenta exponencialmente e eritroblastose significativa é observada apenas quando o Déf Hb é maior que 7g/dl.

---

Quando o Déf Hb situa-se entre 2 e 7 g/dl com reticulocitose sem eritroblastose, o feto está respondendo à anemia leve ou moderada, estimulando a eritropoiese intramedular. Na anemia grave (Déf Hb  $\geq$  7 g/dl), há recrutamento da eritropoiese extramedular resultando em eritroblastose e hidropisia. Quando a hipóxia atinge graus mais intensos, ocorre a falência de todo o sistema hematopoiético (NICOLAIDES *et al*, 1985).

#### 2.2.2.2 Respostas hemodinâmicas

Duke e Abelmann (1969) demonstraram que o adulto humano compensa a anemia por hipóxia aumentando o débito cardíaco e o fluxo sangüíneo. Essa elevação do débito cardíaco tem como finalidade primordial manter a oxigenação e o equilíbrio metabólico nos vários órgãos.

Embora possam não refletir completamente o que ocorre em nossa espécie, muitos estudos foram feitos em fetos de animais para tentar reproduzir as respostas hemodinâmicas do feto humano à anemia e tentar esclarecer os mecanismos responsáveis por essas alterações (FAN *et al.*, 1980; FINN *et al.*, 1961; FUMIA; EDELSTONE; HOLZMAN, 1984; KIRSCHBAUM; BRINKMAN; ASSALI, 1971; PEETERS *et al.*, 1979).

Peeters *et al.* (1979), em estudo em fetos de ovelhas, constataram que a redução da concentração de oxigênio no sangue leva ao aumento do fluxo sangüíneo para órgãos vitais como o cérebro, o coração e as adrenais.

Fan *et al.* (1980) e Fumia, Edelstone e Holzman (1984), em estudos semelhantes realizados em cachorros e em fetos de ovelhas, respectivamente,

também observaram que a redução do hematócrito conduz à elevação do fluxo nesses órgãos. Por outro lado, o fluxo se manteve constante no trato intestinal, baço, rins, placenta e pele, com conseqüente hipoxigenação desses tecidos. Esses autores concluíram que na anemia de fetos de animais ocorre a centralização, fenômeno semelhante àquele presente na hipoxemia, e que como a pressão de perfusão não se altera, a resistência vascular periférica diminui nessa situação.

Buscando demonstrar que a anemia fetal em humanos conduz ao aumento do débito cardíaco, foram realizados estudos após TIU. No entanto, Copel *et al.* (1988) não encontraram alteração no débito cardíaco 24 horas após a correção da anemia por TIU intravascular. Mas, Moise Jr. *et al.* (1990) verificaram diminuições dos débitos cardíacos após correção aguda da anemia com TIU, sendo que as avaliações foram realizadas, diferentemente dos autores anteriores, uma hora após as TIUs intravasculares, o que pode ter influenciado os resultados encontrados.

Em avaliações de DP, a literatura referencia que os débitos cardíacos biventriculares de fetos anêmicos são mais elevados que os dos controles pareados pela idade gestacional (COPEL *et al.*, 1989; RIZZO *et al.*, 1990; VISSER; DESMEDT; MEIJBOOM, 1988).

Os determinantes do débito cardíaco são a frequência cardíaca, a pré-carga, a pós-carga e a contratilidade miocárdica (MOISE JR. *et al.*, 1990).

Duas causas principais têm sido sugeridas para explicar o aumento do débito cardíaco na anemia fetal (COPEL *et al.*, 1989; KIRKINEN; JOUPPILA; EIKNES, 1981; 1983; RIGHTMIRE *et al.*, 1986; RIZZO *et al.*, 1990; e RIZZO; ARDUINI; ROMANINI, 1995):

- A diminuição da viscosidade sangüínea levando à elevação do retorno venoso e da pré-carga.
- A vasodilatação periférica resultante da hipóxia e da diminuição da pós-carga.

Para Nicolaides (1989), há ainda um outro mecanismo: a estimulação hipóxica dos quimiorreceptores conduzindo ao aumento da contratilidade miocárdica.

Uma das conseqüências mais importantes da diminuição do hematócrito é a redução da viscosidade do sangue. Essa alteração conduz ao aumento do retorno venoso, o que causa a elevação da pré-carga (FUMIA; EDELSTONE; HOLZMAN, 1984). Às mesmas conclusões conduzem os estudos de Copel *et al.* (1989) e Rizzo *et al.* (1990). Copel *et al.* (1989), em avaliações de DP, observaram que os débitos cardíacos biventriculares de fetos anêmicos são mais elevados que os dos controles pareados pela idade gestacional. Rizzo *et al.* (1990) afirmaram que o aumento do débito cardíaco na anemia fetal é secundário ao aumento do volume de ejeção, pois, apesar dos fetos anêmicos terem débitos cardíacos aumentados, não há diferenças entre as freqüências cardíacas de fetos com ou sem anemia. Mari *et al.* (1990) constataram diminuições dos débitos cardíacos após correção aguda da anemia com TIUs combinadas. Concluíram que, como não há alteração da freqüência cardíaca nem aumento da pós-carga, o aumento do débito cardíaco observado nos fetos anêmicos resulta principalmente do aumento do retorno venoso (pré-carga) e da contratilidade miocárdica.

Em fetos humanos, os índices de DP relacionados à impedância do fluxo, como o índice de pulsatilidade (IP) ou a razão sístole/diástole (S/D), medidos nas artérias umbilicais, aorta descendente, carótida interna, cerebral

média e em outros vasos periféricos, não se modificam na anemia, isto é, as áreas das seções transversas dos vasos não se alteram (BILARDO; NICOLAIDES; CAMPBELL, 1989; VYAS; NICOLAIDES; CAMPBELL, 1990). Esses resultados apóiam a hipótese de que a resistência vascular periférica não se altera em fetos anêmicos, não confirmando a premissa de que a vasodilatação periférica seletiva da centralização seja a responsável pelo aumento do débito cardíaco.

Também para Rizzo *et al.* (1990) não há evidências, em fetos humanos anêmicos, de redistribuição do débito cardíaco, como ocorre em modelos animais e em fetos humanos com crescimento intra-uterino restrito (fenômeno da centralização), pois a razão entre o débito cardíaco direito e esquerdo dos fetos anêmicos é semelhante à dos não anêmicos em nossa espécie. Esses achados sugerem que em fetos anêmicos humanos, a principal resposta hemodinâmica à anemia é a elevação do débito cardíaco, secundária ao aumento da fração de ejeção, devido principalmente à redução da viscosidade do sangue. No entanto, para Whitecar e Moise Jr. (2000), o aumento do fluxo sangüíneo para os órgãos nobres também ocorreria e seria mediado por alterações na resistência vascular e pela redução da viscosidade do sangue.

Como reflexo do alto débito cardíaco, ocorre aumento de velocidade de fluxo em vários segmentos arteriais, proporcional à diminuição do hematócrito fetal e que conduz o feto ao estado de circulação hiperdinâmica (BAHADO-SINGH *et al.*, 1999; BILARDO; CAMPBELL; NICOLAIDES, 1988; MARI *et al.*, 1990; RIGHTMIRE *et al.*, 1986; VYAS; NICOLAIDES; CAMPBELL, 1990).

Quanto aos fluxos venosos sangüíneos, os valores estão aumentados à altura da veia umbilical (KIRKINEN; JOUPPILA; EIK-NES, 1981; 1983), do duto



---

venoso (OEPKES *et al.*, 1993b) e da veia cava inferior (RIGHTMIRE *et al.*, 1986), reforçando o conceito de aumento do retorno venoso e da pré-carga.

Lysikiewicz, Bracero e Telani (1993) avaliaram a pré-carga através da DP da veia cava inferior, encontrando correlação inversa com os valores do hematócrito. Observaram, ainda, redução da porcentagem de fluxo reverso durante a contração atrial, o que sugere aumento da pressão no átrio, secundário ao aumento da contratilidade miocárdica ou à redução da viscosidade sangüínea.

Com o auxílio desses mecanismos de ajustes hematológicos e hemodinâmicos e com a concentração de hemoglobina ainda situada acima de 4g/dl ou em 1/3 do valor normal, o feto consegue manter a oxigenação dos tecidos (NICOLAIDES *et al.*, 1985).

#### 2.2.2.3 Respostas metabólicas

Com o agravamento da anemia fetal, há redução da oxigenação tecidual e os órgãos periféricos começam a utilizar o metabolismo anaeróbio, ocorrendo elevação da concentração de ácido láctico na circulação. Além disso, como na anemia há redução na oferta de oxigênio, ocorre aumento na concentração de 2,3-difosfoglicerato no sangue fetal. Conseqüentemente, há diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, o que favorece sua liberação para os tecidos. Soothill *et al.* (1987) constataram a existência de correlação inversa entre a concentração de lactato e a de hemoglobina na veia e nas artérias umbilicais por meio de 54 fetoscopias em 32 fetos de gestantes com ISO. As concentrações de lactato foram normais nos dois vasos quando a

---

concentração de hemoglobina estava acima de 8g/dl e anormalmente elevadas nas amostras de sangue da artéria umbilical quando a concentração de hemoglobina estava abaixo de 8g/dl. No entanto, as concentrações de lactato só se elevaram na veia umbilical quando a concentração de hemoglobina estava abaixo de 4g/dl e foram, nessa situação, muito mais elevadas nas artérias que na veia umbilical. A concentração de oxigênio no momento da ascensão das concentrações de lactato nos dois vasos foi de 2 mmol/l.

Nicolaides (1989) também considerou que esse valor de concentração de oxigênio - de 2 mmol/l - é crítico e que quando diminui mais ainda as alterações cardiovasculares compensatórias não conseguem mais evitar a acidose metabólica. Nessa situação, o Déf Hb é maior que 8g/dl e o pH se reduz. À medida que o processo anêmico evolui, os mecanismos de compensação fetal esgotam-se ou tornam-se ineficazes. Ocorre insuficiência cardíaca de alto débito com aumento secundário da pressão hidrostática capilar. Seguem-se o comprometimento da oxigenação tissular e a dilatação hipóxica arteriolar com aumento da permeabilidade capilar. O volume intravascular reduz-se à medida que se acentua a perda de líquido para o compartimento extravascular nas cavidades peritoneal, pleural, pericárdica e intersticial, resultando em declínio efetivo do débito cardíaco. No estágio terminal da doença, o feto apresentará dilatação das câmaras cardíacas e ineficiência do mecanismo contrátil do miocárdio, em magnitude e em rapidez (LINGMAN *et al.*, 1991). Instala-se quadro de franca insuficiência cardíaca descompensada, caracterizando o estágio terminal da doença (MANNING, 2000).

A teoria da falência miocárdica decorrente da anemia grave é reforçada pelo fato de observar-se melhora perinatal nos casos tratados com digoxina e/ou

furosemida (HARMAN *et al.*, 1983). Notam-se, ainda, queda dos níveis de vasopressina nos fetos anêmicos e aumento do fator atrial natriurético (ROBILLARD; WEINER, 1988; WEINER; SMITH; ROBILLARD, 1989). O mecanismo de morte no feto com anemia crônica grave é, em geral, resultado de todas essas respostas compensatórias e não decorre da própria anemia.

#### 2.2.2.4 Hidropisia fetal

A hidropisia é caracterizada pelo acúmulo de líquido no abdome fetal (ascite), nas cavidades pericárdica e pleural (derrames) e na pele (DE GROOT *et al.*, 2000; WEINER; BOLOGNESE; LIBRIZZI, 1981). O diagnóstico ultrasonográfico de hidropisia fetal é firmado quando há visibilização de acúmulo anormal de líquido em mais de um espaço ou cavidade potencial (HUHTA; WEILCHALTER; PAGOTTO, 2000; PLATT; DE VORE, 1982).

Para Holzgreve *et al.* (1984), a anasarca - o estágio final da hidropisia fetal - é caracterizada pela presença de líquido em várias cavidades corporais e edema de pele, definida pela espessura dérmica maior que 5 mm à US.

Hutchinson *et al.* (1982), em exames realizados pós-morte, consideraram a hidropisia como qualquer presença anormal de líquido em espaço ou cavidade fetal. Propuseram uma classificação com base no número de espaços e/ou cavidades do feto preenchidas por líquido, conforme se segue:

- Grau 0: sinais indiretos de hidropisia (polidrômnia, placentomegalia).
- Grau I: apenas uma cavidade ocupada por líquido (por exemplo, ascite).
- Grau II: presença de líquido em duas cavidades corporais.

- Grau III: presença de líquido em três ou mais cavidades fetais.

A hidropisia constitui o sinal máximo da descompensação cardíaca. O feto compensa os graus moderados de anemia através de ajustes hemodinâmicos. No entanto, quando o déficit da concentração de hemoglobina excede 7 g/dl, a reserva cardiovascular se esgota, ocorre hipóxia tecidual - evidenciada por eritroblastose e lactoacidose sistêmica - e a hidropisia fetal se desenvolve (NICOLAIDES *et al.*, 1988b; NICOLAIDES, 1989).

Nicolaides, Warenski e Rodeck (1985) relatam a ocorrência de hidropisia quando a concentração de hemoglobina está abaixo de 4g/dl e Moise Jr. (2002) considera que nessa situação a hemoglobina fetal encontra-se em valores correspondentes a um terço ou abaixo dos valores normais.

Nicolaides *et al.* (1988a), analisando vários parâmetros à US em casos de anemia fetal, concluíram que na ausência de hidropisia, nenhum deles pode distinguir com confiança a anemia fetal leve da grave.

Mari (2000) também descreveu que a hidropisia é rara quando a concentração de hemoglobina é maior que 5g/dl (como já haviam demonstrado NICOLAIDES *et al.*, 1988b), o que corresponde, em seu gráfico, a 0,47 MoM da Hb Esp para 18 semanas de gestação e 0,36 MoM da Hb Esp para 37 semanas de gestação.

Van Kamp *et al.* (2001) constataram que quando existe hidropisia grave, os resultados perinatais, com a correção da anemia através da TIU, são piores, indicando a presença de alto comprometimento fetal nesses casos. Cabral *et al.* (2001) observaram sobrevida fetal após TIU de 84% e de 46%, sem e com hidropisia, respectivamente.

Para Nicolaidis, Warenski e Rodeck (1985), as teorias existentes para explicar a fisiopatologia da hidropisia na anemia fetal incluem:

- hipóxia tissular crônica levando à lesão endotelial, com aumento da permeabilidade capilar e extravasamento de líquido para o espaço extravascular;
- aumento da eritropoiese hepática levando à distorção do parênquima do fígado, com conseqüente hipertensão venosa portal e umbilical. Essa situação conduz à disfunção hepática e/ou diminuição da transferência placentária de precursores das proteínas com hipoproteinemia e diminuição da pressão coloidosmótica plasmática;
- insuficiência cardíaca secundária ao déficit de oxigênio.

Esses autores, estudando a fisiopatologia da hidropisia na anemia fetal, encontraram valores consistentemente mais baixos nas concentrações de albumina e de proteínas totais nos fetos hidróticos. Verificaram, ainda, níveis mais altos de proteínas no líquido ascítico dos fetos hidróticos avaliados. Esses achados são consistentes com o papel desempenhado pela perda extravascular de proteínas através da alteração endotelial por hipóxia, com conseqüente hipoproteinemia na fisiopatologia da hidropisia fetal na ISO. A presença de hipoproteinemia em seis dos 10 fetos não hidróticos apóia a hipótese de que, além da perda, há também diminuição da síntese de proteínas. O achado uniforme desse sinal em todos os fetos avaliados com níveis de hemoglobina abaixo de 4 g/dl é consistente com a teoria do dano endotelial pela hipóxia na etiologia da hidropisia (NICOLAIDES; WARENSKI; RODECK, 1985).

---

De Groot *et al.* (2000), estudando marcadores bioquímicos da função endotelial em gestantes com ISO, encontraram concentrações mais baixas de monofosfato de guanosina cíclica no plasma de fetos hidrópicos na comparação com as dos não hidrópicos. Esse achado concorda com a hipótese de diminuição da produção de óxido nítrico devido à lesão das células endoteliais nos fetos gravemente comprometidos e sugere que a hidropisia fetal é uma síndrome sistêmica com ativação generalizada das células endoteliais vasculares fetais.

Para Pasman *et al.* (2006), como a hipoalbuminemia torna-se mais freqüente à medida que aumenta o grau de hidropisia, esta seria uma consequência do agravamento da anemia e não a sua causa.

### 2.2.3 Diagnóstico não invasivo

#### 2.2.3.1 Detecção sérica de anticorpos

Após a avaliação da história obstétrica, o passo inicial para o diagnóstico da DHPN é a detecção e a titulação de anticorpos séricos maternos realizada pelo teste de Coombs. Esse teste utiliza hemácias do grupo O marcadas com os antígenos mais relevantes (COOMBS; MOURANT; RACE, 1945). Se o resultado é positivo, para reconhecer-se o antígeno específico que causou a sensibilização deve ser realizado o Painel de Hemácias, utilizando-se eritrócitos marcados com cada antígeno específico (BOWMAN, 1999).

Os títulos de anticorpos maternos foram, durante muito tempo, utilizados para o acompanhamento às gestantes isoimunizadas e para a predição da anemia fetal (JACOBS, 1962; QUEENAN, 1982).

Para Moise Jr. (2002), se existe história de perda fetal anterior devida a ISO, TIU ou exsangüíneotranfusões prévias, os títulos de anticorpos maternos não são preditores do grau de anemia fetal. Mas, cada laboratório considera críticos determinados valores de títulos de anticorpos, abaixo dos quais está associado um risco considerável de desenvolvimento de hidropisia. A maioria dos centros relata esses títulos entre 1/8 e 1/32. Yankowitz e Weiner (1996) levam em conta o título de 1/8 como sendo o crítico. Quando esse valor é ultrapassado, o título encontrado não é confiável para a predição do grau de anemia fetal, devendo-se realizar testes invasivos.

No entanto, como a hidropisia fetal pode ocorrer na primeira gravidez e com títulos de anticorpos tão baixos quanto 1/8 e 1/16, a concentração de anticorpos maternos não se correlaciona bem com a concentração de hemoglobina avaliada pela cordocentese. A análise conjunta da história obstétrica e dos títulos de anticorpos, isolada de outros métodos, deixará de diagnosticar 1/3 dos fetos com doença hemolítica grave (HARRINGTON; FAYYAD, 2002).

Os títulos de anticorpos não são bons preditores da anemia, pois, entre fetos com títulos semelhantes, alguns desenvolvem precocemente doença grave, enquanto outros são apenas levemente acometidos. O valor dos títulos de anticorpos na predição da DHPN tem mais importância durante a primeira gestação com ISO, tornando-se pior preditor de anemia fetal nas gestações subseqüentes. A gravidade da doença fetal aumenta nas gestações

subseqüentes, comumente sem aumento detectável dos títulos de anticorpos (OEPKES, 2000).

### 2.2.3.2 Cardiotocografia

Manseau *et al.* (1972) e Rochard *et al.* (1976) identificaram na cardiotocografia de gestantes com ISO grave o padrão sinusóide. Esse padrão se deve à ausência de controle do sistema nervoso autônomo sobre o coração, falência cardíaca de alto débito e/ou hipóxia do coração e do sistema nervoso central do concepto (CABRAL, 2005). É associado à mortalidade perinatal em 50 a 75% das vezes (MIYADAHIRA; ZUGAIB, 1999).

Visser (1982) correlacionou a cardiotocografia e a hemoglobina do cordão umbilical de fetos de gestantes com ISO e concluiu que o padrão reativo corresponde a fetos pouco comprometidos e que o padrão sinusoidal associava-se a fetos com anemia grave.

Lima (1986) acompanhou 38 gestantes sensibilizadas pelo fator Rh, realizando cardiotocografia antes do parto e comparando-a à concentração de hemoglobina de cordão umbilical. O valor preditivo negativo (VPN) foi de 78% e a sensibilidade de 64,28%.

Nicolaidis, Sadowsky e Cetin (1989) demonstraram, entre 20 e 26 semanas de gestação, 45 e 33% de sensibilidade para a predição da hipoxemia e da anemia, respectivamente, com a cardiotocografia. Entre 32 e 36 semanas, a sensibilidade e especificidade em predizer anemia fetal foram de 68 e 18%, respectivamente.



---

Ouzounian, Alsulymen e Monteiro (1996) citam a cardiotocografia como bom método para indicar a TIU. Corrêa, Cabral e Lima (1987) preconizam que o método é útil para verificar a reversão do padrão não reativo na pós-transfusão.

Melo (2000) acompanhou 45 gestantes sensibilizadas pelo fator Rh. Selecionou 86 traçados cardiotocográficos e comparou com a concentração de hemoglobina em amostra de sangue fetal obtida por cordocentese e/ou por punção direta do cordão umbilical ao nascimento. Observou que o padrão reativo (duas ou mais acelerações de pelo menos 15 segundos em 20 minutos) mostrou melhor sensibilidade (100%) e especificidade (92,4%) em relação à hemoglobina no ponto de corte de 10,0 g%, sugerindo que a cardiotocografia pode servir como orientação para o acompanhamento de gestantes com ISO.

### 2.2.3.3 Ultra-sonografia

A avaliação ultra-sonográfica desempenha papel importante no acompanhamento às gestantes com ISO. Consiste na identificação das alterações morfológicas que a anemia causa no feto, no cordão e na placenta e no volume do líquido amniótico.

Um dos primeiros sinais ultra-sonográficos de descompensação fetal relatado na anemia é o aumento do diâmetro da veia umbilical. De Vore *et al.* (1981) observaram esse aumento e levantaram a hipótese de que a hematopoiese extramedular levaria à congestão hepática e à compressão das veias hepáticas, com conseqüente dilatação da veia umbilical. Dois estudos

posteriores não confirmaram esses achados nem mesmo na avaliação de fetos hidrópicos com anemia grave (REECE *et al.*, 1988; WITTER; GRAHAM, 1983).

Um outro sinal precoce de descompensação da anemia fetal, há muito observado à US, é a presença de polidrâmnio (CHITKARA *et al.*, 1988). De acordo com Weismann e Robillard (1988), decorre do aumento de perfusão renal devido ao aumento do fluxo sanguíneo em todos os órgãos em resposta à queda na oferta de oxigênio. Mas, de acordo com Manning (2000), a compressão exercida pela hepatoesplenomegalia seria a responsável por uma obstrução intestinal parcial com conseqüente polidrâmnio. A seguir, aparece o edema placentário e depois a hepatoesplenomegalia, ambos antecedendo o edema fetal (WHITECAR; MOISE, 2000).

Chitkara *et al.* (1988) e Saltzman *et al.* (1989) estudaram placentas de fetos com anemia e sugeriram que a placentomegalia poderia ser um sinal precoce de hidropisia fetal. Tongsong, Wanapirak e Sirichotiyakul (1999) comentaram que a medida da espessura placentária realizada entre 18 e 21 semanas poderia auxiliar na predição da anemia fetal causada pela alfa-talassemia. Utilizando um valor de ponto de corte acima de 30 mm, encontraram 88,5% de sensibilidade e 90% de especificidade para o diagnóstico da doença. No entanto, Harrington e Fayyad (2002) relataram que quando o feto anêmico desenvolve hidropisia, a instalação de polidramnia pode levar à compressão da placenta, conduzindo a resultados falso-negativos e limitando a sensibilidade desse achado.

Alterações na arquitetura e no aspecto placentários também foram descritos, como o desaparecimento da placa coriônica, a perda de definição dos

---

cotilédones e a aparência de vidro fosco adquirida pela placenta na anemia fetal (HARMAN *et al.*, 1983; WEINER; BOLOGNESE; LIBRIZZI, 1981).

A eritropoiese extramedular, que ocorre no fígado e no baço nos casos de anemia fetal, pode levar ao aumento desses órgãos. Confirmando essa impressão, foram encontradas boas associações entre as medidas aumentadas do fígado e do baço à US e o grau de anemia fetal.

Roberts, Mitchell e Pattison (1989) e Vintzileos *et al.* (1986) encontraram correlação inversa significativa entre o tamanho do fígado e a concentração de hemoglobina fetal em todos os fetos avaliados com hemoglobina abaixo de 10 g/dl. No entanto, Iskaros *et al.* (1998) encontraram o fígado significativamente aumentado em apenas um dos 13 fetos anêmicos avaliados em sua série.

Roberts, Mitchell e Pattison (2001) verificaram aumento do comprimento hepático acima do percentil 95 em 64 de 69 fetos diagnosticados com anemia através da amostra de sangue (93% de sensibilidade). Relataram que a medida do comprimento do fígado parece ter menos sensibilidade para detectar a anemia no final do terceiro trimestre que nas fases mais precoces da gestação. A explicação para esse fato seria a mudança do local de eritropoiese do fígado e do baço para a medula óssea nas fases mais tardias da gestação.

Schmidt *et al.* (1985) observaram aumento do perímetro esplênico na anemia fetal grave. Oepkes *et al.* (1993a) registraram aumento acelerado e progressivo do perímetro esplênico com a piora da anemia e tendência à desaceleração do crescimento desse órgão após a TIU. O valor preditivo positivo (VPP) para a anemia grave foi de 94%, quando o aumento foi acima de dois desvios-padrão. Bahado-Singh *et al.* (1998) obtiveram 100% de sensibilidade e

94,7% de especificidade no tamanho do baço na predição da anemia fetal grave em casos avaliados antes da TIU.

Haugen *et al.* (2002) registraram 45% de sensibilidade e 100% de especificidade na avaliação do perímetro esplênico na predição da anemia fetal leve e moderada.

Oepkes *et al.* (1994) estudaram o tamanho do fígado e do baço, a espessura placentária, o diâmetro da veia umbilical e a velocidade de fluxo da aorta descendente e da porção intra-abdominal da veia umbilical. Utilizando um modelo de regressão logística, concluíram que apenas os achados de DP apresentavam significância estatística para a predição da anemia e que os parâmetros de US avaliados não melhoraram o modelo proposto.

Após o aparecimento da hepatoesplenomegalia e com o agravamento do processo anêmico, surge o edema fetal. Em primeiro lugar, aparece a ascite e, a seguir, e nesta ordem, as efusões pericárdicas e pleurais e o edema do subcutâneo. A primeira manifestação do edema do subcutâneo é, em geral, no couro cabeludo, ocorrendo a formação de um halo periencefálico; depois, o edema atinge a face, a parede abdominal, as mãos e os pés (HARMAN, 1989).

O marco sonográfico da ascite inicial é o aparecimento de “dupla imagem” das estruturas viscerais no abdome, facilmente observável na bexiga fetal (efeito de imagem de dupla parede). À medida que o volume de líquido livre aumenta, torna-se possível identificar dupla imagem do intestino e da vesícula biliar e observar bolsões de líquido em toda a cavidade peritoneal. Nos casos mais avançados, o derrame pericárdico é um sinal constante. Weiner, Bolognese e Librizzi (1981) encontraram 86% de sensibilidade com a US na predição do grau de anemia. Os achados mais importantes encontrados por meio desse

método foram o crescimento desproporcional da circunferência abdominal fetal em relação à medida do DBP e ao aumento do fígado.

De Vore *et al.* (1982b), utilizando o modo de movimento (modo-M) na ecocardiografia, relataram o achado de efusões pericárdicas fetais como sinal importante e de aparecimento precoce na anemia fetal. Os derrames pleurais apareceram depois e ainda mais tarde ocorreu a generalização do edema fetal, o que caracteriza a anasarca ou hidropisia fetal, sinal de descompensação cardíaca.

Benacerraf e Frigoletto (1985) consideraram que a visibilização dos dois lados da parede intestinal fetal na US seria o sinal mais precoce de ascite.

Frigoletto *et al.* (1986) acompanharam à US 11 fetos na zona 3 de Liley, com imaturidade pulmonar, conseguindo o prolongamento das gestações de oito a 48 dias, com recém-nascidos em boas condições e sem sinais de hidropisia.

Relacionando achados à US com valores de hematócrito obtidos pela cordocentese, Chitkara *et al.* (1988) constataram que o primeiro sinal de comprometimento fetal é o polidrâmnio, seguido do aumento de espessura placentária, da hepatoesplenomegalia e, finalmente, da hidropisia fetal. Além disso, concluíram que na presença de hidropisia havia anemia fetal grave. No entanto, a ausência de hidropisia não excluiu a anemia grave em dois dos oito fetos avaliados.

Nicolaidis *et al.* (1988a) avaliaram à US a espessura placentária, o diâmetro da veia umbilical, a circunferência abdominal (CA), a circunferência craniana, a relação entre a CA e a craniana e o volume intraperitoneal em 50 fetos anêmicos e 410 não anêmicos antes da cordocentese. Concluíram que na ausência de ascite, nenhum dos outros parâmetros ultra-sonográficos avaliados

---

mostrou acuidade suficiente para distinguir a doença leve da moderada e da grave. Declararam, ainda, que a ausência de alterações ultra-sonográficas morfológicas fetais específicas da descompensação na anemia não afasta a existência de anemia fetal significativa.

Alguns autores pesquisaram alterações à US, em gestações com ISO, como placentomegalia, hepatoesplenocardiomegalia, edema de couro cabeludo, da pele e dos membros, da pleura, do pericárdio e da cavidade peritoneal e verificaram que essa técnica pode ser comparada à medida da concentração da bilirrubina no líquido amniótico na avaliação dessas gestações. No entanto, os dois métodos, isolada ou associadamente, possuem baixos valores preditivos positivos para o grau de anemia fetal e de complicações neonatais (REECE *et al.* (1989).

#### 2.2.3.4 Dopplerfluxometria

A combinação de diminuição da viscosidade sangüínea com o aumento do débito cardíaco nos fetos anêmicos causa elevação da velocidade do fluxo sangüíneo, estado denominado circulação hiperdinâmica (RIGHTMIRE *et al.*, 1986). Compreendendo-se que na anemia fetal a secção transversa dos vasos não se altera, o aumento de velocidade reflete o aumento do fluxo com o objetivo de manter a oxigenação adequada dos tecidos.

Os estudos da dinâmica da velocidade do fluxo sangüíneo nos vasos do cordão e do feto anêmico realizados com a DP têm como finalidade a detecção dessas alterações hemodinâmicas. A resposta hemodinâmica fetal inicial à

---

diminuição da tensão de oxigênio gerada pela anemia é manifestada no componente arterial. Em seguida, com o início da descompensação cardíaca aparecem alterações no compartimento venoso da circulação fetal. No início dos anos 80, o aumento da velocidade de fluxo na veia umbilical foi relacionado à anemia fetal. Kirkinen, Jouppila e Eik-Nes (1983) encontraram correlação inversa entre o fluxo sangüíneo venoso umbilical por quilograma de peso ao nascimento e a concentração de hemoglobina no momento do parto.

Warren, Gill e Fisher (1987) detectaram correlação direta significativa entre o aumento da velocidade de fluxo na veia umbilical e o desenvolvimento de hidropisia e a necessidade de TIU após uma semana. Iskaros *et al.* (1998) também notaram aumento da velocidade de pico nesse vaso, predizendo a necessidade de TIU em seis de sete fetos acometidos por doença hemolítica grave. Gudmundsson *et al.* (1991) descreveram que em fetos com hidropisia, o preditor de morte perinatal de maior utilidade é a presença de pulsações da veia umbilical, inexistentes no padrão de fluxo de sangue de fetos normais; revela a presença de insuficiência cardíaca.

Apesar de não terem conseguido correlacionar a velocidade de fluxo na veia umbilical e o hematócrito fetal, Rightmire *et al.* (1986) encontraram correlação inversa entre a velocidade média de fluxo sangüíneo da aorta torácica descendente obtida pela DP e o grau de anemia fetal avaliado por fetoscopia.

Copel *et al.* (1988) estudaram retrospectivamente a artéria umbilical e aorta descendente e propuseram modelos matemáticos para a detecção da anemia fetal antes da primeira TIU. No entanto, outros estudos prospectivos não confirmaram essas correlações (COPEL *et al.* 1989; GUNGOR *et al.*, 1996;

---

LEGARTH *et al.*, 1994; NICOLAIDES; BILARDO; CAMPBELL, 1990; STEINER *et al.*, 1995; WARREN; GIL; FISHER, 1987).

Nicolaides, Bilardo e Campbell (1990) relataram correlação linear inversa significativa entre a velocidade média de fluxo sanguíneo da aorta torácica descendente e a concentração de hemoglobina. No entanto, analisando separadamente os fetos não hidróticos dos hidróticos, constataram que essa correlação só existiu para os primeiros. No caso dos fetos hidróticos, com déficit da concentração de hemoglobina  $\geq 7\text{g/dl}$ , houve redução dessa velocidade à medida que aumentou a anemia, sugerindo um estágio de descompensação cardíaca causado pela hipóxia e pela lactoacidemia.

Ao avaliarem 33 fetos em risco de anemia antes da cordocentese, Steiner *et al.* (1995) afirmaram que a medida do pico da velocidade da aorta isoladamente não deve ser recomendada para uso clínico no rastreamento da anemia devido aos valores preditivos limitados. Encontraram sensibilidade de 64%, especificidade de 74%, valor preditivo positivo (VPP) de 73% e VPN de 66%.

Investigando múltiplos vasos pela DP, Hecher *et al.* (1995) registraram aumento nas velocidades de fluxo da aorta torácica, da artéria cerebral média (ACM) e do duto venoso em 38 fetos com risco de anemia devido à ISO. No entanto, somente na aorta torácica os valores foram correlacionados, de maneira significativa, com o grau de anemia.

Lage (2004), analisando achados encontrados à US e à DP, verificou que a velocidade na aorta é o primeiro parâmetro a apresentar alterações, seguida da ACM, pelo aumento do DBVE e pelas mudanças na DP do ducto venoso e veia cava inferior.



Bahado-Singh *et al.* (1999) correlacionaram o ângulo de desaceleração da onda de DP da artéria esplênica e o Déf Hb fetal. Em 2000a, Bahado-Singh *et al.*, medindo a velocidade de pico da artéria esplênica e considerando valores  $\geq 1,4$  MoM, obtiveram 100% de sensibilidade com 20,8% de falso-positivos para a predição de anemia grave.

Foi encontrado aumento na velocidade de fluxo no duto venoso em fetos com anemia grave (HECHER; CAMPBELL, 1996; OEPKES *et al.*, 1993b; TAVEIRA, 2001).

A pré-carga foi analisada por meio da DP da veia cava inferior por Lysikiewicz, Bracero e Telani (1993), que encontraram correlação inversa entre esse parâmetro e os valores do hematócrito. A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para a predição da anemia foram de 61, 95, 87 e 79%, respectivamente.

As medidas da DP da velocidade máxima sistólica das artérias cerebrais têm sido descritas como um método não invasivo para predizer a anemia fetal. As artérias cerebrais respondem rapidamente à hipoxemia devido à grande dependência do tecido cerebral do oxigênio. Além disso, são facilmente visibilizadas pela US, com pequenas variações de avaliações entre os observadores.

Bilardo, Nicolaidis e Campbell (1989) acharam correlação direta significativa entre o Déf Hb de 12 fetos candidatos à TIU e o aumento da velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida comum.

No estudo de Vyas, Nicolaidis e Campbell (1990), diferenças nas velocidades médias de fluxo sanguíneo na ACM estavam associadas a diferenças nas concentrações de hemoglobina do cordão, mas a predição da anemia foi correta em apenas 12 dos 24 fetos acometidos.

Mari *et al.* (1995) estabeleceram um nomograma para o pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média (PVS-ACM). Observaram que essa medida aumentou com o avançar da idade gestacional e que se correlacionou linear e inversamente com o hematócrito fetal. Os autores propuseram uma fórmula matemática para esse cálculo. Em uma série de 16 fetos com formas graves de DHPN, a sensibilidade e a especificidade dessa medida na predição da anemia fetal grave foram de 100 e 50%, respectivamente. Em 1997, Mari *et al.* (1997) relataram diminuição significativa no PVS-ACM cinco minutos após a TIU, em 17 gravidezes complicadas por ISO-Rh.

Correlação inversa entre a desaceleração do ângulo da ACM e a concentração de hemoglobina fetal obtida por cordocentese foi registrada por Bahado-Singh *et al.* (2000b). A sensibilidade encontrada para a predição de anemia fetal grave foi de 100%.

Em estudo multicêntrico e prospectivo realizado em sete centros médicos diferentes, Mari (2000) mediu a concentração de hemoglobina e o PVS-ACM em 112 fetos candidatos à primeira TIU e em 256 fetos normais. Propôs fórmulas matemáticas para o cálculo da concentração de hemoglobina de acordo com a idade gestacional e com o PVS-ACM. A sensibilidade da elevação do PVS-ACM para a predição da anemia fetal moderada e grave foi de 100%, independentemente da presença ou não de hidropisia, com taxa de falso-positivo e falso-negativo de 12 e 15%, respectivamente. A conclusão foi que fetos não hidróticos com risco de anemia moderada ou grave podem ser diagnosticados pela DP da ACM.

Roberts, Mitchell e Pattison (2001) encontraram PVS-ACM acima do percentil 95 em 15 dos 19 fetos (79%) com anemia, diagnosticados pela amostra

de sangue. No entanto, todos os fetos com anemia foram diagnosticados pelo aumento do fígado e em 93% destes as medidas estavam acima do percentil 95.

O trabalho de Mari *et al.* (2002) analisou 18 fetos de gestantes portadoras de ISO, antes e depois da cordocentese, e concluiu que a correlação inversa entre a hemoglobina e o PVS-ACM medido pela DP demonstrou mais acurácia para a predição da anemia fetal à medida que o quadro era mais grave. Em estudo prospectivo do mesmo grupo, Zimmermann *et al.* (2002) obtiveram 88% de sensibilidade e 87% de especificidade na detecção da anemia moderada e grave em 125 fetos antes da 35ª semana. Relataram que o acompanhamento em intervalos menores de tempo é necessário e que o número de falso-positivos aumenta após a 35ª semana de gestação.

Detti *et al.* (2002), em estudo longitudinal, preconizaram que a avaliação do PVS-ACM é excelente instrumento para a identificação de fetos que se tornarão gravemente anêmicos e que, portanto, necessitam de acompanhamento mais intensivo durante a gestação. Detti e Mari (2003) sugeriram um protocolo de acompanhamento para gestações com fetos em risco de anemia com a utilização desse recurso.

Nishie *et al.* (2003) e Pereira, Jenkins e Berghella (2003) referenciaram que o PVS-ACM e a análise espectrofotométrica do líquido amniótico são bons preditores da anemia fetal moderada e grave. Além disso, para os primeiros autores, a DP tem a vantagem de ser mais barata e menos invasiva que a amniocentese.

Avaliando prospectivamente 16 fetos não hidróticos, Dukler *et al.* (2003) estabeleceram como melhor preditor de anemia o PVS-ACM (sensibilidade de 100%), seguido da velocidade de pico da veia umbilical (sensibilidade de

83%), do perímetro esplênico (sensibilidade de 66%) e do comprimento hepático (sensibilidade de 33%).

MC Lean *et al.* (2004), em estudo retrospectivo, também constataram o valor da avaliação do PVS-ACM na predição da anemia grave.

Para Mari (2005), a avaliação do PVS-ACM é atualmente o melhor parâmetro não invasivo para o acompanhamento de fetos com risco de anemia, sendo superior à amniocentese nos casos de ISO. No entanto, só deve ser utilizado por operadores experientes.

As velocidades de fluxo na ACM e da porção intra-hepática da veia umbilical foram os melhores preditores da anemia (sensibilidade de 89%) entre os parâmetros avaliados por Dongen *et al.* (2005) em 27 fetos com risco de anemia por ISO antiKell. A sensibilidade foi de 14% para a circunferência hepática e 15% para o perímetro esplênico. Excluindo os fetos com sinais de hidropisia, a sensibilidade foi de 89% para a ACM, 78% para a veia umbilical, 0% para o comprimento hepático e 29% para a circunferência do baço. As especificidades calculadas foram de 89, 56, 75 e 89% para a ACM, veia umbilical, fígado e baço, respectivamente.

O estudo multicêntrico prospectivo de Oepkes *et al.* (2006) com 165 fetos de gestantes com ISO sugeriu valores de predição para a anemia grave da PVS-ACM mais altos que os da avaliação espectrofotométrica da concentração de bilirrubina no líquido amniótico (sensibilidade de 88% e de 76%, especificidade de 82% e de 77% para o primeiro e segundo caso, respectivamente). Concluiu-se que a avaliação da ACM pela DP pode seguramente substituir os testes invasivos no acompanhamento às gestantes com ISO.

### 2.2.3.5 Medidas ultra-sonográficas de avaliação do tamanho do coração fetal

Na vida pós-natal, quando ocorre insuficiência cardíaca, há aumento das câmaras cardíacas e elevação da pressão venosa central. Essas alterações também acontecem na falência miocárdica fetal, como demonstrado por Johnson *et al.* (1992). Esses autores observaram cardiomegalia fetal associada ao aumento da pressão venosa umbilical em fetos hidróticos. Com a evidência da dilatação das câmaras cardíacas e hipertrofia do músculo cardíaco no feto anêmico, marcadores sonográficos de medidas cardíacas nessa situação têm sido avaliados e descritos.

A anatomia do coração fetal normal foi observada utilizando-se a US de modo bidimensional (modo-B) em tempo real a partir da 16<sup>a</sup> semana de gestação (ALLAN *et al.*, 1980; KLEINMAN *et al.*, 1980; SAHN *et al.*, 1980; WLADIMIROFF; MCGHIE, 1981a). Durante seus estudos ecocardiográficos, Allan *et al.* (1982) relataram que a gravação das imagens no ecocardiograma de modo de movimento (modo-M) permite documentação têmporo-espacial, com observação do padrão de movimento das válvulas e das paredes cardíacas e a definição mais clara das superfícies endocárdicas e do momento mais exato da sístole e da diástole. Proporciona, assim, as medidas mais precisas das estruturas cardíacas. É essencial que a identificação no modo-B das estruturas preceda o exame com o modo-M. Apesar de muito útil nessas determinações, a ecografia de modo-M requer que o coração fetal esteja em orientação específica para que o cursor possa ser colocado perpendicularmente ao septo interventricular (DE VORE, 2005). Essa técnica foi também utilizada em vários outros estudos (DE VORE *et al.*, 1982a; DE VORE; SIASSI; PLATT, 1984; 1985; KLEINMAN *et al.*, 1980; ST

JOHN SUTTON *et al.*, 1984; WLADIMIROFF; MCGHIE, 1981b), todos confirmando o fato de que o tamanho do coração aumenta no decorrer da gestação.

Wladimiroff e Mcghie (1981b) e Allan *et al.* (1982), em estudos transversais, correlacionaram as medidas ventriculares cardíacas fetais no modo-M com a idade gestacional determinada pelo DBP, estabelecendo nomogramas. Também utilizando o modo-M, ST John Sutton *et al.* (1984), porém em estudo longitudinal, demonstraram crescimento linear do coração de 16 fetos no decorrer da gestação.

Com a evolução dos equipamentos de US, dois grupos de investigadores - Sharland e Allan (1992) e Tan *et al.* (1992) - relataram medidas estruturais cardíacas em fetos normais a partir de 18 e de 16 semanas, respectivamente, até o termo, com o uso de imagens ecográficas no modo-B. Shapiro *et al.* (1998) incluíram fetos a partir de 14 semanas em sua análise.

Firpo, Hoffman e Silverman (2001) avaliaram fetos a partir de 12 semanas, expandindo seu estudo anterior (TAN *et al.*, 1992).

De Vore (2005), analisando os nomogramas derivados dos trabalhos anteriores, selecionou para sua utilização algumas medidas cardíacas do estudo de Shapiro *et al.* (1998), por representarem avaliações de maior confiabilidade. Fez severas críticas aos nomogramas, equações de regressão e intervalos de confiança calculados nos outros estudos. Acrescentou que as vantagens do uso do modo-B de ecografia são: a disponibilidade dessa tecnologia na prática médica, as possibilidades de medir várias estruturas cardíacas independentemente da orientação do cursor do aparelho e de poder comparar as medidas realizadas com esse método.

### 2.2.3.5.1 Diâmetro biventricular externo

Levando em consideração os achados anteriores de crescimento do coração fetal e o fato de que a maior dimensão dos ventrículos cardíacos situa-se na altura das válvulas tricúspide e mitral, De Vore, Siassi e Platt (1984) propuseram a utilização de US por modo-M com a medida do DBVE no final da diástole para a avaliação do tamanho das câmaras cardíacas. Compararam essa medida de 82 fetos normais entre 18 e 41 semanas com parâmetros de crescimento fetal, como o diâmetro biparietal (DBP), o comprimento do fêmur (CF) e as circunferências abdominal e cefálica. A regressão polinomial demonstrou que a melhor correlação das dimensões cardíacas ocorreu com o DBP. Os autores criaram um nomograma de medidas do DBVE correlacionando essa medida ao DBP, o que permitiu a avaliação estrutural e funcional do coração fetal.

No entanto, considerando-se que as anomalias cranianas poderiam prejudicar a avaliação das medidas cardíacas através da comparação com o DBP, De Vore, Siassi e Platt (1985) realizaram novo estudo correlacionando também essas medidas com o CF. Acompanharam 82 fetos normais entre 18 e 41 semanas, e mediram o DBP, a circunferência cefálica e abdominal, o CF, os diâmetros biventriculares externo e interno, as dimensões interna e externa dos ventrículos direito e esquerdo, a espessura das paredes dos ventrículos direito e esquerdo, a espessura da parede do septo interventricular e as excursões das válvulas tricúspide e mitral. Compararam, por meio da análise de regressão, as medidas cardíacas com os parâmetros de crescimento somático (DBP e CF) e observaram que as curvas de crescimento eram quase idênticas. Concluíram que a medida do CF é um parâmetro útil para avaliar as medidas cardíacas, sendo

extremamente importante quando existem anomalias do sistema nervoso central e o exame do sistema cardiovascular é indicado.

Para encontrar determinantes de prognóstico em fetos com hidropisia, porém de causa não imunitária, Carlson *et al.* (1990) determinaram que, entre os parâmetros por eles analisados, o indicador de maior sensibilidade para a sobrevivência dos fetos hidróticos foi a medida ecográfica do DBVE realizada com o modo-M durante a diástole. O VPP foi de 100% e o VPN de 86%.

Em estudo retrospectivo, Ouzounian *et al.* (1997) analisaram 63 fetos de gestantes com ISO e concluíram que aqueles com valor da razão entre o DBVE e o DBP igual ou superior à do percentil 95 (de acordo com o nomograma de DE VORE; SIASSI; PLATT, 1984) tinham hematócrito mais baixo ao nascimento, incidência mais alta de transfusão neonatal (risco relativo - RR=2,7) e de permanência na unidade neonatal. A sensibilidade, especificidade, o VPP e o VPN dessa variável para a predição de transfusão neonatal foram de 50, 84, 59 e 78%, respectivamente.

Rodrigues (2002) encontrou correlação inversa entre a concentração de hemoglobina fetal e a medida do DBVE em fetos de gestantes com ISO. Essa correlação foi independente da idade gestacional. A autora propôs que o DBVE poderia tornar-se um marcador ultra-sonográfico para a predição da concentração de hemoglobina em fetos anêmicos.

A acuidade do índice cardíaco-femoral (DBVE/CF) foi avaliada por Barcelos (2003) na predição da anemia fetal por antígenos eritrocitários. Esse índice foi obtido pela razão entre a medida do DBVE e a medida do CF. Verificou correlação inversa e significativa entre esse índice e a hemoglobina fetal e sugeriu o valor de corte de 0,6. Esse valor apresentou equilíbrio entre a sensibilidade



(80,85%) e a especificidade (83,13%). Concluiu que o índice cardiofemoral apresenta boa acuidade para predizer a anemia fetal por antígenos eritrocitários.

A pesquisa de Apocalypse (2003) incluiu o índice cardiofemoral em seu escore de métodos não invasivos para o diagnóstico de fetos anêmicos, considerando alterados os valores da razão entre o DBVE e o  $CF \geq 0,60$ . Esse método proporcionou o diagnóstico de todos os casos de anemia fetal com concentração de hemoglobina inferior a 10,0 g%.

Lage (2004) concluiu que existe correlação significativa entre o índice cardiofemoral e o Déf Hb fetal nas gestações complicadas pela ISO por antígenos eritrocitários.

Segundo Cabral *et al.* (2005), o índice cardiofemoral pode se tornar um marcador reconhecido e não invasivo de anemia fetal.

#### 2.2.3.5.2 Índice cardiorácico

O tamanho do coração pode também ser avaliado pela razão entre a área do coração (AC) e a área do tórax (AT) - (RACT) ou entre a circunferência do coração (CC) e a circunferência do tórax (CT) - (RCCT).

$$\text{RACT} = \text{AC} / \text{AT} \quad \text{ou} \quad \text{RCCT} = \text{CC} / \text{CT}$$

Essas razões são chamadas de índices cardiorácicos. Para o cálculo da RACT, obtém-se a imagem das quatro câmaras do coração fetal e esta é derivada como se segue:

$$\text{RACT} = \frac{\text{Diâmetro longitudinal coração} \times \text{Diâmetro transverso coração}}{\text{Diâmetro antero-posterior tórax} \times \text{Diâmetro transverso tórax}} \times 100$$

Valores anormais para a RACT situam-se entre 20 e 30% (MATTOS, 2001). Chiba e Kanzaki (1995) mostraram significativo aumento da morbimortalidade quando essa relação se aproximou de 50%.

Para o cálculo da RCCT, deve-se medir o diâmetro ou a circunferência do coração e compará-los com o diâmetro ou a circunferência do tórax, respectivamente. Ao se calcular essa razão, ambas as medidas devem ser realizadas a partir da mesma imagem, com a visão das quatro câmaras e na diástole. O valor da RCCT é comparado com os valores normais de acordo com a idade gestacional. O valor considerado normal da RCCT é de 0,5. O seguimento longitudinal dos fetos mostra que essas razões se mantêm constantes durante toda a gestação, com tendência a aumentar discretamente com o passar da gestação (SHAW, 2001).

Para Paladini, Chita e Allan (1990), a visão do tórax é considerada adequada para ser medida quando todo o órgão é visibilizado, quando existe uma boa visão das quatro câmaras e de uma costela e não aparecem imagens de conteúdos abdominais na tela. Além disso, as medidas devem ser realizadas na diástole. Encontraram valores de 0,45 na 17<sup>a</sup> semana e de 0,50 no termo para a RCCT. Todos os fetos hidrópicos desse estudo tiveram aumento desse índice.

Johnson *et al.* (1992) revelaram correlação linear direta significativa entre a RCCT e a pressão da veia umbilical ( $r=0,75$ ,  $p=0,003$ ) em fetos com hidropisia não imunitária associada a insuficiência cardíaca, anemia e/ou hipoproteinemia.

Estudando fetos entre 18 e 21 semanas com anemia causada pela alfa-talassemia, Tonsong *et al.* (1999) encontraram razão cardiotorácica significativamente mais alta nos fetos acometidos pela doença em relação aos não acometidos (0,55 x 0,45,  $p < 0,001$ ). O valor considerado normal para essa razão foi de até 0,50, a sensibilidade encontrada de 98,6 e a especificidade de 98,9% para a predição da doença. Lam *et al.* (1999) acrescentaram que a medida dessa razão poderia ser utilizada com mais antecedência, entre 12 e 13 semanas, para auxiliar no diagnóstico mais precoce dessa condição.

Tonsong *et al.* (2004) verificaram, em exames de US de 488 fetos com risco desse tipo de anemia, que a razão cárdiotorácica foi o marcador ultrasonográfico mais sensível (sensibilidade de 95,0% e especificidade de 96,1%) para a predição dessa doença. Foi seguida pela espessura placentária e comparada a outros sinais, como a presença de efusões pericárdicas e pleurais, ascite, edema subcutâneo e do cordão e dilatação da veia umbilical.

O prognóstico da mortalidade fetal por insuficiência cardíaca foi investigado por Huhta (2005), que recomendou a avaliação do tamanho do coração fetal por meio do índice cardiotorácico, considerando a RACT (normal: 0,25-0,35) e a RCCT (normal < 0,5). Estabeleceu como cardiomegalia leve a RACT maior que 0,35 e grave maior que 0,50. Utilizou um escore de perfil cardiovascular composto de cinco marcadores, atribuindo dois pontos para cada um deles. Os marcadores observados nesse perfil foram: a presença de hidropisia, as alterações de fluxo venoso, da função cardíaca, do fluxo da artéria umbilical e o aumento do coração.

### 2.2.3.5.3 Circunferência cardíaca

Jordaan (1987) avaliou o tamanho do coração em 138 fetos entre 18 e 42 semanas, sem anomalias do desenvolvimento e adequados para a idade gestacional. Utilizou a US com o modo-M e o cálculo da circunferência cardíaca (CC), independentemente do tamanho do tórax. Considerou a forma do coração semelhante à de uma elipse, com diâmetros longitudinal e transversal com medidas bastante semelhantes e correspondentes ao diâmetro atrioventricular (DAV) e ao DBVE, respectivamente. Constatou que a CC correlaciona-se de maneira direta e significativa com o DBP ( $R^2 = 0,8453$ ), o CF ( $R^2 = 0,9017$ ) e a CA ( $R^2 = 0,8721$ ) e, ainda, com a idade gestacional ( $R^2 = 0,8631$ ) e com o peso fetal estimado ( $R^2 = 0,9084$ ). Estabeleceu, então, equações de regressão para o cálculo da CC e recomendou a sua utilização em função de qualquer uma dessas variáveis na determinação do tamanho do coração de fetos normais.

## **3 OBJETIVOS**

### 3.1 Objetivo principal

- Verificar as correlações entre as medidas do diâmetro biventricular externo (DBVE), do diâmetro atrioventricular (DAV) e da circunferência cardíaca (CC) e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas.

### 3.2 Objetivos secundários

- Verificar as repercussões no coração fetal da sobrecarga funcional representada pelo estado anêmico.
- Verificar se as medidas ultra-sonográficas do diâmetro biventricular externo (DBVE), do diâmetro atrioventricular (DAV) e da circunferência cardíaca (CC) podem ser utilizados como métodos diagnósticos não invasivos de anemia em fetos de gestantes isoimunizadas.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

#### 4.1 Pacientes

Realizou-se estudo transversal no qual foram acompanhadas, de fevereiro de 2000 a abril de 2005, 56 mulheres com diagnóstico de ISO por antígenos eritrocitários em 60 gestações únicas com 60 fetos nos quais foram realizados 139 procedimentos. Cada procedimento foi considerado um caso. As gestantes vieram do Ambulatório Carlos Chagas do HC-UFMG e foram acompanhadas no CEMEFE do HC-UFMG de acordo com o protocolo desse serviço (APÊNDICE A).

##### 4.1.1 Critérios de inclusão

- Gestantes isoimunizadas por antígenos eritrocitários com fetos entre 20 e 35 semanas, com risco de anemia e indicação para cordocentese.

##### 4.1.2 Critérios de exclusão

- Amostras de sangue obtidas por cordocentese, com hemácias com volume corpuscular médio (VCM) menor que 108 fl.



## 4.1.3 Caracterizações e distribuições das gestantes e dos casos

As gestantes foram caracterizadas de acordo com a idade e com a paridade no momento da inclusão no estudo (TAB. 1). Como detalhado nas TAB. 2 e GRÁF. 1 e na TAB. 3 e GRÁF. 2, observa-se predomínio de gestantes jovens (25 a 29 anos) e multíparas (mais de três gestações).

TABELA 1

Caracterização das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade (em anos) e com a paridade no momento da inclusão no estudo

<b>Características</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-Padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
Idade	60	28,43	5,03	19	28	41
Paridade	60	3,60	1,54	1	3	8

TABELA 2

Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade (em anos) no momento da inclusão no estudo

<b>Idade Materna</b>	<b>Freqüência</b>	<b>Percentual</b>
≤19 anos	2	3,3
20 a 24 anos	10	16,7
25 a 29 anos	24	40,0
30 a 34 anos	16	26,7
≥ 35 anos	8	13,3
Total	60	100,0

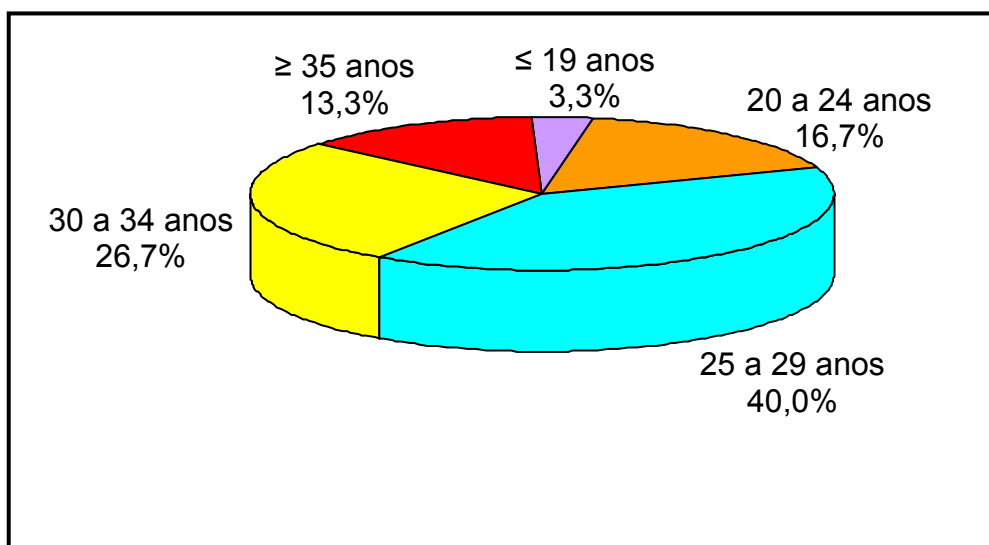


GRÁFICO 1 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a idade (em anos) no momento da inclusão no estudo.

TABELA 3

Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a paridade no momento da inclusão no estudo

Paridade	Freqüência	Percentual
1	2	3,3
2	13	21,7
3	17	28,3
>3	28	46,7
Total	60	100,0

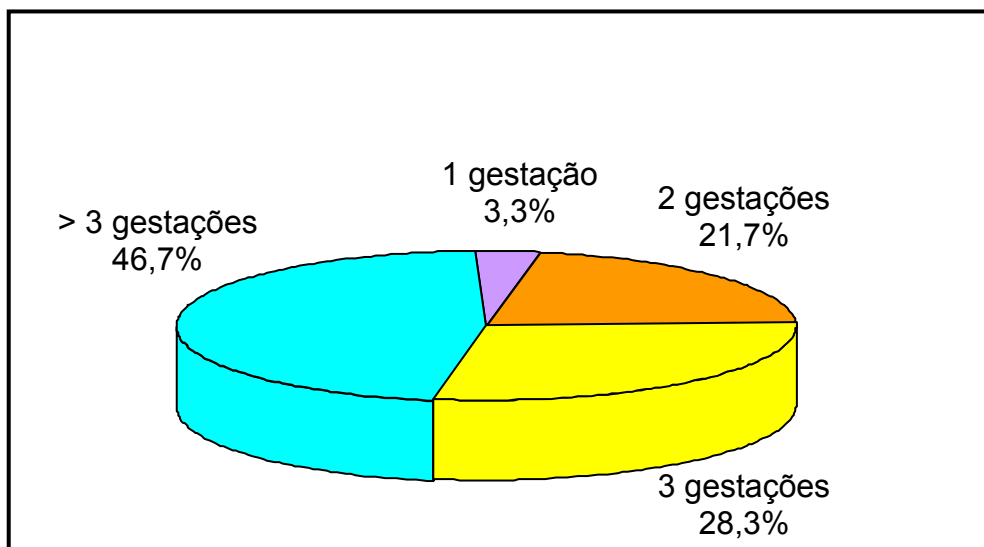


GRÁFICO 2 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a paridade no momento da inclusão no estudo.

As gestantes com ISO foram também distribuídas de acordo com o grupo sanguíneo, o tipo de anticorpo identificado no painel de hemácias e a causa da ISO (TAB. 4, 5, 6; GRÁF. 3, 4, 5). Pode-se constatar predomínio dos grupos sanguíneos A e O. O anticorpo antiD foi identificado em todos os casos; aparecendo de forma isolada em 63% das gestantes e associado a outros em 37% dos casos, em consonância com os relatos da literatura. Destaca-se, ainda, a presença de antiD e antiC em 23% das grávidas e, nas demais (14%), a presença de outros tipos de anticorpos associados ao antiD.

TABELA 4

Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o grupo sanguíneo

Grupo sanguíneo	Freqüência	Percentual
A	25	44,6
O	20	35,7
B	9	16,1
AB	2	3,6
Total	56	100,0

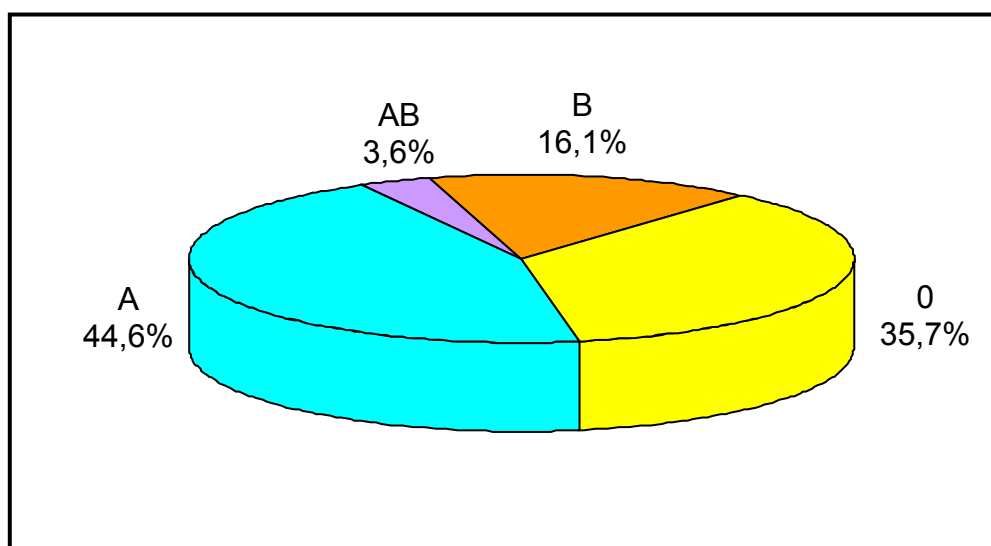


GRÁFICO 3 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o grupo sanguíneo.

TABELA 5

Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o tipo de anticorpo detectado no painel de hemácias

<b>Tipo de Anticorpo</b>	<b>Freqüência</b>	<b>Percentual</b>
AntiD	35	62,5
AntiD / C	13	23,2
AntiD / C / FyA	1	1,8
AntiD / C / Le <sup>a</sup> / Kell	1	1,8
AntiD / c	1	1,8
AntiD / c / E	1	1,8
AntiD / C / E	1	1,8
AntiD / E	1	1,8
AntiD / Kell	1	1,8
AntiD / Le <sup>a</sup> / Kell	1	1,8
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100,0</b>

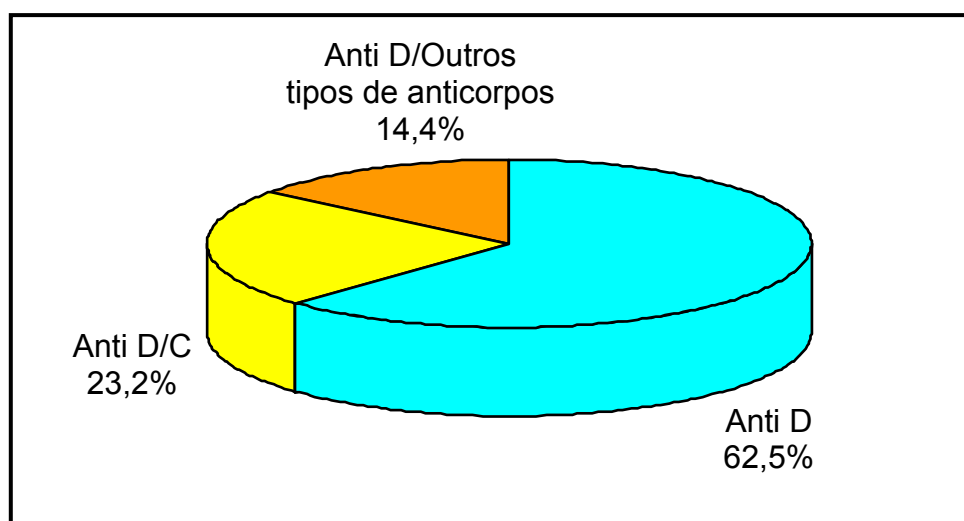


GRÁFICO 4 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com o tipo de anticorpo detectado no painel de hemácias.

Na TAB. 6, as gestantes foram distribuídas de acordo com as causas prováveis da isoimunização. Verifica-se que em quase 80% delas, as causas são atribuídas à falta de uso da imunoglobulina.

TABELA 6

Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a causa provável da isoimunização

Causa provável da isoimunização	Frequência	Percentual
Falta de imunoglobulina	43	76,8
Falha da imunoglobulina	6	10,7
Transfusão	5	8,9
Falta de imunoglobulina e/ou transfusão	1	1,8
Gestação em curso	1	1,8
Total	56	100,0

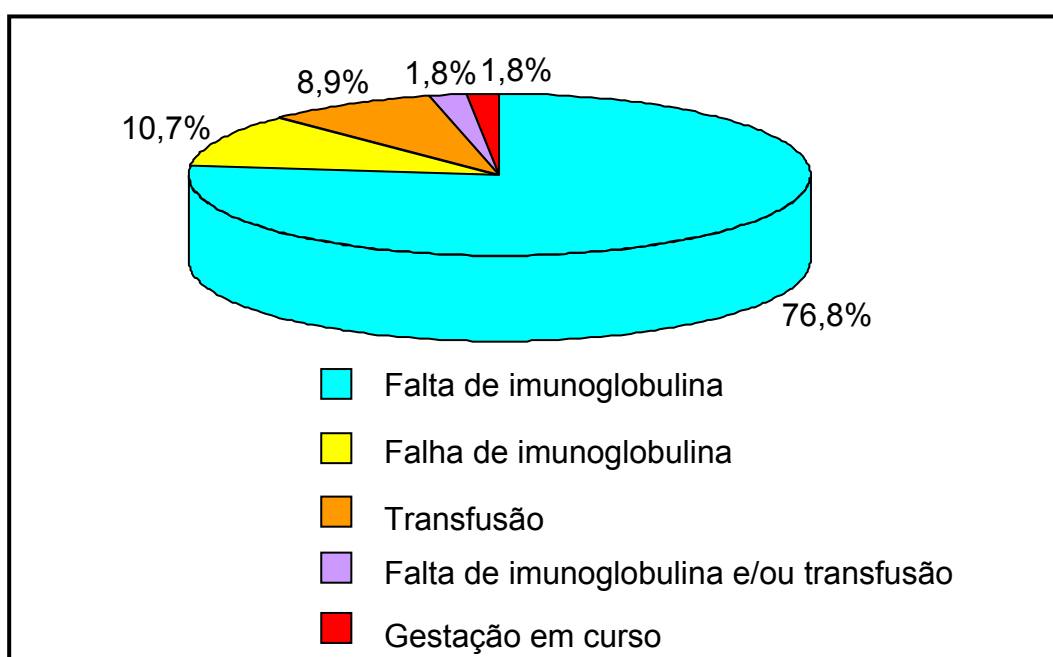


GRÁFICO 5 - Distribuição das gestantes isoimunizadas de acordo com a causa provável da isoimunização.

A idade gestacional de cada feto no momento da inclusão no estudo foi determinada pela data do último período menstrual relatada na anamnese e conferida pela biometria fetal realizada em exame ultra-sonográfico na primeira metade gestacional. A seguir, os casos foram caracterizados e distribuídos de acordo com a idade gestacional (em semanas) no momento da inclusão no estudo. Observa-se que na maioria dos casos (72%), a idade gestacional esteve compreendida entre 25 e 32 semanas (TAB. 7, 8 e GRÁF. 6).

TABELA 7

Caracterização dos casos de acordo com a idade gestacional (em semanas) no momento da inclusão no estudo

<b>Característica</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio- Padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
Idade gestacional	139	28,68	3,31	21	29	35

TABELA 8

Distribuição dos casos de acordo com a idade gestacional (em semanas) no momento da inclusão no estudo

<b>Idade Gestacional</b>	<b>Freqüência</b>	<b>Percentual</b>
21 a 24 semanas	19	13,7
25 a 28 semanas	43	30,9
29 a 32 semanas	57	41,0
33 a 35 semanas	20	14,4
Total	139	100,0

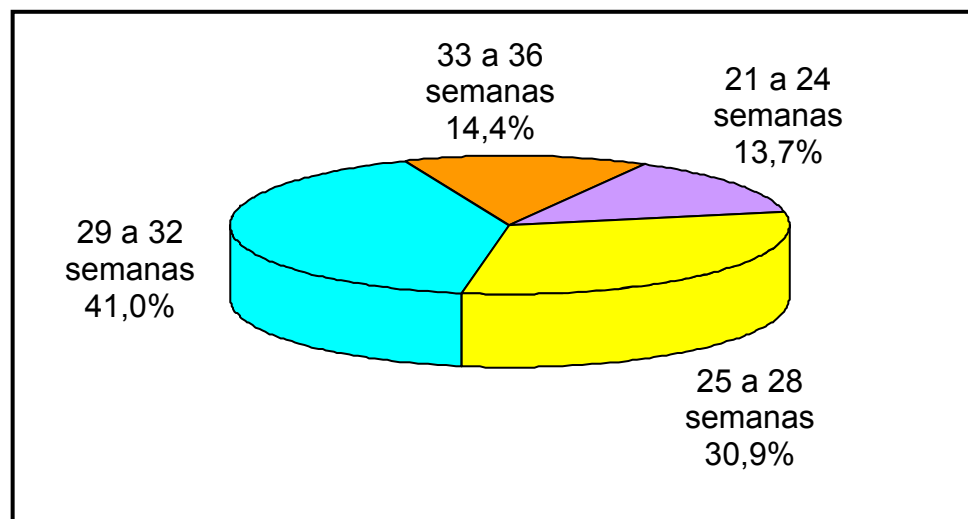


GRÁFICO 6 - Distribuição dos casos de acordo com a idade gestacional (em semanas) no momento da inclusão no estudo.

## 4.2 Métodos

As gestantes incluídas no estudo foram submetidas a exames de US para as medidas do DBVE, DAV e CF e foram realizadas cordocenteses para a coleta de sangue fetal e determinação da concentração de hemoglobina. O intervalo de tempo máximo entre a realização da US e da cordocentese foi de seis horas. Os dados colhidos foram ordenados e armazenados em um banco de dados (APÊNDICE B).

Cada avaliação de US seguida de cordocentese e de análise do sangue foi considerada um procedimento ou um caso.



#### 4.2.1 Avaliação ultra-sonográfica

Os exames de US foram realizados pelo mesmo examinador do CEMEFE, na Maternidade Otto Cirne do HC-UFMG, utilizando-se os aparelhos de US SONOACE 8800 e 8000 (MEDSOM<sup>®</sup>) com sonda setorial de 3,5 Mhz e filtro acústico de 100 Hz.

Além das medidas cardíacas do DBVE e do DAV e da medida do CF, o exame de US teve como finalidade a confirmação da idade gestacional pela biometria fetal (medida do CCN ou do DBP como descrito, respectivamente, por ROBINSON; FLEMING, 1975 e HADLOCK *et al.*, 1982), a avaliação da morfologia e do peso fetais e do volume de líquido amniótico e da placenta e a verificação da presença ou não de hidropisia. Considerou-se a presença de hidropisia fetal quando se visibilizou, à US, o acúmulo anormal de líquido em mais de um espaço ou cavidade potencial (HUHTA; WEIL-CHALTER; PAGOTTO, 2000; PLATT; DEVORE, 1982).

Utilizou-se a seguinte técnica para a realização dos exames de US para as medidas cardíacas:

- A gestante foi colocada em decúbito dorsal, com a cabeceira elevada em 30 graus e com discreta inclinação lateral para a descompressão aortocava.
- Inicialmente, o transdutor do modo-B foi direcionado para o plano sagital, no qual foram visibilizadas a coluna fetal ou a aorta. A seguir, o transdutor foi rodado em 90 graus para obter uma imagem do plano transversal entre o abdome e o tórax fetais. Nesse plano, a imagem das quatro câmaras do coração fetal foi visibilizada em tempo real. O cursor do modo-M foi a

---

seguir posicionado perpendicularmente ao septo interventricular, no plano das válvulas atrioventriculares (FIG. 1).

- Obteve-se o traçado de ondas e congelou-se a imagem no momento do fechamento das válvulas atrioventriculares, isto é, no final da diástole cardíaca. Procedeu-se, então, à medida do DBVE, que corresponde ao diâmetro transverso (DT) do coração ou ao menor diâmetro de uma elipse. É determinado pela distância entre a parte externa dos epicárdios dos ventrículos direito e esquerdo (DE VORE; SIASSI; PLATT, 1984; WLADIMIROFF; MCGHIE, 1981b). Essa medida inclui as paredes dos ventrículos direito e esquerdo, o septo interventricular e as dimensões internas das câmaras ventriculares (DE VORE, 2005) - (FIG. 2).
- Em seguida, determinou-se o diâmetro longitudinal (DL) do coração que corresponde ao maior diâmetro de uma elipse, ao longo do septo interventricular (FIG. 3).
- Após o posicionamento do cursor do modo-M ao longo do septo interventricular, procedeu-se à medida do DAV, distância esta compreendida entre a base e o ápice do coração, na parte externa do epicárdio (JORDAAN, 1987) - (FIG. 4).
- Posteriormente, realizou-se a medida do CF, que é determinada ao longo do eixo longitudinal da diáfise, excluindo-se a epífise distal (HADLOCK, 1996) - (FIG. 5).

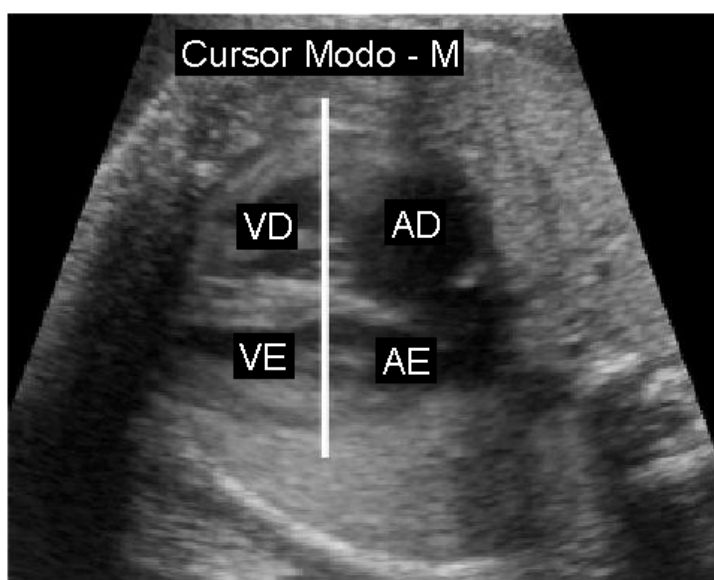


FIGURA 1 - Imagem ultra-sonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano das válvulas atrioventriculares para o posicionamento do cursor do modo-M.

VD (ventrículo D), VE (ventrículo E), AD (átrio direito) e AE (átrio esquerdo).

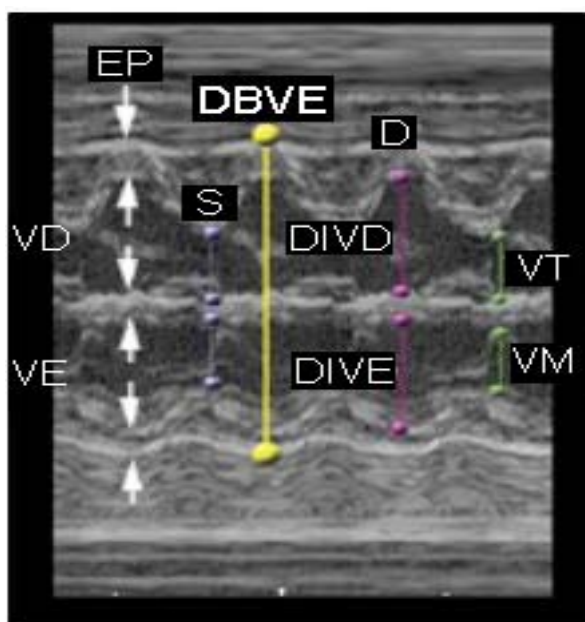


FIGURA 2 - Imagem ultra-sonográfica em modo-M e medida do diâmetro biventricular externo (DBVE).

VD (ventrículo D), VE (ventrículo E), EP (espessura da parede), S (sístole), DIVD (dimensão interna do ventrículo D), DIVE (dimensão interna do ventrículo esquerdo), D (diástole), VT (válvula tricúspide) e VM (válvula mitral).

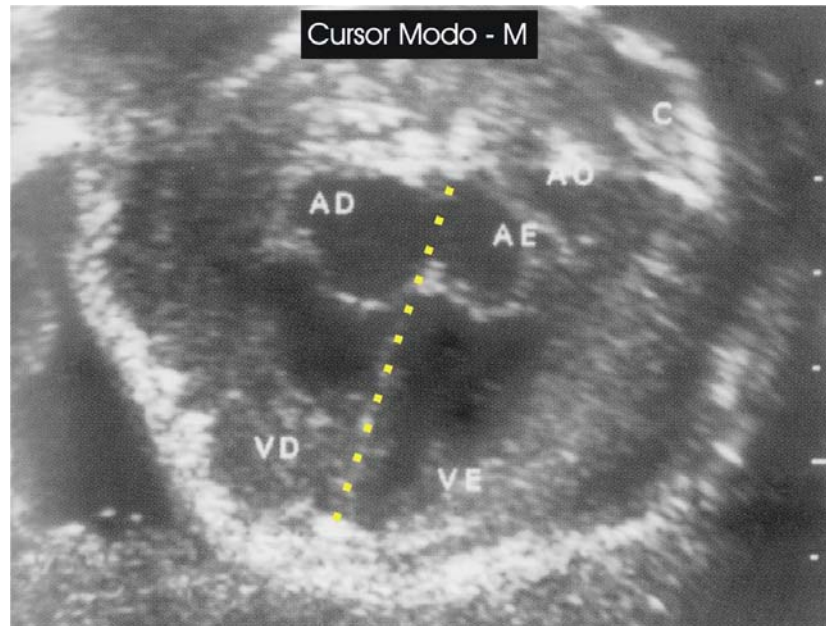


FIGURA 3 - Imagem ultra-sonográfica do coração fetal, em modo-B, com a visão de quatro câmaras e o plano do septo interventricular para o posicionamento do cursor do modo-M.

VD (ventrículo direito), VE (ventrículo esquerdo), AD (átrio direito), AE (átrio esquerdo), AO (aorta) e C (coluna).

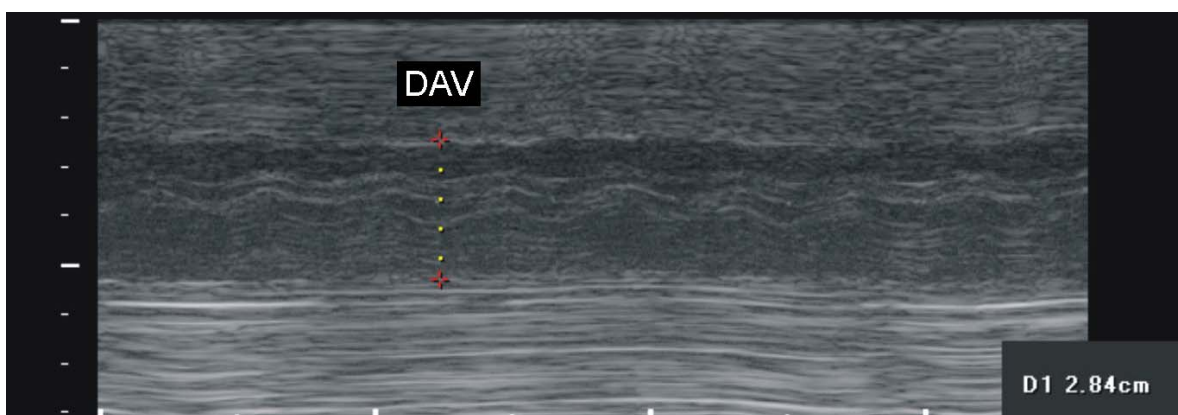


FIGURA 4 - Imagem ultra-sonográfica em modo-M e medida do diâmetro atrioventricular (DAV).

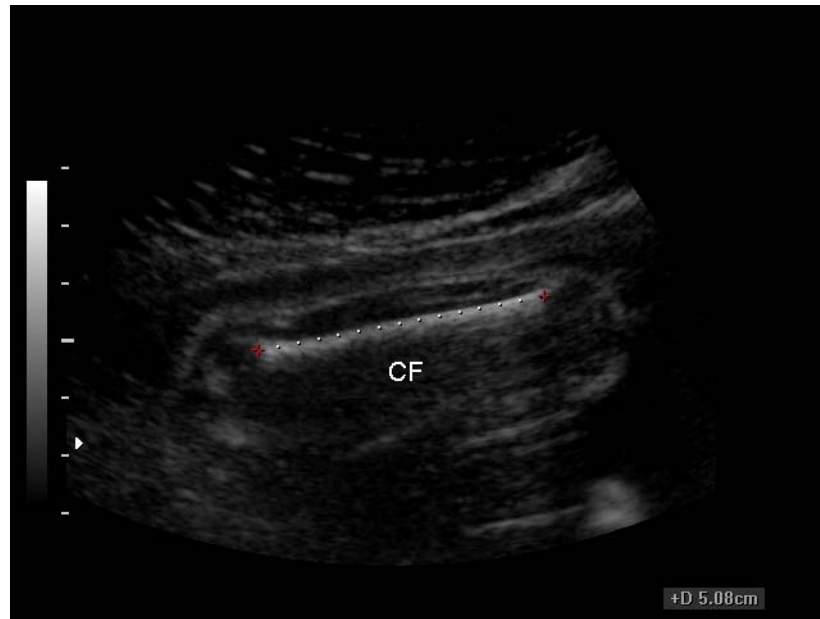


FIGURA 5 - Imagem ultra-sonográfica em modo-B e medida do comprimento do fêmur (CF).

#### 4.2.2 Cálculo da circunferência cardíaca

O perímetro ou a circunferência cardíaca (CC) foi calculado considerando-se o cálculo da circunferência da elipse (CE), sendo:

$$CE = \pi \frac{DL/2 + DT/2}{4} [ 3(1-k) + 1/(1-k) ] \approx CE = (DL+DT) \frac{\pi}{2}$$

Onde : DL= diâmetro longitudinal  
 DT= diâmetro transversal  
 $k = [ (DL-DT) / 2 (DL+DT) ]^2$

E, por analogia, chegou-se à fórmula que se segue, mais simples e bastante aproximada, que foi utilizada para o cálculo da CC.

$$CC = (DAV + DBVE) \frac{\pi}{2}$$

A seguir, foram calculadas as relações ou razões entre as medidas cardíacas e o CF, com a finalidade de adequá-las à idade gestacional:

- DBVE/CF (Diâmetro Biventricular Externo/Comprimento do Fêmur) (índice cardiofemoral) - (BARCELOS, 2003).
- DAV/CF (Diâmetro Atrioventricular/Comprimento do Fêmur).
- CC/CF (Circunferência Cardíaca/Comprimento do Fêmur).

#### 4.2.3 Coleta de sangue fetal e determinação da concentração de hemoglobina

Foram obtidas amostras de sangue dos fetos através de cordocenteses, para a determinação da concentração da hemoglobina.

Após anti-sepsia e anestesia local (com lidocaína a 2%) da parede abdominal da gestante, realizou-se a punção do abdome materno e do cordão umbilical com agulha marca BD<sup>®</sup> 20/15 sob visão de US. A punção foi realizada por um segundo profissional, também membro efetivo do CEMEFE-HC/UFMG. Puncionou-se preferencialmente a veia umbilical na inserção do cordão junto à placenta ou, quando não era possível, em alça livre.

Obteve-se uma amostra de 1,0 ml de sangue fetal. Colocou-se uma gota do volume de sangue coletado em uma microcuvita para análise no sistema HEMOCUE<sup>®</sup> (B-Hemoglobin Photometer HEMOCUE AB; ANGELHOLM SWEDEN). O aparelho de HEMOCUE<sup>®</sup> foi utilizado para a rápida determinação quantitativa da concentração da hemoglobina no sangue através de fotômetro. O

---

restante da amostra de sangue coletada foi enviado ao Laboratório Central do HC/UFMG para confirmação da presença de sangue fetal, através da avaliação do VCM e da concentração de hemoglobina dosada no HEMOCUE<sup>®</sup>. Quando a diferença entre o valor da hemoglobina medido pelo HEMOCUE<sup>®</sup> e o determinado pelo laboratório era maior que 15%, foi considerado o valor deste último. No caso contrário, o valor considerado foi o determinado pelo HEMOCUE<sup>®</sup>.

#### 4.2.4 Cálculo do déficit de hemoglobina e classificação dos fetos quanto à anemia

Utilizou-se como referência para valores de concentração da hemoglobina em relação à idade gestacional a curva de normalidade de Nicolaidis *et al.* (1988b). Calculou-se o Déf Hb de acordo com o proposto pelos mesmos autores.

Foi considerada a existência de anemia quando o Déf Hb foi maior que 2g/dl, porque apenas fetos com valores de déficit acima deste iniciam a resposta eritropoiética e podem vir a necessitar de TIU (NICOLAIDES *et al.*, 1986a; 1988c). Esse critério é adotado por vários autores (BAHADO-SINGH *et al.*, 1998; 1999; HARRINGTON; FAYYAD; NICOLAIDES, 2004; NICOLAIDES; BILARDO; CAMPBELL, 1990).

A existência de anemia, de grau pelo menos moderado, foi considerada quando o Déf Hb foi maior ou igual a 5 g/dl. De acordo com Bahado-Singh *et al.* (1998,1999, 2000a), o Déf Hb igual ou acima de 5g/dl seria o valor limite para se realizar a TIU, antes do aparecimento da hidropisia. Segundo esses autores, quando o Déf Hb é menor que 6g/dl, é improvável que esse sinal esteja presente.

---

Foi considerado que o feto estava gravemente anêmico quando o Déf Hb foi maior que 7g/dl (NICOLAIDES *et al.*, 1988b).

Dessa forma, no momento dos procedimentos os casos foram divididos em quatro grupos:

- Fetos sem anemia: ausência de Déf Hb ou Déf Hb  $\leq$  2g/dl.
- Fetos com anemia leve: 2 g/dl < Déf Hb < 5 g/dl.
- Fetos com anemia moderada: 5 g/dl  $\leq$  Déf Hb  $\leq$  7 g/dl.
- Fetos com anemia grave: Déf Hb > 7g/dl .

#### 4.2.5 Análise estatística

##### 4.2.5.1 Cálculo amostral

Para a estimativa amostral, utilizou-se a função *Statcalc* do programa EPI-INFO<sup>®</sup> versão 6.0d 2001, para estudos transversais. Considerou-se poder do estudo de 80% (erro beta de 20%) e erro alfa (duas caudas) de 5%. Com base nos dados de Barcelos (2003) - que encontrou percentual de doença (anemia ou Déf Hb  $\geq$  5g/dl) entre não expostos (razão DBVE e CF não alterada ou < 0,59) em 5,47 % (7/68) e razão de chances de 5,81 (intervalo de confiança - IC 2,11 a 16,61) - verificou-se que um número de 122 casos seria o necessário para a inclusão neste estudo.



#### 4.2.5.2 Tratamento estatístico

As variáveis qualitativas em estudo foram analisadas utilizando-se ferramentas simples de descrição de dados, como tabelas de frequência e gráficos.

As variáveis quantitativas foram descritas pelas medidas de tendência central (média, mediana), medidas de dispersão (desvio-padrão, mínimo, máximo), histogramas e *box-plots*.

A comparação entre as médias dos valores das razões das medidas cardíacas e o comprimento do fêmur nos grupos de fetos transfundidos e não transfundidos foi realizada utilizando-se o teste *t-Student*.

As relações entre as razões das medidas cardíacas e o CF e o déficit da hemoglobina foram avaliadas por meio do coeficiente de correlação de *Pearson* e da análise de regressão linear.

As determinações dos melhores pontos de corte das razões das medidas cardíacas e o CF para o diagnóstico da anemia foram realizadas a partir da elaboração das curvas ROC (*receiver operating characteristic*), sendo posteriormente calculadas a sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e a acurácia do teste.

A análise estatística e a construção dos gráficos foram feitas utilizando-se os softwares *SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12.0 for Windows*, *MINITAB 14* e *Microsoft Excel*. O intervalo de confiança utilizado foi 95% e o nível de significância aceito para os testes foi  $p < 0,05$ .

### 4.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia (DGO) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e pela Comissão de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (Parecer nº ETIC 344/04) (ANEXO A).

Todas as gestantes participaram voluntariamente, tendo sido respeitados os princípios de ética para pesquisa em seres humanos. Além disso, foram informadas quanto ao objetivo, à segurança e ao tipo de procedimento proposto para a realização deste estudo e assinaram o Termo de Consentimento Pós-Informado (APÊNDICE C).

## **5 RESULTADOS**

Na TAB. 9, os 60 fetos incluídos no estudo foram distribuídos conforme o número de procedimentos a que foram submetidos. Observa-se que 40% deles passaram por apenas um procedimento, enquanto os demais por dois ou mais.

Foram realizados, em média, 2,3 procedimentos por feto, do total de 139 procedimentos, sendo que a mediana situou-se em torno de 2 (TAB. 10).

TABELA 9

Distribuição dos casos de acordo com o número de procedimentos por feto

Número de procedimentos/feto	Fetos		Procedimentos	
	Freqüência	Percentual	Freqüência	Percentual
1	24	40,00	24	17,27
2	14	23,33	28	10,07
3	8	13,33	24	17,27
4	9	15,00	36	6,47
5	3	8,33	15	10,79
6	2	3,33	12	8,63
Total	60	100,00	139	100,00

TABELA 10

Caracterização dos casos de acordo com o número de procedimentos por feto

Característica	N	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio-padrão
Número de procedimentos/feto	139	1	6	2,32	2,00	1,43

Nos 139 casos, a concentração de hemoglobina fetal, em amostra colhida do cordão umbilical, variou de 2,30 g/dl a 18,90 g/dl. A média foi de 10,31 g/dl e a mediana de 10,80 g/dl (TAB. 11).

TABELA 11

Caracterização dos casos de acordo com a concentração de hemoglobina

<b>Característica</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio-Padrão</b>
Concentração de hemoglobina (g/dl)	139	2,30	18,90	10,31	10,80	3,17

Observou-se que no momento dos procedimentos não havia anemia fetal (ausência de Déf Hb) em 43,2% ou a anemia foi classificada como leve ( $2 \text{ g/dl} < \text{Déf Hb} < 5 \text{ g/dl}$ ) em 29,5 %, totalizando praticamente 73% dos casos.

Em 13,7% a anemia foi classificada como moderada ( $5 \text{ g/dl} \leq \text{Déf Hb} \leq 7 \text{ g/dl}$ ) e também em 13,7% ela foi como grave ( $\text{Déf Hb} > 7 \text{ g/dl}$ ), totalizando 27% dos casos com anemia importante presente. A TAB. 12 e o GRÁF. 7 mostram a distribuição dos casos em quatro grupos, de acordo com essa classificação.

TABELA 12

Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia

<b>Classificação da anemia</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Ausente	60	43,2
Leve	41	29,5
Moderada	19	13,7
Grave	19	13,7
Total	139	100,0

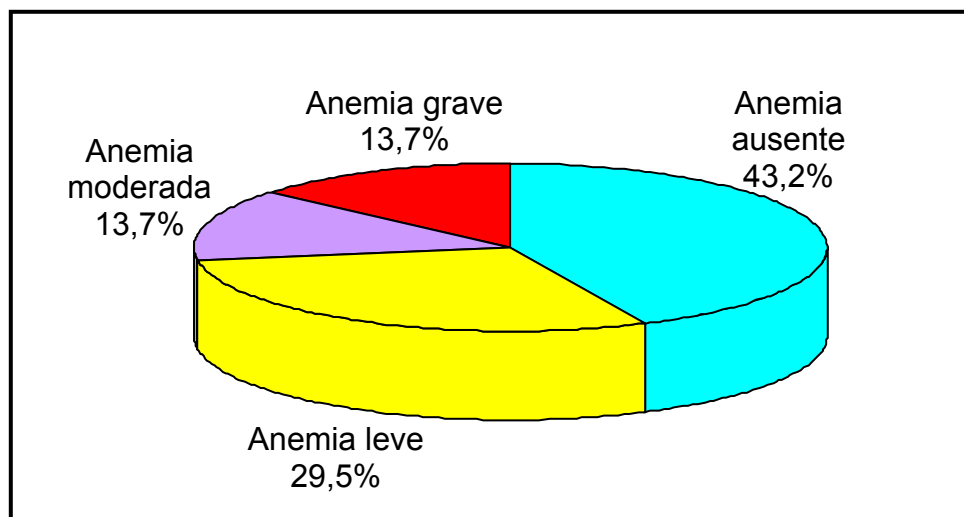


GRÁFICO 7 - Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia.

Na TAB. 13 e no GRÁF. 8, observa-se a distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia e o valor da hemoglobina. A TAB. 14 e o GRÁF. 9 mostram a distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia e o déficit de hemoglobina.

TABELA 13

Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia e o valor da hemoglobina

Classificação da anemia	Valor da hemoglobina(g/dl)				
	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio-padrão
Ausente	10,90	18,90	13,12	12,90	1,51
Leve	7,80	12,00	9,93	10,20	1,11
Moderada	6,40	8,80	7,44	7,00	0,85
Grave	2,30	6,50	5,10	5,40	1,37
Total	2,30	18,90	10,31	10,80	3,17

N=139

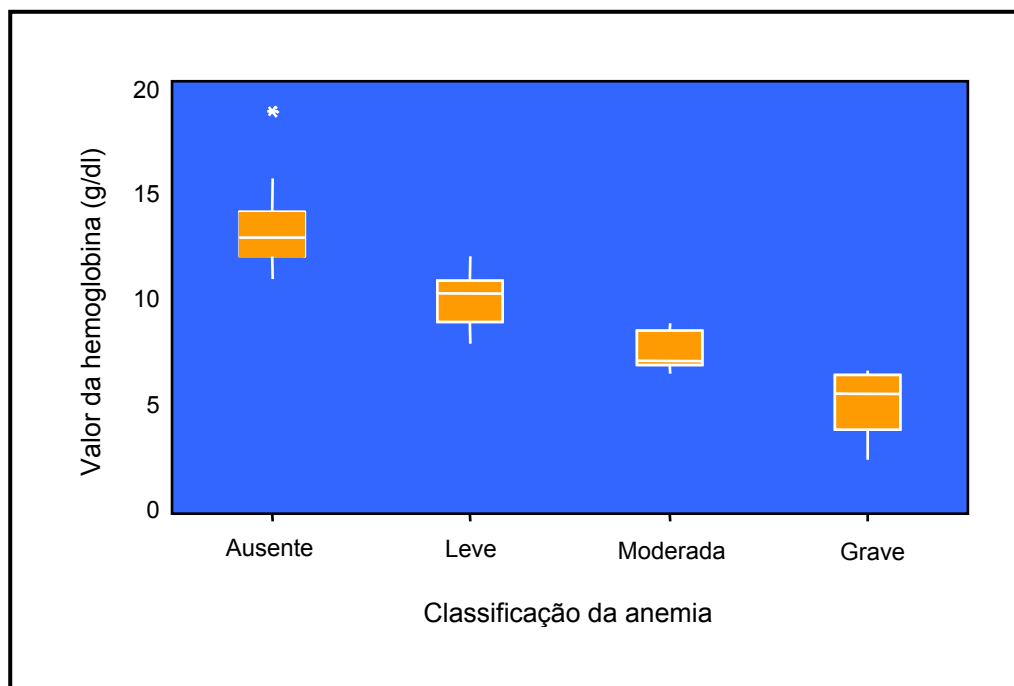


GRÁFICO 8 - Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia e o valor da hemoglobina.

TABELA 14

Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia e o déficit de hemoglobina

Classificação da anemia	Déficit de Hemoglobina (g/dl)				Desvio-padrão
	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	
Ausente	-5,11	1,99	0,26	0,64	1,46
Leve	2,03	4,99	3,32	3,29	0,74
Moderada	5,01	6,86	5,97	6,14	0,64
Grave	7,10	9,78	8,30	8,07	0,91
Total	-5,11	9,78	3,04	2,65	3,10

N=139

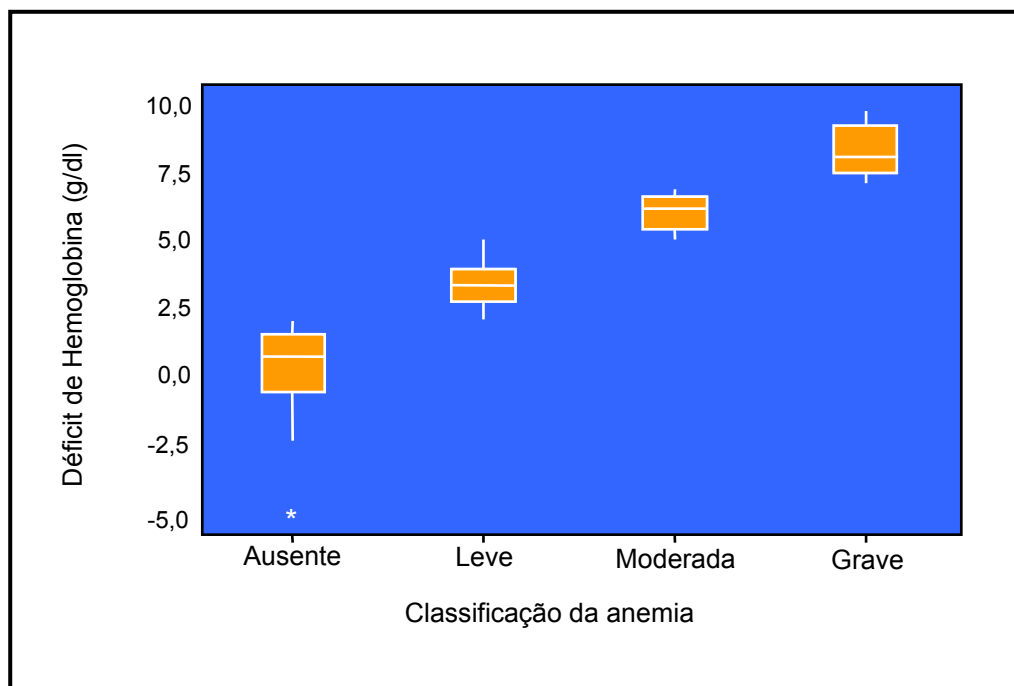


GRÁFICO 9 - Distribuição dos casos de acordo com a classificação da anemia e o déficit de hemoglobina.

Pôde-se perceber que no momento de realização do procedimento, 72,66% dos fetos não apresentavam sinais de hidropisia e 27,34% tinham esses sinais, conforme verificado na TAB. 15 e no GRÁF. 10.

TABELA 15

Distribuição dos casos de acordo com a presença de hidropisia no momento da inclusão no estudo

Hidropisia	Freqüência	Percentual
Ausente	101	72,66
Presente	38	27,34
Total	139	100,00



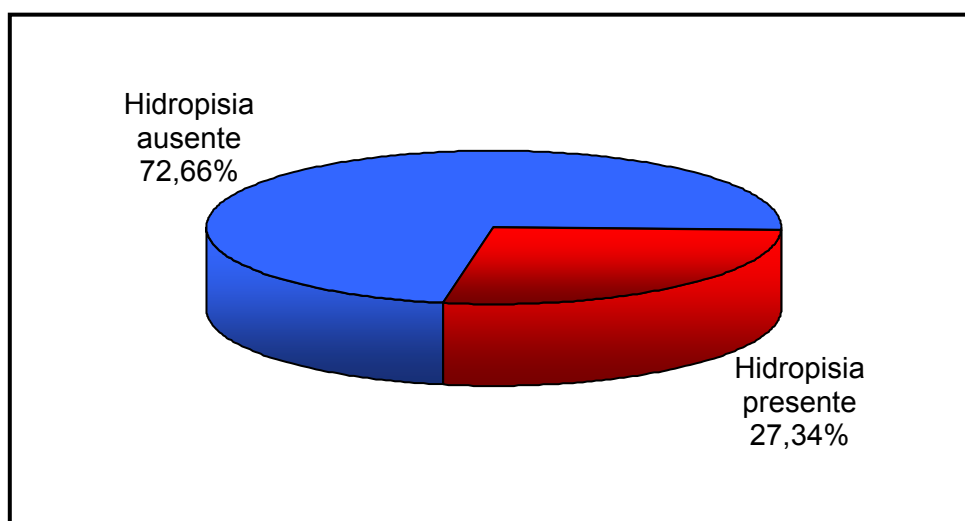


GRÁFICO 10 - Distribuição dos casos de acordo com a presença de hidropisia no momento da inclusão no estudo.

A TAB. 16 mostra os valores das razões das medidas cardíacas e o CF nos 139 casos.

TABELA 16

Valores das razões das medidas cardíacas avaliadas e o comprimento do fêmur

<b>Medida</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio-padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
<b>Cardíaca/CF</b>						
DBVE/CF	139	0,593	0,083	0,428	0,581	1,000
DAV/CF	139	0,662	0,103	0,431	0,647	1,035
CC/CF	139	1,969	0,256	1,452	1,925	3,194

Para relacionar as razões entre as medidas cardíacas avaliadas e o CF e o Déf Hb, utilizou-se a análise de regressão linear (TAB. 17 e GRÁF. 11, 12 e 13).

As correlações foram positivas e significativas entre esses parâmetros ( $r=0,344$  para a DBVE/CF,  $r=0,237$  para a DAV/CF e  $r=0,325$  para a CC/CF) - (valores de  $p<0,05$ ). As equações de regressão foram também diretas e significativas para a DBVE/CF ( $p < 0,001$ ), para a DAV/CF ( $p=0,005$ ) e para a CC/CF ( $p < 0,001$ ) - (valores de  $p<0,05$ ). Quanto maiores os déficits de hemoglobina, maiores as razões das medidas cardíacas e o comprimento do fêmur.

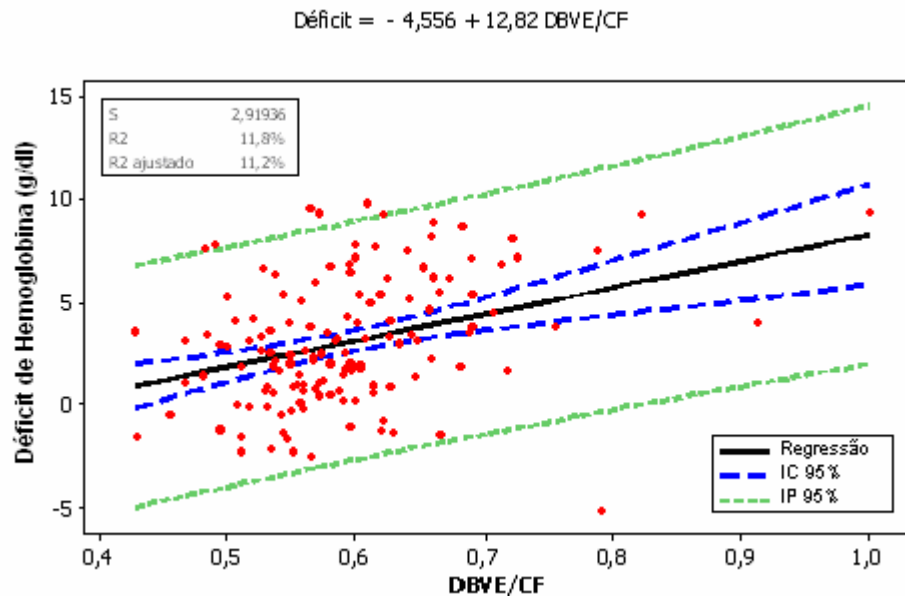
TABELA 17

Relações entre as razões das medidas cardíacas avaliadas e o comprimento do fêmur e o déficit de hemoglobina

Variável		Correlação	Regressão		
MC/CF	Déf Hb	r*	Equação	R <sup>2</sup>	Valor-p
DBVE/CF	Déf Hb	0,344	Déf Hb = - 4,556 + 12,82 DBVE/CF	0,112	< 0,001
DAV/CF	Déf Hb	0,237	Déf Hb = - 1,666 + 7,116 DAV/CF	0,049	= 0,005
CC/CF	Déf Hb	0,325	Déf Hb = - 4,692 + 3,927 CC/CF	0,099	< 0,001

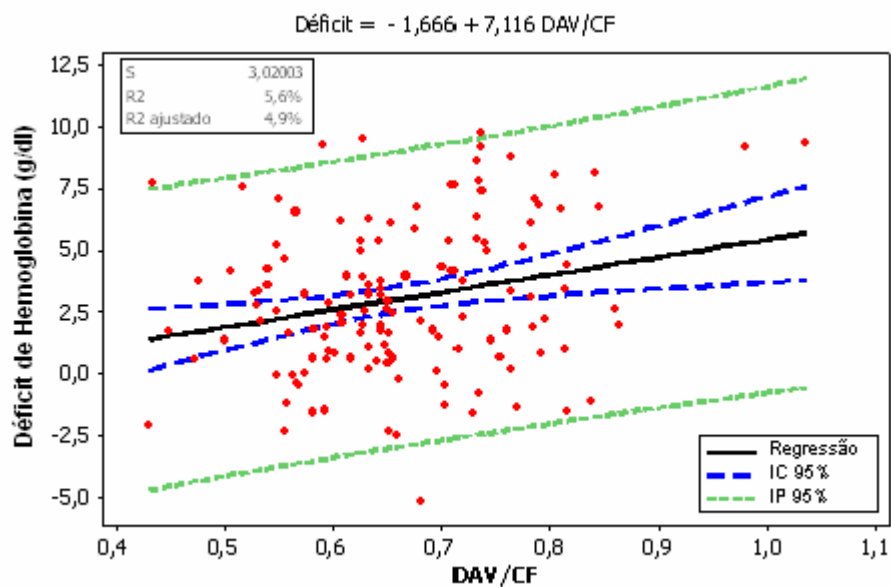
N=139

\* Todas as correlações são significativas (valor  $p < 0,05$ )



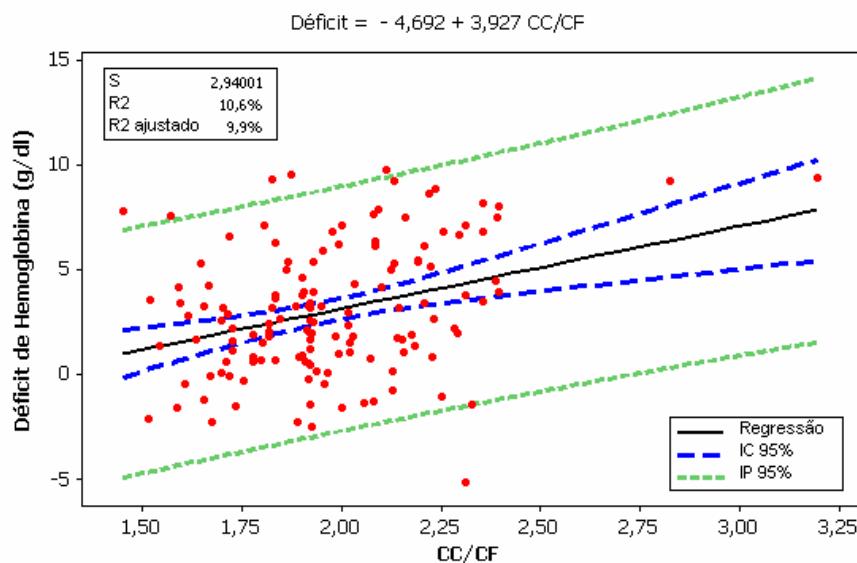
N=139

GRÁFICO 11 - Razão diâmetro biventricular externo e comprimento do fêmur (DBVE/CF) versus déficit de hemoglobina.



N=139

GRÁFICO 12 - Razão diâmetro atrioventricular e comprimento do fêmur (DAV/CF) versus déficit de hemoglobina.



N=139

GRÁFICO 13 - Razão circunferência cardíaca e comprimento do fêmur (CC/CF) versus déficit de hemoglobina.

Levando-se em consideração que em muitos casos os fetos eram submetidos a mais de uma TIU e que a presença de sangue transfundido de adulto na circulação fetal poderia alterar suas propriedades e os resultados, separaram-se os casos em dois grupos. O primeiro, de 49 casos, foi composto de fetos que não tinham sido submetidos anteriormente à TIU; e o segundo, de 90 casos, de fetos já transfundidos anteriormente.

As razões entre as medidas cardíacas avaliadas e o CF foram, em média, estatisticamente semelhantes nos fetos transfundidos e nos não transfundidos ( $p > 0,05$ ) - (TAB. 18).

TABELA 18

Valores das razões das medidas cardíacas avaliadas e o comprimento do fêmur de acordo com o estado transfusional

<b>Estado transfusional DBVE/CF</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>DP</b>	<b>Valor p</b>
Transfundido (N=90)	0,429	0,913	0,594	0,586	0,074	0,742
Não transfundido (N=49)	0,428	1,000	0,590	0,580	0,099	-
<b>Estado transfusional DAV/CF</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>DP</b>	<b>Valor p</b>
Transfundido (N=90)	0,431	0,814	0,658	0,648	0,086	0,607
Não transfundido (N=49)	0,434	1,035	0,669	0,645	0,130	-
<b>Estado transfusional CC/CF</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>DP</b>	<b>Valor p</b>
Transfundido (N=90)	1,516	2,394	1,966	1,933	0,213	0,861
Não transfundido (N=49)	1,452	3,194	1,975	1,913	0,325	-

Foram construídas curvas ROC e, a partir delas, escolheram-se os melhores pontos de corte e calcularam-se as medidas de validação, como sensibilidade, especificidade, VPP e VPN para as razões das medidas cardíacas avaliadas e o CF no diagnóstico da anemia moderada e grave (GRÁF. 14, 15 e 16 e TAB. 19). Em todos os casos, os valores de p foram menores que 0,05, portanto, significativos.

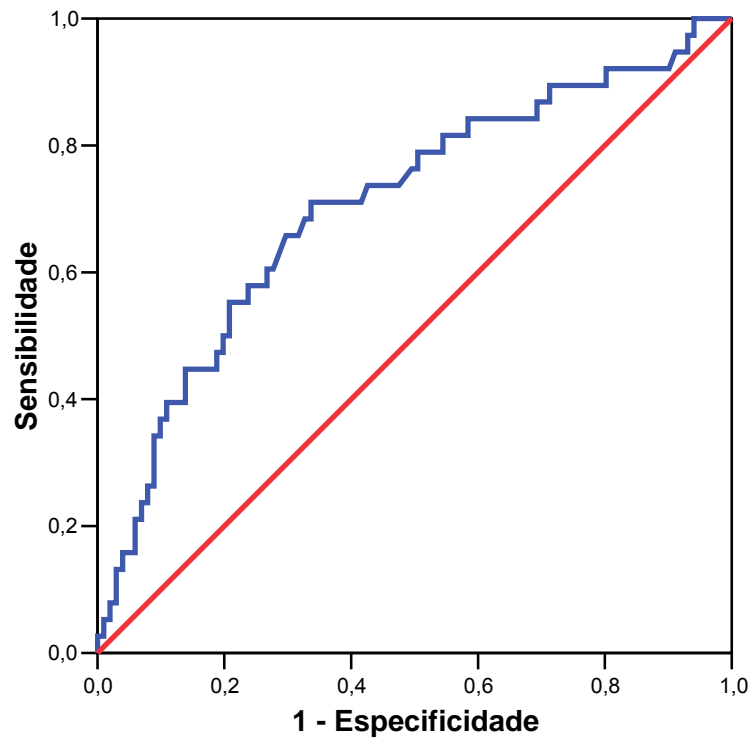


GRÁFICO 14 - Curva ROC da razão diâmetro biventricular externo e comprimento do fêmur (DBVE/CF) para o diagnóstico de anemia moderada e grave (Área= 0,705 e valor  $p < 0,001$ ).

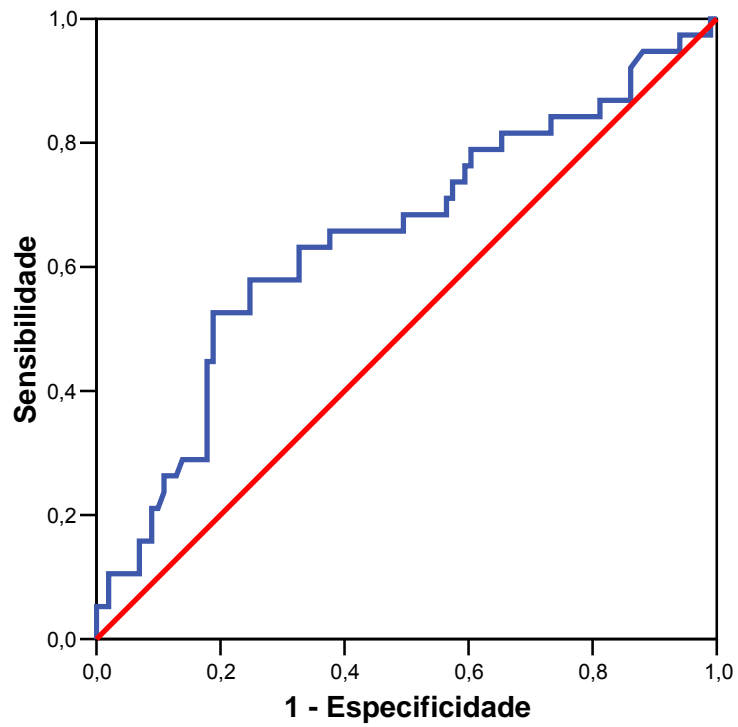


GRÁFICO 15 - Curva ROC da razão diâmetro atrioventricular e comprimento do fêmur (DAV/CF) para o diagnóstico de anemia moderada e grave (Área= 0,647 e valor p=0,008).

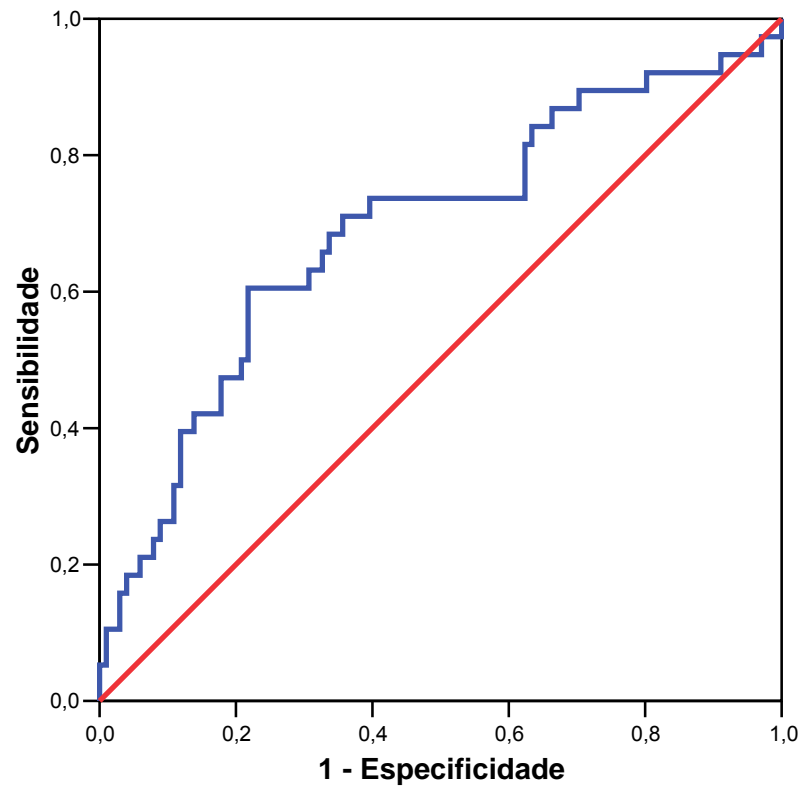


GRÁFICO 16 - Curva ROC da razão circunferência cardíaca e comprimento do fêmur (CC/CF) para o diagnóstico de anemia moderada e grave

(Área= 0,690 e valor  $p=0,001$ ).



TABELA 19

Acuidade diagnóstica das razões das medidas cardíacas avaliadas e o comprimento do fêmur (MC/CF) para a detecção da anemia moderada e grave

MC / CF	Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Valor Preditivo Negativo	Acurácia
DBVE/CF	0,593	71,1% (IC 95%= 56,6 - 85,5%)	66,3% (IC 95%= 57,1 - 75,6%)	44,3% (IC 95%= 31,8 - 56,7%)	85,9% (IC 95%= 78,2 - 93,6%)	67,6%
DAV/CF	0,653	65,8% (IC 95%= 50,7 - 80,9%)	62,4% (IC 95%= 52,9 - 71,8%)	39,7% (IC 95%= 27,6 - 51,8%)	82,9% (IC 95%= 74,4 - 91,4%)	63,3%
CC/CF	1,927	73,7% (IC 95%= 59,7 - 87,7%)	60,4% (IC 95%= 50,9 - 69,9%)	41,2% (IC 95%= 29,5 - 52,9%)	85,9% (IC 95%= 77,8 - 94,0%)	64,0%

## **6 COMENTÁRIOS**

### 6.1 Por que estudar as gestações com ISO?

Apesar do advento da imunoglobulina antiD para a prevenção da ISO causada pelo antígeno D, a DHPN continua a ocorrer, de forma ainda expressiva, no nosso e em vários outros países, devido à falta ou à falha da profilaxia ou à sensibilização materna por outros antígenos cuja prevenção não está ainda disponível. No acompanhamento às gestantes com ISO, é imperioso determinar o grau de anemia fetal com o objetivo de intervir - com o tratamento intra-útero ou com a antecipação do parto. Essa conduta permitirá não só maior sobrevida perinatal, como também melhoria nas condições de nascimento do feto comprometido.

### 6.2 Por que buscar métodos diagnósticos não invasivos de anemia fetal?

Tradicionalmente, o diagnóstico da anemia fetal inicia-se com métodos clínicos e laboratoriais indiretos, menos sensíveis e também menos intervencionistas, como a história obstétrica detalhada e avaliações do tipo e do nível dos anticorpos hemolíticos na circulação materna (SAADE, 2000).

Na década de 60, inicia-se a era dos procedimentos invasivos; a partir da amniocentese, a dosagem de bilirrubina no líquido amniótico tem como objetivo fornecer a estimativa do grau de anemia fetal (BANG; NORTHEVED, 1972; LILEY, 1960; 1961; ROBERTSON, 1966).

Nos anos 80, a cordocentese se consagra como método invasivo de acesso direto aos vasos umbilicais do feto, para fins propedêuticos e terapêuticos,

---

destacando-se, em relação à ISO, a determinação exata da concentração da hemoglobina e do grau de anemia fetal, estabelecendo-se parâmetros objetivos para a TIU (BANG; BOCK; TROLLE, 1982; BARSS *et al.*, 1988; BERKOWITZ *et al.*, 1987; DAFFOS; CAPELLA-PAVLOVSKY; FORESTIER, 1983; 1985; VALENTI, 1972; 1973).

No entanto, como é amplamente reconhecido, a morbimortalidade da DHPN está relacionada não apenas à própria doença, mas também às limitações e complicações associadas à realização desses procedimentos invasivos.

A amniocentese para a determinação da concentração da bilirrubina no líquido amniótico tem sido, ao longo dos anos, o teste mais utilizado para a predição da gravidade da DHPN. Entretanto, já há algum tempo sua confiabilidade tem sido questionada. A presença de substâncias no líquido amniótico, como sangue, líquido ascítico fetal ou materno e mecônio, pode conduzir a erros de interpretação dos resultados. Ainda, a exposição do líquido amniótico à luz e a existência de determinadas malformações (defeitos do tubo neural e lesões do trato gastrointestinal) que produzem polidrâmnio invalidam o método (BOWMAN, 1999; SPINNATO *et al.*, 1991).

Além disso, a ISO pelo antígeno Kell não pode ser acompanhada com segurança pela amniocentese, uma vez que o mecanismo da anemia não é a lise das hemácias, mas a inibição da hematopoiese pela destruição de precursores dos eritrócitos sem hemoglobina ou incompletamente hemoglobina (VAUGHAN *et al.*, 1994; WEINER; WIDNESS, 1996).

As evidências sugerem que as medidas de bilirrubina têm valor limitado no segundo trimestre de gestação (NICOLAIDES *et al.*, 1986b).

---

Quanto às complicações do procedimento, as taxas de perda fetais associadas à amniocentese situam-se entre 0,25 e 1% por procedimento e as de hemorragias feto-maternas que podem exacerbar o grau da doença podem ocorrer entre 2,3 e 17% dos casos (OEPKES, 2000) ou entre 6 e 15% (HARKNESS; SPINNATO, 2004).

No nosso meio, Corrêa (1982) relatou taxa de complicações de 7,78% em 1424 amniocenteses em gestantes com ISO. Ocorreram punções hemorrágicas (5,62%), partos prematuros (0,84%), ruptura prematura de membranas (0,56%), punções sem sucesso (0,42%), descolamento prematuro de placenta (0,14%) e perda fetal (0,28%). A ocorrência de hemorragia feto-materna foi de 17%.

A cordocentese permite o acesso direto à circulação fetal e a obtenção de importantes parâmetros laboratoriais, como o hematócrito e a concentração de hemoglobina, o teste de *Coombs* direto, o tipo sangüíneo fetal, a contagem de reticulócitos e a dosagem de bilirrubina (MOISE JR., 2002). No entanto, mesmo em mãos experientes, a cordocentese tem risco estimado de morte intra-útero de 1,1%, de aborto espontâneo de 0,8%; de parto pré-termo de 5% e de incidência de hemorragia feto-materna de 40% (DAFFOS; CAPELLA-PAVLOVSKY; FORESTIER, 1985; HARKNESS; SPINNATO, 2004).

A punção inadvertida das artérias funiculares pode ocorrer, provocando bradicardia e sofrimento fetal (BERNASCHEK *et al.*, 1995; VAN KAMP *et al.*, 2005; WEINER; OKAMURA, 1996).

De acordo com Oepkes (2000), o risco de perda fetal na cordocentese varia de 0,2 a 7% por procedimento. Para Tongsong *et al.* (2001) é em torno de

---

1,4% no segundo trimestre e para Ghidini *et al.* (1993) é de 2,7%, considerando uma estimativa conservadora de risco na execução do procedimento.

Nos casos de placenta com inserção anterior, a cordocentese transplacentária está definitivamente associada à hemorragia feto-materna e ao aumento da sensibilização. De acordo com Oepkes (2000) e Moise Jr. (2002), a cordocentese só deve ser indicada quando os outros testes demonstrarem que é alta a probabilidade de anemia de grau pelo menos moderado, com o objetivo de ser seguida de TIU. Oepkes (2000) ainda acrescenta que há relatos de hidropisia e óbito fetais devidos à anemia grave precoce a partir de 17 semanas de gestação, sendo necessários testes não invasivos mais confiáveis para predizer a concentração de hemoglobina nessas gestações antes do procedimento invasivo.

Mari (2000) e Mari *et al.*, 2002 constataram que 70% dos fetos que são encaminhados para a cordocentese não estão anêmicos ou apresentam anemia leve e, conseqüentemente, o procedimento poderia e deveria ter sido evitado ou adiado. No primeiro estudo, o autor relata que nos EUA ocorrem 4 milhões de nascimentos ao ano, com 4.000 gestações complicadas por ISO por antígenos anti-Rh e 10.000 com ISO por outros antígenos. Desse total apenas 10% (1.400) dos fetos têm necessidade de TIU antes da 34<sup>a</sup> semana. Os 90% restantes não estão acometidos ou são portadores apenas de anemia leve. Se cada feto com risco de anemia for submetido a apenas uma cordocentese (o que em geral não ocorre, sendo necessários vários desses procedimentos), é estimada perda de 140 fetos por ano se, numa previsão otimista, as intervenções forem realizadas por profissionais experientes.

Dessa forma, atualmente, duas condutas têm sido propostas pelos investigadores para o acompanhamento dos fetos com risco de anemia. Alguns

---

propõem o uso primário e liberal da coleta de amostra de sangue do cordão para ter a certeza do grau de comprometimento fetal; outros sugerem o uso de recursos não invasivos, como a US e a DP, a fim de melhorar-se a seleção dos casos para o procedimento invasivo, tanto diagnóstico quanto terapêutico (OEPKES, 2000). A determinação do fator Rh dos fetos, em sangue periférico das gestantes com ISO, permitirá, ainda - excluir das condutas anteriores - os fetos Rh negativo, sem necessidades especiais de propedêutica (LO *et al.*, 1993).

É evidente que o desenvolvimento e o aprimoramento dos métodos não invasivos de detecção da anemia levarão à prevenção de complicações e a melhorias no acompanhamento aos fetos de risco. Teoricamente, as técnicas de US e de DP que detectam alterações biofísicas e hemodinâmicas associadas à anemia fetal têm o potencial de desenvolver testes não invasivos eficazes.

No entanto, Divakaran *et al.* (2001), em revisão de estudos com a utilização dessas técnicas não invasivas de detecção da anemia fetal por ISO, encontraram na literatura especializada 1.248 trabalhos, dos quais 98 foram considerados inicialmente relevantes. Destes, 48 foram selecionados e apenas oito eleitos para inclusão na revisão. Mas, nenhum parâmetro avaliado à US ou à DP obteve acuidade suficiente para uso clínico. Apenas o estudo de Mari (2000), com a utilização da DP da ACM, foi classificado como de nível 1, tendo sido o de melhor qualidade entre os avaliados, apesar de não ter atingido resultados considerados satisfatórios para sua utilização na clínica (razão de probabilidade positiva=8,45, IC=95%, portanto, < 10).

Descrições de acompanhamentos não invasivos de US de fetos com anemia têm sido amplamente publicadas na literatura, pois esse método é de fácil realização em serviços de atenção primária. Existe, porém, até hoje, uma

---

deficiência dessa técnica para reconhecer a anemia fetal considerável, sem a evidência de sinais de hidropisia, como já há muito haviam relatado Nicolaidis *et al.* (1988a; 1988c). No entanto, sabe-se que a presença de hidropisia reduz a sobrevivência perinatal, mesmo após o tratamento com a TIU, de até 90% para até 25% (MOISE JR., 2002). A mortalidade dos fetos hidrópicos foi relatada por Van Kamp *et al.* (2001) em uma revisão de 18 estudos, como sendo, em média, de 31% , variando entre 9 e 50%.

O ideal seria o desenvolvimento e a incorporação de métodos não invasivos que permitissem o diagnóstico da anemia fetal de moderada a grave antes do aparecimento da hidropisia. A monitorização não invasiva de fetos comprometidos pela anemia conduziria à diminuição dos riscos associados aos procedimentos invasivos e à sua repetição. Assim, o tratamento intra-útero adequado poderia ser realizado de maneira oportuna e com riscos compensados pelo benefício proporcionado, com melhora do prognóstico.

### 6.3 Por que avaliar o tamanho do coração fetal?

A anemia fetal está associada à diminuição da viscosidade sangüínea e à presença de hipóxia, que produzem aumento da velocidade do sangue.

O coração fetal tem capacidade limitada de aumentar o volume de ejeção pelo aumento das pressões de enchimento diastólicas, pois os ventrículos operam no ápice de suas curvas de funcionamento. A explicação provável para esse fato, isto é, a atuação reduzida dos mecanismos de *Frank-Starling* no miocárdio fetal, é a própria imaturidade e a maior rigidez desse órgão. Além disso,



---

o coração fetal apresenta habilidade reduzida de contrair-se e complacência diminuída.

Isto ocorre provavelmente porque existem diferenças estruturais entre o miocárdio fetal e o do adulto. No feto, o sistema de túbulos-T e de miofibrilas é menos organizado e apresenta diferenças na entrada de cálcio no retículo sarcoplasmático. Há, ainda, uma inervação simpática reduzida no miocárdio mais imaturo; os miócitos são menores, têm uma quantidade menor de mitocôndrias, retículos sarcoplasmáticos, miofilamentos, adrenoreceptores e túbulos-T e altas concentrações de ácido desoxirribonucléico (DNA), refletindo o grande número de núcleos. Ao contrário da vida pós-natal, o crescimento do miocárdio e a elevação da carga de trabalho no feto resultam mais do aumento do número de células (hiperplasia) que do crescimento das células (hipertrofia). A fonte de energia do miocárdio fetal deriva quase que exclusivamente da glicose e do adulto de ácidos graxos (HUHTA, 2005).

No feto, a hiperplasia e a hipertrofia cardíacas parecem se desenvolver numa tentativa de normalizar o estresse imposto às paredes do miocárdio. Na situação em questão, em que ocorre sobrecarga de volume ou da tensão diastólica (aumento da pré-carga), predominam padrões de hipertrofia excêntrica (síntese de sarcômeros em série, ao invés de em paralelo) - (DAVIS *et al.*, 1996).

Contudo, a existência de três *shunts* (duto venoso, forame oval e duto arterioso) - o que permite o funcionamento de duas circulações em paralelo (ao invés de uma circulação em série, como no adulto) - e, ainda, a capacidade do metabolismo fetal de extrair oxigênio em baixos níveis de saturação parecem surpreendentemente fazer do coração fetal uma estrutura flexível, que se adapta

---

a várias situações adversas, inclusive ao estado anêmico intra-uterino (KISERUD, 2005).

Dessa forma, os fetos de animais e de humanos respondem à anemia significativa, aumentando o débito cardíaco de 30% a até 50%, a partir da elevação do volume de ejeção, pois a frequência cardíaca apresenta pequenos aumentos, de no máximo 15% (COPEL *et al.*, 1989; DAVIS *et al.*, 1996). O estado de circulação hiperdinâmica é produzido com a finalidade de manter a oxigenação tissular. Com o esgotamento dos mecanismos de adaptação, começa a ocorrer perfusão inadequada dos tecidos, com conseqüente acidose, estado que desencadeia a insuficiência cardíaca, tanto no pré quanto no pós-natal (HUTHA; WEIL-CHALTER; PAGOTTO, 2000). E, como a reserva cardíaca fetal é limitada ou até reduzida, o feto apresenta suscetibilidade para a descompensação da função miocárdica. A persistência do quadro de alto débito conduz à elevação da pressão intra-atrial direita e repercussão no compartimento venoso contíguo (NICOLINI *et al.*, 1989).

A hidropisia constitui o sinal máximo da descompensação cardíaca e a sua detecção foi a pedra angular da avaliação da anemia fetal com a US. No entanto, considera-se hoje que o desenvolvimento da hidropisia seja uma falha do acompanhamento a essas gestações e que esse estágio grave da doença fetal deve ser prevenido com o objetivo de se alcançar melhores resultados perinatais. A presença de hidropisia não tem sido considerada um parâmetro útil na predição da gravidade da doença. A detecção de sinais precoces de insuficiência cardíaca, ainda com certo grau de compensação, é necessária.

Mas, a ausência de hidropisia em fetos com anemia grave tem sido relatada, geralmente em casos submetidos anteriormente à TIU. Além da baixa

---

concentração de hemoglobina, a duração da anemia grave pode também ser um determinante da ocorrência de hidropisia (NICOLAIDES; WARENSKI; RODECK, 1985). E, ao lado disso, nesses fetos já transfundidos, a concentração de hemoglobina de adulto, cujo comportamento difere da hemoglobina fetal, é significativa, o que também influencia a geração da hidropisia.

O marcador de mais utilidade na predição da morte perinatal na hidropisia fetal é a presença de pulsações da veia umbilical (GUDMUNDSON *et al.*, 1991), assim como o caminho mais comum para a perda perinatal é o comprometimento do débito cardíaco, ou seja, a insuficiência cardíaca descompensada (HUHTA, 2005).

O diagnóstico de insuficiência cardíaca nos neonatos e nas crianças, é realizado, observando-se a tétrede clínica clássica, composta de cardiomegalia, taquicardia, taquipnéia e hepatomegalia. No feto, o diagnóstico é definido por pelo menos quatro tipos de achados, que podem ser encontrados antes do aparecimento da hidropisia, podem ser rastreados por meio da US e da DP e estão correlacionados com o prognóstico na literatura. São os que se seguem:

- Cardiomegalia.
- Alterações da DP arterial (redistribuição do débito cardíaco).
- Alterações da DP venosa.
- Alterações da função miocárdica.

A cardiomegalia é sinal universal da insuficiência cardíaca tanto na vida pós-natal quanto na pré-natal. No feto, já foi demonstrado que o aumento das câmaras cardíacas está associado à elevação da pressão venosa umbilical, que reflete o aumento da pressão venosa central (JOHNSON *et al.*, 1992).

---

No entanto, Hutha, Weil-Chalter e Pagotto (2000) referenciam que os mecanismos que causam a cardiomegalia são ainda pouco compreendidos. É provável que, com a diminuição da oxigenação tissular, os reflexos neuro-humorais sejam desencadeados, resultando a retenção do volume extracelular, o que leva ao aumento do volume diastólico final dos ventrículos. O aumento das câmaras ventriculares indica elevação das pressões diastólicas finais. Diferentemente da insuficiência cardíaca pós-natal, na fase pré-natal não existe taquicardia persistente com sinais de excesso de catecolaminas. É provável que as concentrações desses agentes humorais sejam alteradas pelos mecanismos de troca materno-fetais existentes quando a placenta funciona normalmente.

#### 6.4 Por que avaliar o DBVE, o DAV e a CC fetal?

O feto anêmico responde à anemia com elevação do débito cardíaco secundária ao aumento da pré-carga e do volume de ejeção. Os ventrículos são as câmaras que mais contribuem para o débito de trabalho do miocárdio fetal devido ao grande volume e pressão que performam e o ventrículo direito é a câmara que mais freqüentemente demonstra alterações em situações clínicas associadas ao aumento da carga de trabalho. As câmaras atriais (principalmente a direita) são o receptáculo final de todo o fluxo sanguíneo que retorna ao coração e também manifestarão aumento de tamanho em situações de aumento da pressão ventricular diastólica final.

Tendo em vista essas constatações e a presença no feto de duas circulações em paralelo, lógico seria, então, considerar o aumento dos

---

ventrículos, dos átrios e de todo o coração na resposta cardíaca provocada pelo estado anêmico fetal. Foi esta a proposta e o realizado neste trabalho.

Os trabalhos de De Vore, Siassi e Platt (1984; 1985) proporcionaram a Ouzounian *et al.* (1997) a realização de um estudo que correlacionou, de forma significativa, a razão entre o DBVE e o CF e determinadas características no período neonatal (hematócrito, necessidade de transfusão e permanência em unidades de tratamento intensivo).

O único trabalho encontrado na literatura científica mundial que correlacionou a concentração de hemoglobina fetal de gestantes com ISO e o então já denominado índice cardiofemoral foi realizado no CEMEFE do HC da UFMG. Além disso, constatou-se a aplicabilidade clínica para esse achado (BARCELOS, 2003; CABRAL *et al.*, 2005).

Considerando-se o aumento global do coração na anemia fetal, alguns estudos já correlacionaram, de forma direta, o aumento do índice cardiorácico e a anemia fetal, principalmente a causada pela alfa-talassemia, uma alteração autossômica recessiva responsável por 60 a 90% dos casos de hidropisia no sudeste asiático (LAM *et al.*, 1999; TONGSONG *et al.*, 1999; 2004). No entanto, esses trabalhos foram direcionados para a predição da presença da doença e não para a intensidade da anemia. Não foi encontrado estudo correlacionando o índice cardiorácico e o grau de anemia fetal de qualquer etiologia.

Tendo em vista ainda, e principalmente, o estudo de Jordaan (1987), que apresentou correlações diretas entre a CC e vários parâmetros da US de crescimento fetal, inclusive peso e idade gestacional e as várias curvas de normalidade de medidas cardíacas publicadas e anteriormente citadas, obtiveram-se o incentivo e o respaldo científico necessário para a avaliação

---

isolada do aumento global do coração, independentemente de sua relação com o tórax, como era prática comum até então.

O DBVE, o DAV, a CC e o CF compõem parâmetros independentes da idade gestacional. É possível a utilização desses índices, pois são variáveis de crescimento constante e proporcional no decorrer de toda a gestação. As limitações do uso dessas medidas encontram-se nos casos de malformações cardíacas, nas alterações de crescimento dos ossos longos e no crescimento intra-uterino restrito.

Percebeu-se ainda, que as medidas utilizadas neste estudo - do coração e do fêmur fetais - são de fácil obtenção, considerando-se que o exame rotineiro de US obstétrica já inclui a visão das câmaras cardíacas e a avaliação do tamanho desse osso.

#### 6.5 Modelo de resposta fisiopatológica do coração fetal à anemia

Um modelo de resposta hemodinâmica fisiológica do feto à anemia poderia ser proposto com os resultados encontrados neste estudo.

O processo hemolítico da anemia crônica leva à diminuição do hematócrito, com redução simultânea da viscosidade sangüínea. Paralelamente, há redução do suprimento de oxigênio às células e tecidos, com sofrimento metabólico por hipóxia e acidemia.

O débito cardíaco tende a se adequar a essas alterações hematológicas e metabólicas que ocorrem em todos os seres, tanto animais quanto humanos, e em todas as fases, tanto na adulta quanto na fetal.

---

Nessas situações, ocorre um pronto e contínuo aumento desse parâmetro, à custa, principalmente, do aumento do volume sistólico ou de ejeção (débito cardíaco= volume sistólico x frequência cardíaca) e em decorrência, principalmente, da elevação do retorno venoso. Simultaneamente, o aumento do débito cardíaco conduz rapidamente ao aumento no volume de sangue que retorna ao coração direito na diástole ventricular (pré-carga).

O estado de hipóxia associado à elevação do retorno venoso provoca no coração maior estiramento das fibras miocárdicas. Seguem-se contrações cardíacas mais vigorosas com a finalidade de melhorar o esvaziamento ventricular (princípio de *Frank-Starling*) e aumento do débito cardíaco.

A diminuição da viscosidade sangüínea associada ao estado de circulação hiperdinâmica produz alterações - demonstradas e amplamente apontadas na literatura - na DP arterial.

A sobrecarga de volume conduz a dilatação ventricular, principalmente do ventrículo direito, que se traduz pelo aumento do DBVE.

Em todo esse contexto, onde predomina a dilatação cardíaca, acontece também a instalação de hiperplasia e hipertrofia ventriculares, como outros mecanismos de importância para a compensação cardíaca.

A partir de determinado momento e dentro desse estado de circulação de alto débito, a pressão diastólica final atinge valores elevados e é, então, transmitida retrogradamente aos átrios, principalmente o direito, sendo traduzida e demonstrada essa situação pelo aumento do DAV.

O aumento das câmaras ventriculares e atriais determina, mais uma vez, elevação compensatória do débito cardíaco.

---

Todavia, o aumento dessas câmaras como mecanismo compensatório tem limitações. O aumento dos ventrículos eleva a tensão nas paredes (lei de *Laplace*), resultando em mais necessidade de oxigênio pelo miocárdio e diminuindo, a seguir, a eficiência da contração. Mais tarde, na evolução do estado de sobrecarga de volume, em especial quando a dilatação ventricular atinge sua capacidade máxima, a fração de ejeção usualmente diminui. Pode ser que o aumento excessivo da pré-carga leve ao estiramento dos sarcômeros, além, talvez, de sua capacidade máxima, o que pode ser deletério para o coração.

Com o agravamento da anemia, o processo de compensação cardíaca de alto débito é esgotado, ocorre a falência ventricular e há aumento progressivo dos volumes residuais sistólico e diastólico, com elevação progressiva na pressão diastólica final.

A seguir, vencida a capacidade de recepção dos átrios direito (por meio da veia umbilical, duto venoso e veia cava inferior) e esquerdo (por meio do forame oval) de todo o volume de sangue venoso que retorna ao coração, ocorre aumento da pressão intra-atrial direita e repercussão no compartimento vascular venoso contíguo. Essas alterações são, então, detectáveis pela DP venosa (FIG. 6).



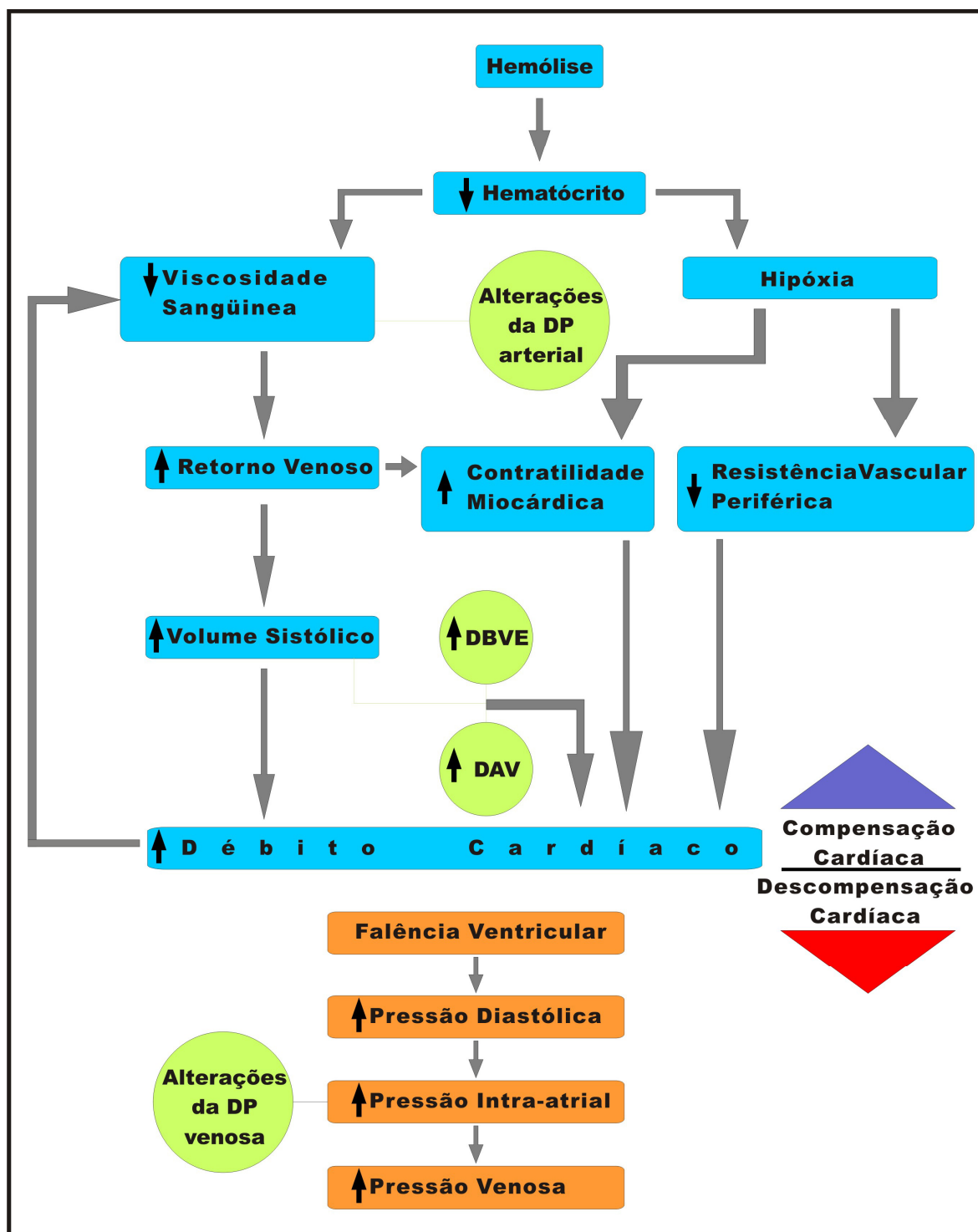


FIGURA 6 - Modelo de resposta fisiopatológica do coração fetal à anemia.

## 6.6 Comentários finais

O objetivo principal deste estudo foi verificar e correlacionar medidas de avaliação do tamanho do coração com a anemia em fetos de gestantes com ISO. Para alcançá-lo, foram selecionadas, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 56 mulheres com ISO em 60 gestações únicas nas quais foram realizadas 139 avaliações ultra-sonográficas das medidas cardíacas e do CF, seguidas de cordocentese para a coleta de amostra de sangue fetal para determinação da concentração de hemoglobina. Foram realizados, em média, 2,3 procedimentos por feto.

O grupo de gestantes selecionadas foi composto predominantemente de mulheres multíparas, sendo que a mediana do número de gestações situou-se em três e que 75% das grávidas estavam no mínimo na terceira gestação.

A mediana de idade foi de 28 anos e a maioria das gestantes (67%) tinha entre 25 e 34 anos. A maioria (80%) era do grupo sanguíneo A ou O e 86% eram portadoras do anticorpo D ou D/C.

Esses dados confirmam que em nossa população há preponderância de multíparas, com ISO predominantemente pelos antígenos do grupo Rh, especialmente do antígeno D, em relação aos outros antígenos.

Também grande parte (77%) apresentava ISO devido provavelmente à falta de uso da imunoglobulina, refletindo as falhas de profilaxia da doença ainda presentes na realidade de nosso país. A principal causa de ISO materna relacionou-se às de origem obstétrica, principalmente à falta de imunoprofilaxia no pós-parto ou no pós-aborto. Esse quadro poderia ser facilmente revertido com o uso adequado da imunoglobulina antiD nas indicações obstétricas adequadas.

---

A mediana de idade gestacional no momento do procedimento foi de 29 semanas, sendo que 72% dos fetos submetidos aos procedimentos tinham entre 25 e 32 semanas; 45% dos procedimentos foram realizados no último trimestre da gestação, podendo-se constatar o referenciamento tardio das pacientes.

Constatou-se que a metodologia utilizada pelos vários autores não é uniforme em relação às curvas de normalidade e aos critérios adotados para classificar ou graduar a anemia fetal. Esse fato dificultou a comparação dos diversos estudos que tratam dos vários aspectos da doença, não apenas os propedêuticos, como também os terapêuticos. O mesmo foi observado e amplamente analisado por Divakaran *et al.* (2001).

Cabral *et al.* (2005) encontraram correlações inversas e significativas entre a razão DBVE e CF e os valores absolutos da concentração da hemoglobina. Consideraram a presença de anemia fetal quando a concentração de hemoglobina encontrada foi menor que 10g/dl. No presente estudo, utilizou-se o conceito de déficit de hemoglobina conforme a curva de normalidade de Nicolaidis *et al.* (1988 b). Essa definição se refere à diferença entre a hemoglobina encontrada e a esperada em determinada idade gestacional. Portanto, o conceito de anemia fetal é depurado de influências, como peso e idade gestacional, conforme a curva de normalidade de Nicolaidis *et al.* (1988b).

No presente trabalho, constatou-se que no momento dos procedimentos não havia anemia ou a anemia fetal era leve em 73% dos casos. Em 27,4% a anemia existente era moderada ou grave.

Cabral *et al.* (2005) encontraram 36,2% (47 casos em 130) de anemia fetal (concentração de hemoglobina abaixo de 10g/dl).

---

De maneira semelhante, na série de Mari (2000), de avaliação da velocidade da ACM na predição da anemia fetal na ISO, 69% dos fetos foram considerados sem anemia ou portadores de anemia leve. Em 31% dos casos, a anemia presente foi considerada moderada ou grave.

Apesar das semelhanças na distribuição dos casos de acordo com a presença ou não de anemia significativa, é importante lembrar que a metodologia utilizada nesses três estudos foi diversa em relação aos critérios para classificar a anemia e as curvas de normalidade de referência adotadas. Mas, Mari (2005) descreveu, de maneira bastante enfática, que de uma maneira geral, 70% dos procedimentos invasivos realizados são na prática, desnecessários. A distribuição dos casos, de acordo com a presença ou não de anemia significativa, tanto neste estudo quanto na série de Mari (2000), reforça a necessidade de uma seleção mais adequada dos fetos para o procedimento invasivo, baseada em um método não invasivo.

A distribuição dos casos quanto à ausência ou à presença de hidropisia, no momento da realização dos procedimentos foi, respectivamente, de 73 e 27%. No entanto, como a amostra foi composta em sua maioria de fetos já transfundidos e com períodos de tempo diferentes de exposição à anemia, esse procedimento terapêutico e essa situação podem ter influenciado os resultados encontrados.

Encontraram-se, no presente trabalho, correlações diretas e significativas (valores de  $p$  menores que 0,05) entre as razões das medidas ultrasonográficas cardíacas avaliadas e o CF e o Déf Hb ( $r=0,344$  para o DBVE/CF,  $r=0,237$  para o DAV/CF e  $r=0,325$  para a CC/CF). Quanto maiores os déficits de hemoglobina, maiores as razões das medidas cardíacas avaliadas e o

---

comprimento do fêmur. Foram construídas equações de regressão para as três razões avaliadas em relação ao Déf Hb, sendo que os valores de p foram também significativos ( $p < 0,001$  para o DBVE/CF,  $p=0,005$  para a DAV/CF e  $p < 0,001$  para a CC/CF) - (valores de  $p < 0,05$ ).

As correlações estatisticamente significativas entre os parâmetros analisados indicaram a possibilidade dessas avaliações se constituírem em um método de rastreamento inicial da anemia fetal e de monitorização do tratamento.

A melhor correlação encontrada foi da razão entre o DBVE e o CF com o Déf Hb ( $r=0,344$ ), provavelmente porque os ventrículos são as câmaras que demonstram mais alterações quando ocorre aumento da carga de trabalho. O ventrículo direito é o que mais contribui para o débito de trabalho do miocárdio fetal devido ao grande volume e pressão que performa.

Cabral *et al.* (2005) também constataram correlação significativa e inversa entre o índice cardiofemoral e a anemia fetal.

Os aumentos das três razões das medidas cardíacas avaliadas e do comprimento do fêmur com a elevação dos déficits de hemoglobina encontrados neste estudo denotam o aumento do coração como um todo, dos átrios e dos ventrículos, no processo de agravamento da anemia fetal. Confirmam a participação de todas as câmaras cardíacas e refletem suas modificações e adaptações frente ao processo anêmico. O átrio direito é o centro da circulação fetal, portanto, qualquer aumento de fluxo para o coração, como na anemia, se traduzirá em aumento dos dois átrios, posto que se comunicam. Huhta (2005) preconizou que, no início da resposta hemodinâmica, o aumento da pressão atrial sem ainda a ocorrência da elevação do trabalho ventricular pode se constituir em um marcador precoce de descompensação cardíaca. A secreção do

---

peptídeo natriurético seria um marcador desse achado e, nessa situação, o feto ainda não apresenta alterações clínicas. Huhta, Weil-Chalter e Pagotto (2000) relataram que, em fase subsequente, vencida a capacidade ventricular de aumento do débito cardíaco, a câmara que mais comumente expressa aumento como sinal de descompensação iminente é o átrio direito, fato este também já antes observado por Lysikiewicz, Bracero e Telani (1993). O aumento da razão entre o DAV e o CF talvez possa ser utilizado, em outro estudo, para a detecção precoce da descompensação cardíaca, antes da instalação das alterações no compartimento venoso, detectáveis à DP.

Após a TIU, as características físicas do sangue fetal alteram-se, uma vez que o mesmo é substituído por sangue com células de adulto. Quando comparadas com as hemácias fetais, as células de adulto têm menor volume e mais rigidez, capacidade diminuída de oxigenação e mais propensão à agregação quando presentes na circulação fetal (EL BOUHMADI *et al.*, 2000; WELCH *et al.*, 1994). Não é conhecido em que grau essas alterações na composição do sangue são responsáveis por alterações na hemodinâmica circulatória fetal. No entanto, neste estudo, a análise comparativa entre as médias dos valores das razões das medidas cardíacas avaliadas dos dois grupos de fetos (sem TIU anteriores e aqueles já transfundidos) evidenciou que foram estatisticamente semelhantes.

Conclusões semelhantes foram apresentadas por Detti *et al.* (2001) e Mari *et al.* (2005) em estudos de correlação do PVS-ACM e o Déf Hb em fetos após duas TIUs. De acordo com Welch *et al.* (1994), a alteração do hematócrito seria o fator mais importante na mudança da viscosidade do sangue, o que influenciaria diretamente a hemodinâmica circulatória fetal.

---

Apesar de não se constituir em objetivo principal deste trabalho, avaliou-se a acuidade das razões das medidas cardíacas avaliadas e o CF na predição de anemia moderada e grave. Levando-se em consideração o balanço entre sensibilidade e especificidade, as sensibilidades encontradas para a DBVE/CF, DAV/CF e CC/CF foram, respectivamente, 71,1, 65,8 e 73,3%. As especificidades correspondentes e respectivas foram de 66,3, 62,4 e de 60,4%. Nas curvas ROC construídas, os valores de p encontrados foram  $p < 0,001$  para a DBVE/CF;  $p=0,008$  para a DAV/CF e  $p=0,001$  para a CC/CF, mostrando significância.

O melhor teste diagnóstico para predizer a anemia fetal deve ter boa sensibilidade, baixa taxa de falso-positivo e risco mínimo para o feto. A porcentagem de falso-positivos encontrada para as razões das medidas cardíacas avaliadas foi de 33,7, 37,6 e 39,6%. Isto implica que, se a cordocentese fosse realizada baseada nessas avaliações, aproximadamente 37% dos fetos se submeteriam ao procedimento desnecessariamente. Embora possa ser atingida sensibilidade mais alta com pontos de corte mais baixos, mais fetos identificados dessa maneira seriam falso-positivos, aumentando o número de procedimentos invasivos. Por outro lado, a porcentagem de fetos sem anemia moderada ou grave encaminhados para a cordocentese através desse método (falso-negativos) seria, respectivamente, de 28,9, 34,2 e 26,7%, média de 30%.

Comparando a acurácia obtida pelas três razões (68, 63 e 64%), a melhor foi a da DBVE/CF (ou do índice cardiofemoral), provavelmente por serem as câmaras ventriculares as primeiras a se hipertrofiarem e dilatarem e pela maior participação dos ventrículos no aumento global do coração. Os valores de predição negativa (85,9, 82,9 e 85,9%) foram muito mais altos que os de predição

---

positiva (44,3, 39,7 e 41,2%). A tradução desses achados é que o método tem melhor capacidade de detecção dos fetos não anêmicos que dos anêmicos, o que pode apresentar vantagens e desvantagens. Uma das vantagens é a relativa segurança frente ao teste negativo. Porém, o teste positivo careceria de confirmação ou associação com outros testes.

Cabral *et al.* (2005) verificaram sensibilidade e especificidade de 80,9 e 83,1% , respectivamente para o índice cardiofemoral na predição da anemia fetal.

Comparando-se os resultados obtidos neste estudo com o teste considerado padrão-ouro (dosagem de hemoglobina em amostra de sangue do cordão umbilical), o valor clínico dessas medidas pode consistir em melhor selecionar os fetos em risco de anemia moderada e grave e, conseqüentemente, reduzir o número de pacientes que necessitem ser encaminhadas para teste invasivo que envolve risco fetal. A determinação não invasiva relativamente simples e repetida dessas medidas poderá, isolada ou conjuntamente a outros métodos não invasivos (especialmente a DP), possibilitar a intervenção terapêutica mais precoce - possivelmente antes do aparecimento da descompensação cardíaca e da hidropisia e da ocorrência do óbito fetal antes do próximo atendimento.

A acurácia dos testes não invasivos para a predição da anemia deve ser melhorada o suficiente para que possam ser incorporados aos protocolos de acompanhamento de ISO, possivelmente substituindo completamente a amniocentese. Estudos prospectivos com o objetivo de provar essa hipótese estão atualmente sendo conduzidos (OEPKES, 2000; WHITECAR; MOISE, 2000).

Os resultados deste trabalho permitem dizer que as medidas ultrasonográficas cardíacas avaliadas têm valor para estimar o risco de anemia



moderada e grave em fetos de gestantes com ISO. Podem ser marcadores promissores na contribuição da redução do número de intervenções invasivas e na determinação do momento da TIU e, conseqüentemente, diminuir a morbimortalidade. Essa técnica poderia ser também utilizada em combinação com outras não invasivas. Mas a aplicação clínica dessas avaliações deve aguardar a validação de sua acuidade e precisão por outros estudos prospectivos, em um número muito maior de gestações e talvez também com investigações dos resultados pós-natais. Esse método poderia, ainda, ser utilizado na análise da anemia da ISO antiKell, que se torna cada vez mais freqüente; e também em outros tipos de anemia fetal.

## **7 CONCLUSÕES**

- 
- Existem correlações diretas e significativas entre as medidas ultrasonográficas cardíacas avaliadas e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes isoimunizadas.

O coração fetal responde à anemia com adaptações circulatórias que incluem o aumento câmaras específicos (DBVE e DAV) desse órgão que, por sua vez, conduz ao aumento cardíaco global (CC). Os resultados encontrados confirmam a participação dos ventrículos e também dos átrios nesse processo hemodinâmico de resposta fetal à redução do hematócrito e à instalação da hipóxia. Demonstram, sobretudo, relação direta entre os parâmetros estudados, isto é, quanto maiores as medidas cardíacas avaliadas, maior a intensidade da anemia.

- Os testes de acurácia realizados com as medidas de tamanho do coração avaliadas e o déficit de hemoglobina em fetos de gestantes com ISO apresentam boa acuidade na predição da anemia moderada e grave.

Sendo assim, as avaliações dessas medidas podem auxiliar - de forma isolada ou associada a outros métodos - a selecionar fetos com risco de anemia para o procedimento invasivo confirmatório, bem como para a realização da TIU em tempo hábil e com melhores resultados.

# REFERÊNCIAS

ALLAN, L.D. *et al.* Echocardiographic and anatomical correlates in the fetus. **British Heart Journal**, London, v. 44, n. 4, p. 444-451, Oct. 1980.

ALLAN, L.D. *et al.* M-mode echocardiography in the developing human fetus. **British Heart Journal**, London, v. 47, n. 6, p. 573-578, Jun. 1982.

APOCALYPSE, I.G.M. **Desenvolvimento de um score de exames não-invasivos para predição da anemia fetal.** 2003. 141f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

BAHADO-SINGH, R. *et al.* Fetal splenic size in anaemia due to Rh-alloimmunized pregnancies. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 92, n. 5, p. 828-832, Nov. 1998.

BAHADO-SINGH, R. *et al.* A new splenic artery Doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anaemia associated with Rh alloimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 180, n. 1, p. 49-54, Jan. 1999.

BAHADO-SINGH, R.O. *et al.* Splenic artery doppler peak systolic velocity predicts severe fetal anemia in Rhesus disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 182, n. 5, p. 1222-1226, May 2000a.

BAHADO-SINGH, R.O. *et al.* Middle cerebral artery Doppler velocimetric deceleration angle as a predictor of fetal anemia in Rh-alloimmunized fetuses without hydrops. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 183, n. 3, p. 746-751, Sep. 2000b.

BANG, J.; NORTHEVED, A.A. A new ultrasonic method for transabdominal amniocentesis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 114, n. 5, p. 599-601, Nov. 1972.

BANG, J.; BOCK, J.E.; TROLLE D. Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. **British Medical Journal**, London, v. 284, n. 6313, p. 373-374, Feb. 1982.

BARCELOS, T.B. **Avaliação do índice ecográfico diâmetro biventricular externo/ comprimento do fêmur na predição da anemia fetal em gestantes isoimunizadas.** 2003. 80f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

BARSS, V.A. *et al.* Management of isoimmunized pregnancy by use of intravascular techniques. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 159, n. 4, p. 932-937, Apr. 1988.

BARTHA, J.L.S. *et al.* Comparison of different reference values of fetal blood flow velocity in the middle cerebral artery for predicting fetal anemia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Carnforth, v. 25, n. 4, p. 335-340, Apr. 2005.

BENACERRAF, B.R.; FRIGOLETTO, F.D. Sonographic sign for the detection of early fetal ascites in the management of severe isoimmune disease without intrauterine transfusion. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 152, n. 8, p. 1039-41, Aug. 1985.

BERKOWITZ, R.L. *et al.* Technical aspects of intravascular intrauterine transfusions: Lessons learned from thirty-three procedures. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 157, n. 1, p. 4-9, July 1987.

BERNASCHEK, G. *et al.* Complications of cordocentesis in high-risk pregnancies: effects on fetal loss or preterm delivery. **Prenatal Diagnosis**, New York, v. 15, n. 11, p. 995-1000, Nov. 1995.

BILARDO, C.M.; CAMPBELL, S; NICOLAIDES, K.H. Mean blood velocities and flow impedance in the fetal descending aorta and common carotid artery in normal pregnancy. **Early Human Development**, Amsterdam, v. 18, n. 2-3, p. 213-221, Dec. 1988.

BILARDO, C. M.; NICOLAIDES, K. H.; CAMPBELL, S. Doppler studies in red cell isoimmunization. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, Philadelphia, v. 32, n. 4, p. 719-727, Dec. 1989.

BOULOT, P. *et al.* Hematologic values of fetal blood obtained by means of cordocentesis. **Fetal Diagnosis and Therapy**, Basel, v. 8, n. 5, p. 309-16, Sep-Oct. 1993.

BOWMAN, J.M.; POLLOCK, J.M.; PENSTON, L.E. Fetomaternal transplacental hemorrhage during pregnancy and after delivery. **Vox Sanguinis**, Basel, v. 51, n. 2, p. 117-121, Feb. 1986.

BOWMAN, J.M. Hemolytic disease. *In*: CREASY R.K.; RESNIK, R. editors. **Maternal-fetal Medicine: principles and practice**. 4ed. Philadelphia: W.B. Saunders; p. 711-767, 1999.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Isoimunização materna e doença hemolítica perinatal. Realidade e perspectivas. **Jornal Brasileiro Ginecologia**, Rio de Janeiro, v. 108, n. 6, p. 181-185, Jun. 1998.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Transfusão intra-uterina na isoimunização materna pelo fator Rh. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, p. 299-303, Jun. 2001.

CABRAL, A.C.V. Isoimunização materno-fetal. *In*:\_\_\_\_\_. **Medicina Fetal. O feto como paciente**. (1ed.) Belo Horizonte: Coopmed Editora Médica, cap. 22, p. 153-162, 2005.

CABRAL, A.C.V. *et al.* Índice cárdio-femoral para avaliação da anemia de fetos de gestantes isoimunizadas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 8, p. 450-455, Ago. 2005.

CARLSON, D.E. *et al.* Prognostic indicators of the resolution of nonimmune hydrops fetalis and survival of the fetus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 163, n. , p. 1785-1787, Dec. 1990.

CAVALIERE, T.A. Red blood cell indices: Implications for practice. **Newborn and Infant Nursing Reviews**, Philadelphia, v. 4, n. 4, p. 175-239, Dec. 2004.

CHAVEZ, G.F.; MULINARE, J.; EDMONDS, L.D. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 265, n. 24, p. 3270-3274, Jun. 1991.

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. **Human Genetics**, New York, v. 86, n. 4, p. 398-400, Feb. 1991.

CHIBA, Y.; KANZAKI, T. Fetal cardiac function in non-immune hydrops. *In*: ARDUINI, D.; RIZZO, G.; ROMANINI, C. (Editors) **Fetal cardiac function** (1<sup>st</sup> ed.) Manchester: The Parthenon Publishing Group, cap. 11, p. 119-124, 1995.

CHITKARA U. *et al.* The role of sonography in assessing severity of fetal anemia in Rh- and Kell-isoimmunized pregnancies. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 71, n. 3, p. 393-398, Mar. 1988.

CHOWN, B. Anemia from bleeding of the fetus into the mother's circulation. **Lancet**, London, v. 266, n. 6824, p. 1213-1215, Jun. 1954.

CLARKE, C.A. Preventing rhesus babies: the Liverpool research and follow-up. **Archives of disease in childhood**, London, v. 64, n. 12, p. 1734-1740, Dec. 1989.

COHEN, F.; GUSTAFSON, P.C.; EVANS, M.M. Mechanism of isoimmunization: The transplacental passage of foetal erythrocytes in homospecific pregnancies. **Blood**, New York, v. 23, n. 5, p. 621-646, May 1964.

CONTRERAS, M.; SILVA, M. The prevention and management of hemolytic disease of the newborn. **Journal of the Royal Society of Medicine**, London, v. 87, p. 256-258, May 1994.

CONTRERAS, M. The prevention and management of hemolytic disease of the fetus and newborn. **Bol Society Hematology and Hemoterapy**, London, v. 12, SE, p. 23-28, 1997.

COOMBS, R.R.A.; MOURANT, A.E.; RACE, R.R. A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins. **British Journal Experimental Pathology**, Oxford, v. 26, n. 4, p. 255-266, Aug. 1945.

COPEL, J.A. *et al.* Pulsed doppler flow-velocity waveforms before and after intrauterine intravascular transfusion for severe erythroblastose fetalis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 158, n. 4 p. 768-774, Apr. 1988.

COPEL, J.A. *et al.* Fetal cardiac output in the isoimmunized pregnancy ; a pulsed Doppler-echocardiography study of patients undergoing intra-vascular transfusion. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 161, n. 2, p. 361-5, Aug. 1989.

CORRÊA, M.D. **Complicações da amniocentese transabdominal. Observações de 1424 amniocenteses praticadas em 974 gestantes Rh-negativo imunizadas.** 1982. 102fl. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

CORRÊA, M.D.; CABRAL, A.C.V.; LIMA, M.I.M. Cardiotocografia no seguimento de fetos submetidos à transfusão intra-uterina. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 8, p. 381-396, Ag. 1987.

CORRÊA, M.D.; CORRÊA JR., M.D. Isoimunização materna pelo fator Rh. *In*: CORRÊA, M. D.; MELO, V. H.; AGUIAR, R. A. L. P.; CORRÊA, M. D. JR. (Eds.). **Noções Práticas de Obstetrícia.** (13<sup>a</sup> ed.) Belo Horizonte: Coopmed Editora Médica, cap. 26, p. 383-396, 2004.

CORRÊA JR, M.D. **Avaliação da anemia fetal pela dopplervelocimetria da artéria esplênica.** 2006. 135 fl. Tese (Doutorado em Saúde da Mulher) Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

DAFFOS, F.; CAPELLA-PAVLOVSKY, M.; FORESTIER, F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: Preliminary results of fifty-three cases. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 146, n. 8, p. 985-987, Aug. 1983.

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. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 153, n. 6, p. 655-60, Nov. 1985.

DAVIS, L.E. *et al.* Right ventricular function in chronically anemic fetal lambs. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 174, n. 4, p. 1289-1294, Apr. 1996.

DE GROOT, C.J.M. *et al.* Evidence of endothelium involvement in pathophysiology of hydrops fetalis? **Early Human Development**, Amsterdam, v. 57, n. 3, p. 205-209, Mar. 2000.

DETTI, D. *et al.* Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 185, n. 5, p. 1048-1051, Nov. 2001.

DETTI, L. *et al.* Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 187, n. 4, p. 937-939, Oct. 2002.



---

DETTI, L.; MARI, G. Noninvasive Diagnosis of Fetal Anemia. **Clinical Obstetrics and Gynecologic**. London, v. 46, n. 4, p. 923-930, Dec. 2003.

DE VORE, G.R. *et al.* Dilatation of the fetal umbilical vein in *Rhesus* hemolytic anaemia: a predictor of severe disease. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 141, n. 4, p. 464-466. Oct. 1981.

DE VORE, G.R. *et al.* Fetal echocardiography. I. Normal anatomy as determined by real-time--directed M-mode ultrasound. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 144, n. 3, p. 249- 260, Oct. 1982a.

DE VORE, G.R. *et al.* Hypoalbuminemia: the etiology of antenatally diagnosed pericardial effusion in rhesus-hemolytic anemia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 142, n. 8, p. 1056-1057, Apr. 1982b.

DE VORE, G.R.; SIASSI, B.; PLATT, L.D. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 150, n. 8, p. 981-988, Dec. 1984.

DE VORE, G.R.; SIASSI, B.; PLATT, L.D. Use of Femur Length as a Means of Assessing M-Mode Ventricular Dimensions During Second and Third Trimesters of Pregnancy in Normal Fetus. **Journal of Clinical Ultrasound**, New York, v. 13, n. 9, p. 619-625, Nov.-Dec. 1985.

DE VORE, G.R. Assessing fetal cardiac ventricular function. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, Amsterdam, v. 10, n. 6, p. 515-541, Dec. 2005.

DIVAKARAN, T.G. *et al.* Noninvasive Techniques to Detect Fetal Anemia Due to Red Blood Cell Alloimmunization: A Systematic Review. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 98, n. 3, p. 509-517, Sept. 2001.

DONGEN, H.V. *et al.* Non-invasive Tests to Predict Fetal Anemia in Kell-alloimmunized Pregnancies. **Obstetrical and Gynecological Survey**, Baltimore, London, v. 60, n. 9, p. 567-568, Sept. 2005.

DUKE, M.; ABELMANN, W.H. The hemodynamic response to chronic anaemia. **Circulation**, Dallas, v. 39. n. 4, p. 503-515, Apr. 1969.

DUKLER, D. *et al.* Noninvasive tests to predict fetal anemia: a study comparing Doppler and ultrasound parameters. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 188, n. 5, p. 1310-1314, May 2003.

EL BOUHMADI, A. *et al.* Rheological properties of fetal red blood cells with special reference to disaggregability analyzed by light transmission and laser back scattering techniques. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, Amsterdam, v. 22, n. 2, p. 79-90, 2000.

- 
- FAN, F.C. *et al.* Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. **American Journal of Physiology**, Bethesda, v. 238, n. 4, p. H545–H552, Apr. 1980.
- FINN, R. *et al.* Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. **British Medical Journal**, London, v. 5238, n. 1, p. 1486-90, May, 1961.
- FINNE, P.H. Erythropoietin production in fetal hypoxia and in anaemic uraemic patients. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 149, n. 1, p. 497-503, Marc. 1968.
- FIRPO, C.; HOFFMAN, J.I.E.; SILVERMAN, N.H. Evaluation of fetal heart dimensions from 12 weeks to term. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 87, n. 5, p. 594-600, Marc. 2001.
- FORESTIER, F. *et al.* Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. **Blood**, New York, v. 77, n. 11, p. 2360-2363, Jun. 1991.
- FRIGOLETTO, F.D. *et al.* Ultrasonographic fetal surveillance in the management of isoimmunized pregnancies. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 315, n. 7, p. 430-432, Aug. 1986.
- FUMIA, F.D.; EDELSTONE, D.I.; HOLZMAN, I.R. Blood flow and oxygen delivery to fetal organs as functions of fetal hematocrit. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 150, n. 3, p. 274–282, Oct. 1984.
- FUNG, K.F.K.; EASON, E. **Prevention of Rh Alloimmunization. SOGC Clinical Practice Guidelines**. Ottawa, n. 133, p. 1-9, Sept. 2003.
- GHIDINI, A. *et al.* Complications of fetal blood sampling. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St Louis, v. 168, n. 5, p. 1339-1344, May 1993.
- GUNGOR, M. *et al.* The effect of intravascular transfusion for severely anaemic fetuses on umbilical artery Doppler flow velocity waveforms. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, Stockholm, v. 75, n. 8, p. 711-714, Sept. 1996.
- GUDMUNDSSON, S. *et al.* Venous Doppler ultrasonography in the fetus with nonimmune hydrops. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St Louis, v. 164, n. 1 Pt 1, p. 33-37, Jan. 1991.
- HADLOCK, F.P. *et al.* Fetal biparietal diameter: A critical reevaluation of the relation to menstrual age by means of real-time ultrasound. **Journal of Ultrasound Medicine**, New York, v. 1, n. 3, p. 97- 104, Ap. 1982.
- HADLOCK, F.P. Determinação ultra-sonográfica da idade gestacional. *In*: CALLEN, P. W. **Ultra-sonografia em Obstetrícia e Ginecologia**. (3ª ed.) Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 7, p. 82-97, 1996.

HARKNESS, U.F.; SPINNATO, J.A. Prevention and management of RhD isoimmunization. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 31, n. 4, p. 721-742, Dec. 2004.

HARMAN, C. *et al.* Severe Rh disease: poor outcome is not inevitable. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St Louis, v. 145, n. 7, p. 823-829, Apr. 1983.

HARMAN, C.R. Fetal monitoring in the alloimmunized pregnancy. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 16, n. 3, p. 691-733, Sept. 1989.

HARRINGTON, K.; FAYYAD, A. Prediction of fetal anaemia. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, London, v. 14, n. 2, p. 177-183, Apr. 2002.

HARRINGTON, K.; FAYYAD, A.; NICOLAIDES, K.H. Predicting the severity of fetal anemia using time-domain measurement of volume flow in the fetal aorta. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Carnforth, v. 23, n. 5, p. 437-441, May 2004.

HAUGEN, G. *et al.* Ultrasonographic monitoring of pregnancies complicated by red blood cell alloimmunization in a cohort with mild to moderate risk according to previous obstetric outcome. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, Stockholm, v. 81, n. 3, p. 227-233, Mar. 2002.

HECHER, K. *et al.* Fetal venous, arterial and intracardiac blood flows in red blood-cell isoimmunization. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 85, n. 1, p. 122-128, Jan. 1995.

HECHER, K; CAMPBELL, S. Characteristics of fetal venous blood flow under normal circumstances and during fetal disease. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Carnforth, v. 7, n. 1, p. 68-83, Feb. 1996.

HOLZGREVE, W. *et al.* Investigation of nonimmune hydrops fetalis. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 150, n. 7, p. 805-812, Dec. 1984.

HUHTA, J.C.; WEIL-CHALTER, S.; PAGOTTO, L.T. Fetal congestive heart failure. In: ALLAN, L.; HORNBERGER, L.; SHARLAND, G. (Eds.). **Textbook of Fetal Cardiology**. (1<sup>st</sup> ed.) London: Greenwich Medical Limited, cap. 25, p. 565-575, 2000.

HUHTA, J.C. Fetal congestive heart failure. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, Amsterdam, v. 10, n. 6, p. 542-552, Dec. 2005.

HUTCHISON, A.A. *et al.* Nonimmunologic hydrops fetalis: a review of 61 cases. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 59, n. 3, p. 347-352, Mar. 1982.

ISKAROS, J. *et al.* Prospective non-invasive monitoring of pregnancies complicated by red cell alloimmunization. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Carnforth, v. 11, n. 6, p. 432-437, Jun. 1998.

- JACOBS, W.M. Fetal survival rates in Rh-immunized gravidas. Correlation of antibody titers and past obstetrics history. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 19, n. 6, p. 806-807, Jun. 1962.
- JOHNSON, P. *et al.* Umbelical venous pressure in nonimmune hydrops fetalis: Correlation with cardiac size. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 167, n. 5, p. 1309-1313, Nov. 1992.
- JORDAAN, H.V. Cardiac size during prenatal development. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 69, n. 6, p. 854-858, Jun. 1987.
- KIRKINEN, P.; JOUPPILA, P.; EIK-NES, S. Umbilical venous flow as indicator of fetal anaemia. **Lancet**, London, v. 317, n. 8227, p. 1004-1005, May, 1981.
- KIRKINEN, P.; JOUPPILA, P.; EIK-NES, S. Umbelical vein flow in Rhesus-isoimmunization. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 90, n. 7, p. 640-643, Jul. 1983.
- KIRSCHBAUM, T.H.; BRINKMAN, C.R.; ASSALI, N.S. Effects of maternal-fetal blood exchange transfusion in fetal lambs. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 110, n. 2, p. 190-202, May 1971.
- KISERUD, T. Physiology of fetal circulaton. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, Amsterdam, v. 10, n. 6, p. 493-503, Dec. 2005.
- KLEIHAUER, E.; BRAUN, H.; BETKE, K. Demonstration von fetalem hämoglobin in den erythrocyten eines blutausstriches. **Klin Wochenschr**, Wien, v. 35, n. 12, p. 637-8, Jun. 1957.
- KLEINMAN, C.S. *et al.* Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. **Pediatrics**, Evanston, v. 65, n. 6, p. 1059-1067, Jun. 1980.
- KRETTLI, W.S.C. **Correlação entre o índice cardiofemoral e o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização**. 2006. 106f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Mulher). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- LAGE, E.M. **Estudo das alterações hemodinâmicas dos fetos nas gestantes isoimunizadas**. 120f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
- LAM, Y.H. *et al.* Prenatal ultrasonographic prediction of homozygous type 1 alpha thalassaemia at 12 to 13 weeks of gestation. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 180, n. 1, p. 148-150, Jan. 1999.
- LEGARTH, J. *et al.* Umbilical artery Doppler flow-velocity waveforms in Rhesus-isoimmunized fetuses before and after fetal blood sampling for transfusion. **Journal of Clinical Ultrasound**, New York, v. 22, n. 1, p. 43-47, Jan. 1994.

LINGMAN, G. *et al.* Myocardial contractility in the anemic human fetus. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**. Carnforth, v. 1, n. 4, p. 266-268, Jul. 1991.

LILEY, A.W. The technique and complications of amniocentesis. **Northwest Medicine**, Seattle, v. 59, n. , p. 581-586, Dec. 1960.

LILEY, A.W. Liquor amnii analysis in the management pregnancy complicated by rhesus sensitization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 82, n. 6, p. 1359-1370, Dec. 1961.

LIMA, M.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.; BOWELL, P. J.; SELINGER, M.; MACKENZIE, I. Z.; CHAMBERLAIN, P.; GILLMER, M. D. G.; LITTLEWOOD, T. J.; FLEMING, K. A.; WAINSCOAT, J. S. Prenatal determination of fetal Rh status by analysis of peripheral blood of rhesus negative mothers. **Lancet**, London, v. 341, n. 8853, p. 1147-1148, May 1993.

LOPES, A.P.B.M. **Avaliação de índices dopplerfluxométricos da veia cava inferior e do ducto venoso em fetos submetidos à transfusão intravascular**. 2001. 159f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

LYSIKLEWICZ, A.; BRACERO, L.A.; TELANI, N. Fetal preload index predicts fetal hematocrit. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 168, n.1, SPO Abstracts, p. 356, Jan. 1993.

MANNING, F.A. Gravidez aloimune: diagnóstico e conduta. *In*:\_\_\_\_\_. MANNING F.A. (Editors). **Medicina fetal: perfil biofísico-princípios e aplicabilidade clínica**. Rio de Janeiro: Revinter; p. 391-445, 2000.

MANSEAU, P. *et al.* Sinusoidal fetal cardiac rhythm. An aspect evocative of fetal distress during pregnancy. **Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction**, Paris, v. 1, n. 4, p. 343-352, Jun. 1972.

MARI, G. *et al.* Flow velocity waveforms of the vascular system in the anemic fetus before and after intravascular transfusion for severe red blood cell alloimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 162, n. 4, p. 1060-1064, Apr. 1990.

MARI, G. *et al.* Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Carnforth, v. 5, n. 6, p. 400-405, Jun. 1995.

MARI, G. *et al.* A. Increase of fetal hematocrit decrease the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by rhesus alloimmunization. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, New York, v. 6, n. 4, p. 206-208, Jul.-Aug., 1997.

MARI, G. The Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 342, n. 1, p. 9-14, Jan. 2000.

MARI, G. *et al.* Accurate prediction of fetal hemoglobin by doppler ultrasonography. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 99, n. 4, p. 589-93, Apr. 2002.

MARI, G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia : the untold story. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, Carnforth, v. 25, n. 4, p. 323-330, Apr. 2005.

MARI, G. *et al.* Correlation between middle cerebral artery peak systolic velocity and fetal hemoglobin after 2 previous intrauterine transfusions. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 193, n. 3 S1, p. 1117-1120, Sept. 2005.

MARTIN, J.A. *et al.* Birth: Final data for 2001. **National Vital Statistics Reports**, Hayttsville, n. 5, v. 51, p. 1-102, Feb. 2002.

MATTOS, S.S. Avaliação funcional do coração fetal. In: \_\_\_\_\_. **O coração fetal**. (1ª ed.) Rio de Janeiro: Revinter, cap. 6, p. 135-153, 2001.

MC LEAN, L.K. *et al.* A retrospective review of isoimmunized pregnancies managed by middle cerebral artery peak systolic velocity. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 190, n. 6, p. 1732-1736, Jun. 2004.

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.

MIYADAHIRA, S.; ZUGAIB, M. Avaliação da vitalidade fetal. In: \_\_\_\_\_. ZUGAIB, M.; PEDREIRA, D.A.L.; BRIZOT, M.L. *et al.* **Medicina fetal**. (2ª ed.) São Paulo: Atheneu, cap. 12, p. 130-151, 1999.

MOISE JR., K.J. *et al.* Acute fetal hemodynamic alterations after intrauterine transfusion for treatment of severe red blood cell alloimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 163, n. 3, p. 776-784, Sept. 1990.

MOISE JR., K.J. Non-anti-D antibodies in red-cell alloimmunization. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Byology**, Amsterdam, v. 92, n. 1, p. 75-81, Sept. 2000.

MOISE JR., K.J. Management of Rhesus Alloimmunization in Pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 100, n. 3, p. 600-11, Sep. 2002.

MOISE JR., K.J. Red Blood Cell Alloimmunization in Pregnancy. **Seminars in Hematology**, Orlando, v. 42, n. 3, p. 169-178, Jul. 2005.

NEVANLINNA, H.R.; VAINIO, T. The influence of mother-child ABO incompatibility on Rh immunization. **Vox Sanguinis**, Basel, v. 1, n. 1, p. 26-36, 1956.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Fetal haematology in *Rhesus* isoimmunization. **British Medical Journal**, Edinburgh, v. 290, n. 2, p. 661-671, March, 1985.

NICOLAIDES, K.H.; WARENSKI, J.C.; RODECK, C.H. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in *Rhesus* isoimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 152, n. 3, p. 341-344, Jun. 1985.

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

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Have Liley charts outlived their usefulness? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 155, n. 1, p. 90-94, Jul. 1986b.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus isoimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 158, n. 4, p. 920-926, Apr. 1988a.

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

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 159, n. 5, p. 1063-1065, Nov. 1988c.

NICOLAIDES, K.H., SADOWSKY G., CETIN E. Fetal heart rate patterns in red blood cell isoimmunized pregnancies. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 161, n. 2, p. 351-356, Aug. 1989.

NICOLAIDES, K.H. Studies on fetal physiology and pathophysiology in Rhesus Disease. **Seminars in Perinatology**, New York, v. 13, n. 4, p. 328-337, Aug. 1989.

NICOLAIDES, K.H., BILARDO, C.M.; CAMPBELL, S. Prediction of fetal anemia by measurement of the mean blood velocity in the fetal aorta. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 162, n. 1, p. 209-212, Jan. 1990.

NICOLINI, U. *et al.* Pathophysiology of pressure changes during intrauterine transfusion. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 160, n. 5, p. 1139-1145, May 1989.

NISHIE, E.N. *et al.* A comparison between middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid optical density at 450 nm in the prediction of fetal anemia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 188, n. 1, p. 214-219, Jan., 2003.

---

OEPKES, D. *et al.* Ultrasonographic fetal spleen measurements in red blood cell-alloimmunized pregnancies. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 169, n. 1, p. 121-128, Jul. 1993a.

OEPKES, D. *et al.* Fetal ductus venosus blood flow velocities before and after transfusion in red-cell alloimmunized pregnancies. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 82, n. 2, p. 237-241, Aug., 1993b.

OEPKES, D. *et al.* The use of ultrasonography and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia: A multivariate analysis. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 101, n. 8, p. 680-684, Aug. 1994.

OEPKES D. Invasive versus non-invasive testing in red-cell alloimmunized pregnancies. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, Amsterdam, v. 92, n. 1, p. 83-89, Sept. 2000.

OEPKES, D. *et al.* For the Diamond Study Group. Doppler ultrasonography *versus* amniocentesis to predict fetal anemia. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 355, n. 2, p. 156-164, Jul. 2006.

OUZOUNIAN, J.G.; ALSULYMEN, O. N.; MONTEIRO, H..A. The non reactive nonstress test: predictive value for neonatal anemia in isoimmunized pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 88, n. 3, p. 364-367, Sep. 1996.

OUZOUNIAN, J.G. *et al.* Ultrasonographic fetal cardiac measurement in isoimmunized pregnancies. **The Journal of Reproductive Medicine**, Los Angeles, v. 42, n. 6, p. 342-346, Jun. 1997.

PALADINI, D.; CHITA, S.K.; ALLAN, L.D. Prenatal measurement of cardiothoracic ratio in evaluation of heart disease. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 65, n. 1 SP, p. 20-23, Jan. 1990.

PARNET-MATHIEU, F. Anémie par incompatibilité érythrocytaire foetomaternelle. **Journal de Pédiatrie et de Puériculture**, Paris, v, 17, n. 6, p. 338-341, Sept. 2004.

PASMAN, S.A. *ET AL.* Hypoalbuminemia: A cause of fetal hydrops? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 194, n. 4, p. 972-975, Apr. 2006.

PEETERS, L.L. *et al.* Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 135, n. 5, p. 637-646, Nov. 1979.

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. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 189, n. 4, p. 1002-1006, Oct. 2003.



PLATT, L. D.; DE VORE, G. R. In utero diagnosis of hydrops fetalis: ultrasound methods. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 9, n. 3, p. 627- 636, Oct. 1982.

QUEENAN, J.T. *et al.* Irregular antibodies in the obstetric patient. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 34, n. 6, p. 767-771, Dec. 1969.

QUEENAN, J.T. Current management of the Rh-sensitized patient. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, Philadelphia, v. 25, n. 2, p. 293-301, Jun. 1982.

REECE, E.A. *et al.* Reassessment of the utility of fetal umbilical vein diameter in the management of isoimmunization. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, New York, v. 159, n. 4, p. 937-938, Oct. 1988.

REECE, E.A. *et al.* Ultrasonographic versus amniotic fluid spectral analysis: are they sensitive enough to predict neonatal complications associated with isoimmunization? **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 74, n. 3, p. 357-360, Sept. 1989.

RIGHTMIRE, D.A. *et al.* Fetal blood velocities in rh isoimmunization: relationship to gestational age and to fetal hematocrit. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 68, n. 2, p. 233-236, Aug. 1986.

RIZZO, G. *et al.* Effects of intravascular fetal blood transfusion on fetal intracardiac Doppler velocity waveforms. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 163, n. 4/P1, p. 1231-1238, Oct. 1990.

RIZZO, G.; ARDUINI, D.; ROMANINI, C. Fetal cardiac function in anemia. *In:\_\_\_\_\_*. ARDUINI, D.; RIZZO, G.; ROMANINI, C. (Editors). **Fetal cardiac function**. (1<sup>st</sup> ed.) New York and London: The Parthenon Publishing Group Limited, cap. 9, p. 103-108, 1995.

ROBERTS, A.B.; MITCHELL, J.M.; PATTISON, N. Fetal liver length easurements in normal and isoimmunized pregnancies. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 161, n. 1, p. 42-46, Jul. 1989.

ROBERTS, A.B.; MITCHELL J.M.; PATTISON N.S. Ultrasonographic surveillance in red blood cell alloimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 184, n. 6, p. 1251-1255, May 2001.

ROBERTSON, J.G. Evaluation of the reported methods of interpreting spectrophotometric tracing of amniotic fluid in Rhesus isoimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 95, n. 1, May, p. 120-126, 1966.

ROBILLARD, J.E.; WEINER, C.P. Atrial natriuretic factor in the human fetus: Effect of volume expansion. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 113, n. 3, p. 552-555, Sept. 1988.

ROBINSON, H.P.; FLEMING, J.E.E. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 82, n. 9, p. 702-710, Sept. 1975.

ROCHARD, F. *et al.* Non-stressed fetal heart monitoring in the antepartum period. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 126, n.6, p. 669-706, Nov. 1976.

RODRIGUES, R.L.M. **Correlação entre a concentração da hemoglobina e a medida ecográfica do diâmetro biventricular externo em fetos anêmicos de gestantes isoimunizadas.** 2002. 77f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

SAADE, G.R. Noninvasive Testing for Fetal Anemia. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 342, n. 1, p. 52-53, Jan. 2000.

SAHN, D.J. *et al.* Quantitative Real-time Cross-sectional Echocardiography in the Developing Normal Human Fetus and Newborn. **Circulation**, Dallas, v. 62, n. 3, p. 588-597, Sept. 1980.

SALTZMAN, D.H. *et al.* Sonografic evaluation of hydrops fetalis. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 74, n. 1, p. 106-111, Jul. 1989.

SANTOS, L.C. *et al.* Doença hemolítica perinatal (DHPN). In:\_\_\_\_\_. **Obstetrícia – Diagnóstico e Tratamento.** Rio de Janeiro: MEDSI, cap. 37, p. 399-408, 1998.

SCHMIDT, W. *et al.* Sonografic measurements of the fetal spleen: clinical implications. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Philadelphia, v. 4, n. 12, p. 667-672, Dec. 1985.

SCOTT, J.R. *et al.* Pathogenesis of Rh immunization in primigravidas: fetomaternal versus maternofetal bleeding. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 49, n. 1, p. 9-14, Jan. 1977.

SEGATA, M.; MARI, G. Fetal anemia: new technologies. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, London, v. 16, n. 2, p. 153- 158, Apr. 2004.

SHAPIRO, I. *et al.* Fetal cardiac measurements derived by transvaginal and transabdominal cross-sectional echocardiography from 14 weeks of gestation to term. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, Carnforth, v.12, n. 6, p. 404-418, Dec. 1998.

SHARLAND, G.K.; ALLAN, L.D. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, Carnforth, v. 2, n. 3, p. 175-181, May, 1992.

SHAW, S.L. Cardiomiopatas fetais. In: DROSE, J.H. **Ecocardiografia fetal.** Rio de Janeiro: Revinter , 2001. c. 20, p. 249-262.

SOOTHILL, P.W. *et al.* Relationship of fetal hemoglobin and oxygen content to lactate concentration in Rh isoimmunized pregnancies. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 69, n. 2, p. 268-271, Feb. 1987.

SPINNATO, J.A. *et al.* Amniotic fluid bilirubin and fetal hemolytic disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, vol. 163, n. 4, p. 1030-1035, Oct. 1991.

SPONG, C.; PORTER, A.; QUEENAN, J. Management of isoimmunization in the presence of multiple maternal antibodies. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, vol. 185, n. 2, p. 481-484, Aug. 2001.

ST JOHN SUTTON, M.G. *et al.* Quantitative assessment of growth and function of the cardiac chambers in the normal human fetus: A prospective longitudinal echocardiographic study. **Circulation**, Dallas, v. 69, n. 4, p. 645-654, Apr. 1984.

STEINER, H. *et al.* The relationship between peak velocity in the fetal descending aorta and hematocrit in Rhesus isoimmunization. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 85, n. 5, p. 659-662, May 1995.

TAN, J. *et al.* Cardiac dimensions determined by cross-sectional echocardiography in the normal human fetus from 18 weeks to term. **The American Journal of Cardiology**, New York, v. 70, n. 18, p. 1459-1467, Dec. 1992.

TAVEIRA, M.R. **Correlação entre os achados do doppler da veia cava inferior e do ducto venoso e a concentração de hemoglobina de cordão em fetos de gestantes imunizadas**. 2001. 108f. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

TONGSONG, T.; WANAPIRAK, C.; SIRICHOTIYAKUL, S. Placental thickness as a predictor of Hb Bart's disease. **Prenatal Diagnosis**, Chichester, v. 19, n. 11, p. 1027-1030, Nov. 1999.

TONGSONG, T. *et al.* Fetal sonographic cardiothoracic ratio at midpregnancy as a predictor of Hb Bart disease. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Philadelphia, v. 18, n. 12, p. 807-811, Dec. 1999.

TONGSONG, T. *et al.* Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, vol. 184, n. 4, p. 719-723, Mar. 2001.

TONGSONG, T. *et al.* Sonographic Markers of Hemoglobin Bart Disease at Midpregnancy. **Journal of Ultrasound in Medicine**, Philadelphia, v. 23, n. 1, p. 49-55, Jan. 2004.

VALENTI, C. Endoamniocopy and fetal biopsy: a new technique. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, vol. 114, n. 4, p. 561-564, Oct. 1972.

VALENTI, C. Antenatal detection of hemoglobinopathies. A preliminary report. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, vol. 115, n. 6, p. 851-853, Mar. 1973.

VAN KAMP, I.L. *et al.* The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, vol. 185, n. 3, p. 668- 673, Sept. 2001.

VAN KAMP, I.L. *et al.* Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, vol. 192, n. 1, p. 171-177, Jan. 2005.

VAUGHAN, J.I. *et al.* Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, vol. 171, n. 1, p. 247-252, Jul. 1994.

VINTZILEOS, A.M. *et al.* Fetal liver ultrasound measurements in isoimmunized pregnancies. **Obstetrics & Gynecology**, New York, v. 68, n. 2, p. 162-167, Aug. 1986.

VISSER, G.H.A. Antepartum sinusoidal and decelerative heart rate patterns in Rh disease. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 143, n. 5, p. 538-544, Jun. 1982.

VISSER, G.H.A.; DESMEDT, M.C.H.; MEIJBOOM, E.J. Altered fetal cardiac flow patterns in pure red cell anaemia (the Blackfan-Diamond syndrome). **Prenatal Diagnosis**, Chichester, v. 8, n. 7, p. 525-529, Sept. 1988.

VYAS, S.; NICOLAIDES, K. H.; CAMPBELL, S. Doppler examination of the middle cerebral artery in anaemic fetuses. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 162, n. 4, p. 1066-1068, Apr. 1990.

WARREN, P. S.; GILL, R.W.; FISHER, C.C. Doppler flow studies in Rhesus isoimmunization. **Seminars in Perinatology**, New York, v. 11, n. 4, p. 375-378, Aug. 1987.

WEINER, A.S. Diagnosis and treatment of anemia of the newborn caused by occult placental hemorrhage. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 56, p. 717, 1948.

WEINER, S.; BOLOGNESE, R. J.; LIBRIZZI, R.J. Ultrasound in the evaluation and management of the isoimmunized pregnancy. **Journal of Clinical Ultrasound**, New York, v. 9, n. 6, p. 315-323, Jul.- Aug. 1981.

WEINER, C.P.; SMITH, F.; ROBILLARD, J.E. Arginine vasopressin (AVP) and acute, intravascular volume expansion in the human fetus. **Fetal Therapy**, Basel, v. 4, p. 69-72, 1989.

WEINER, C.P.; OKAMURA, K. Diagnostic fetal blood sampling-technique related losses. **Fetal Diagnosis and Therapy**, Basel, v. 11, n. 3, p. 169-175, May-Jun. 1996.

WEINER, C.P.; WIDNESS, J.A. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 174, n. 2, p. 547-551, Feb. 1996.

WEISMANN, D.N.; ROBILLARD, J.E. Renal hemodynamic responses to hypoxemia during development: Relationships to circulating vasoactive substances. **Pediatrics Research**, Baltimore, v. 23, p. 155-159, 1988.

WELCH, R. Changes in hemorheology with fetal intravascular transfusion. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, St. Louis, v. 170, n. 3, p. 726-732, Mar 1994.

WHITECAR, P.W.; MOISE JR, K. Sonographic Methods to Detect Fetal Anemia in Red Blood Cell Alloimmunization. **Obstetrical & Gynecological Survey**, Baltimore, v. 55, n. 4, , p. 240-250, Apr. 2000.

WITTER, F.R.; GRAHAM, D. The utility of ultrasonically measured umbilical vein diameters in isoimmunized pregnancies. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, St. Louis, v. 146, n. 2, p. 225-226, May 1983.

WLADIMIROFF, J.W.; MCGHIE, J. Ultrasonic assessment of cardiovascular geometry and function in the human fetus. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 88, n. 9, p. 870-875, Sep. 1981a.

WLADIMIROFF, J.W.; MCGHIE, J.S. M-mode ultrasonic assessment of fetal cardiovascular dynamics. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 88, n. 12, p. 1241-1245, Dec. 1981b.

YANKOWITZ, J.; WEINER, Modern management of rhesus disease. **Current Opinion of Obstetrics and Gynecology**, London, v. 8, n. 2, p. 139-141, Apr. 1996.

ZIMMERMANN, R. *et al.* Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunization: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 109, n. 1, p. 746-752, July 2002.

ZIPURSKY, A. *et al.* The transplacental passage of fetal red blood cells and the pathogenesis of Rh-immunization during pregnancy. **Lancet**, London, v. 282, n. 7306, p. 489-493, Sept. 1963.

# **APÊNDICES E ANEXO**

**APÊNDICE A****CEMEFE-HC/UFMG**

## Protocolo de acompanhamento das gestantes isoimunizadas

- 1) Anamnese para avaliação do passado obstétrico, forma de sensibilização, uso da imunoglobulina antiD, grupo sanguíneo ABO e Rh materno e paterno.
- 2) Exame físico habitual.
- 3) Coombs indireto quantitativo.
- 4) Painel de hemácias para determinação do tipo de anticorpo responsável pelo estado de isoimunização materna.
- 5) Na presença de história progressiva 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-sonografia, cardiotocografia e dopplerfluxometria até o termo (na ausência de intercorrências materno-fetais).
- 6) Nas gestações entre 20 e 35 semanas, na presença de passado obstétrico desfavorável (fetos hidróticos ou natimortos e recém-nascidos com exsanguíneotransfusão) e/ou título de Coombs indireto maior que 1:8 e/ou alterações no ultra-sonografia, cardiotocografia e dopplerfluxometria, indicou-se a cordocentese para avaliação da hemoglobina fetal e da necessidade de transfusão intra-útero.
- 7) Acima de 35 semanas, se fosse constatado risco importante de anemia fetal, indicava-se a interrupção da gravidez.

## APÊNDICE B

BANCO DE DADOS  
139 CASOS

GESTANTE	IDADE GESTAÇÃO (semanas)	HEMOGLOBINA FETAL (g/dL)	DBVE (cm)	DAV (cm)	CF (cm)
A.M.L.C.	30	10,60	3,80	3,90	6,00
A.P.	23	9,00	2,40	2,60	4,10
A.F.B.S	26	3,60	3,70	4,40	4,50
A.B.S.	24	12,90	2,00	2,50	4,40
A.B.S.	26	12,00	2,60	2,95	4,90
A.B.S.	28	15,70	3,00	3,50	5,30
A.B.S.	30	15,70	3,10	2,50	5,80
A.C.E.R.	23	13,50	1,90	2,14	3,84
A.C.E.R.	25	14,20	1,90	2,57	4,43
A.C.E.R.	29	14,90	2,76	3,20	5,40
A.C.E.R.	32	14,40	3,27	4,24	6,03
A.F.N.S.	27	11,00	2,80	3,10	5,10
A.F.N.S.	29	11,00	2,80	3,10	5,10
A.F.N.S.	31	10,50	3,57	3,27	5,70
A.M.C.R.	24	13,80	2,12	2,99	3,90
A.M.C.R.	26	12,10	2,50	3,31	4,40
C.C.P.A.	26	10,70	2,63	3,34	4,90
C.C.P.A.	28	12,00	3,05	3,43	5,30
C.C.P.A.	31	13,20	3,11	3,45	5,80
C.C.P.A.	33	10,00	3,24	3,24	6,40
C.C.P.A.	25	8,70	2,70	2,82	4,49
C.C.P.A.	27	7,10	2,59	3,08	4,56
C.C.P.A.	29	10,10	2,90	2,90	5,50
C.C.P.A.	33	6,10	4,40	4,90	6,10
C.H.R.K.	32	8,70	3,10	3,40	6,20
C.A.S.	30	10,70	2,67	3,22	5,40
D.W.C.	25	10,00	2,35	3,60	4,19
D.W.C.	26	11,20	2,70	2,80	5,00
D.W.C.	28	8,90	3,01	3,55	5,07
D.W.C.	33	8,80	4,00	4,10	5,80
D.T.J.	28	5,40	2,60	2,30	5,30
D.T.J.	30	6,00	2,80	3,00	5,80
D.T.J.	33	6,50	4,00	4,61	6,50
D.T.J.	21	2,50	2,90	3,00	2,90
D.T.J.	22	8,60	2,20	2,60	3,20
D.B.	28	11,70	3,00	3,20	5,40
D.B.	31	11,60	3,40	3,20	6,00
D.G.F.	30	10,00	2,48	3,13	5,80
E.A.	29	10,60	2,80	2,96	5,60



E.A.	29	10,80	3,31	3,40	6,20
E.O.	27	11,90	2,20	2,98	4,71
E.O.	29	15,70	3,09	3,65	5,60
E.C.S.S.	27	12,50	2,90	3,20	5,00
E.C.S.S.	30	10,20	3,00	3,30	6,20
F.P.M.	28	6,40	3,03	4,30	5,10
G.M.O.	28	15,50	2,76	3,00	5,40
G.M.O.	31	11,10	3,00	3,70	5,70
G.M.O.	33	11,00	2,80	3,70	6,00
I.M.G.M.	26	12,0	2,54	3,00	4,60
I.L.T.	25	11,0	3,30	3,00	4,60
I.L.T.	27	11,2	3,47	2,97	5,10
I.L.T.	29	11,6	3,30	3,80	5,50
I.L.T.	34	12,0	3,40	4,30	6,00
I	30	12,2	2,60	2,70	5,40
J.B.S.	35	5,3	4,23	5,00	6,80
J.C.	22	8,3	2,90	2,00	4,20
J.C.	23	11,2	2,40	3,00	4,20
J.C.	25	7,3	2,85	3,40	4,60
J.C.	28	7,0	3,70	3,40	5,60
J.C.	30	10,2	3,80	4,50	5,90
J.C.	33	8,7	4,26	4,68	6,40
J.J.M.	24	7,8	2,89	2,44	4,40
J.J.M.	27	12,5	2,90	3,20	5,00
J.J.M.	29	12,5	3,50	3,40	5,70
J.J.M.	31	8,4	3,26	3,86	6,00
J.S.N.	29	12,8	3,50	2,70	5,70
J.S.N.	31	14,0	3,30	3,90	5,90
L.A.R.S.	22	2,3	2,37	2,86	3,89
L.A.R.S.	23	6,9	2,59	2,69	4,30
L.M.G.S,	31	11,8	3,08	4,46	5,17
L.M.G.S,	32	13,1	3,39	4,27	5,40
L.	29	11,5	3,11	3,45	5,80
L.	31	14,1	3,30	3,40	6,00
L	33	14,2	3,40	3,60	6,40
L.S.S.S.	29	11,6	3,17	4,00	6,20
L.S.S.S.	31	11,8	3,60	4,00	6,20
L.S.	32	14,0	3,20	3,40	6,20
L.M.P.	27	12,9	2,67	3,34	4,80
L.M.P.	29	15,0	2,73	3,64	5,00
L.M.P.	32	12,0	3,70	3,89	6,20
L.A.D.	31	10,6	3,50	3,10	5,40
L.A.D.	33	10,5	3,20	3,80	6,00
L.A.D.	24	8,3	2,70	3,05	4,30
L.A.D.	26	6,7	3,00	3,75	4,80
L.A.D.	29	7,0	3,10	3,80	5,20
L.G.P.M.	33	13,5	3,44	4,00	6,50

M.M.O.L.	26	11,8	2,63	3,82	4,70
M.M.O.L.	27	8,8	2,60	2,70	5,00
M.M.O.L.	29	8,4	2,86	3,21	5,12
M.M.O.L.	31	8,6	3,40	4,10	5,30
M.M.O.L.	33	6,3	3,60	4,40	6,00
M.A.O.	32	11,5	3,50	4,00	6,10
M.A.B.	35	12,9	4,00	4,20	6,70
M.A.D.M.	32	12,6	3,87	4,45	5,98
M.C.R.C.	34	13,9	3,60	4,10	6,30
M.C.	28	6,6	2,80	3,00	5,30
M.L.A.S.	24	9,3	2,43	3,25	4,16
M.L.A.S.	26	10,9	2,64	3,42	4,37
M.L.A.S.	30	6,5	3,84	4,38	5,58
M.L.A.S.	31	6,3	4,63	4,33	5,88
M.L.A.S.	33	5,3	3,90	4,50	5,90
M.L.C.	32	13,3	3,58	3,54	6,10
M.L.C.	35	13,0	3,90	4,60	6,60
M.C.J.	28	3,7	2,64	2,94	4,68
M.C.J.	29	4,1	2,80	2,90	4,90
M.C.J.	31	18,9	3,87	3,34	4,90
M.L.S.	29	9,6	4,00	3,80	5,30
M.M.C.S.	26	5,7	2,40	2,20	4,00
M.M.C.S.	23	8,3	2,92	1,96	3,20
M.M.C.S.	26	5,7	2,90	2,2	4,00
M.M.C.S.	28	11,5	2,90	2,20	4,90
M.M.C.S.	30	6,9	3,40	4,20	5,20
N.M.G.F.	30	5,4	3,30	4,20	5,00
N.M.G.F.	31	8,8	3,30	4,00	5,40
N.M.G.F.	34	7,5	3,70	4,10	5,20
P.C.T.	31	13,6	3,25	4,20	5,50
R.C.S.A.	24	12,4	2,10	2,38	4,14
R.C.S.A.	27	10,8	2,68	3,22	4,06
R.F.S.	33	11,0	3,20	4,00	6,20
R.	26	9,6	2,98	3,10	4,90
S.A.	31	12,0	3,50	4,40	5,80
S.B.L.	25	14,1	2,80	3,42	4,20
S.B.L.	27	12,0	2,66	3,43	4,80
S.B.L.	30	11,0	3,20	3,40	5,40
S.B.L.	33	14,0	3,60	3,80	6,00
S.B.F.	27	14,1	3,10	4,35	5,20
S.B.F.	30	15,0	3,40	3,20	5,40
S.S.R.	34	13,7	3,41	4,00	6,10
V.L.C.	23	3,6	2,80	3,00	4,10
V.L.C.	24	8,0	3,04	3,50	4,30
V.L.C.	26	13,6	2,80	3,30	4,50
V.L.C.	29	14,7	3,29	3,73	5,30
V.L.C.	32	10,2	3,50	4,00	6,20

---

W.F.M.	23	8,3	2,30	2,80	4,20
W.F.M.	24	9,0	2,60	2,90	4,50
W.F.M.	26	6,7	3,50	3,40	5,20
W.F.M.	28	6,9	3,06	3,60	5,70
W.F.M.	30	6,8	3,60	4,20	6,20
W.F.M.	32	6,5	4,10	4,70	6,40

CF= Comprimento do fêmur

DBVE = Diâmetro biventricular externo

DAV = Diâmetro atrioventricular

**APÊNDICE C****CEMEFE-HC/UFMG****Termo de Consentimento Pós-informado**

- 1) Durante a gestação de pacientes Rh negativo que possuam exame de Coombs indireto positivo e cujo feto seja portador de Rh positivo, pode ocorrer desenvolvimento de anemia fetal que, caso não seja diagnosticada e tratada a tempo, pode causar graus variados de acometimento fetal culminando na sua morte.
- 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 complicações maternas e fetais, como infecção, trabalho de parto prematuro, rotura de membranas amnióticas, entre outras (0,5 a 1% e 1 a 2%, respectivamente, à amniocentese e à cordocentese).
- 4) Diversos estudos vêm sendo feitos com o objetivo de se entender o comportamento do feto anêmico e a possibilidade de se diagnosticar a anemia de maneira não invasiva (sem necessidade de obtenção de material como líquido ou sangue).
- 5) O exame ultra-sonográfico não é invasivo e permite estudar o feto sem causar danos maternos ou fetais.
- 6) Com esse objetivo, o CEMEFE-HC-UFMG está realizando vários estudos utilizando exames ultra-sonográficos, cardiotocografia fetal e doppler para tentar conhecer a circulação fetal e se ocorre alguma alteração na mesma em fetos com anemia.
- 7) Eu, \_\_\_\_\_, portadora do documento de identidade nº \_\_\_\_\_ expedido pela \_\_\_\_\_, estou ciente do que foi aqui exposto e autorizo a realização do exame ultra-sonográfico durante o acompanhamento da minha gestação. Participo de forma voluntária deste estudo e estou ciente de que a realização do exame não trará qualquer prejuízo à minha saúde ou à de meu filho.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da paciente

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Responsáveis pela pesquisa:

Dra. Alamanda Kfoury Pereira - Tel.: 031 32961906 / 031 88551906

Dra. Marília Zicker Hanan – Tel.: 031 32273920 / 031 99821777

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – Tel.: 031 32489364

Maternidade do Hospital das Clínicas da UFMG - Tel.: 031 2489422

**ANEXO A**

Universidade Federal de Minas Gerais  
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


**Parecer nº. ETIC 344/04**

**Interessada: Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou no dia 24 de novembro de 2004, após ter atendido as solicitações à diligência o projeto de pesquisa intitulado « **Correlação entre a Circunferência Cardíaca Fetal e a Hemoglobina do Cordão Umbilical em Fetos Anêmicos de Gestantes Isoimunizadas** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto, recomendamos, ainda a correção do endereço do COEP no TCLE.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia**  
**Presidente do COEP/UFMG**