

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

**CORRELAÇÃO ENTRE OS PARÂMETROS
GASOMÉTRICOS E O GRAU DE ANEMIA EM
FETOS DE MÃES ISOIMUNIZADAS**

JULIANA MOYSÉS BARBOSA LEITE

Belo Horizonte

2007

Juliana Moysés Barbosa Leite

**CORRELAÇÃO ENTRE OS PARÂMETROS
GASOMÉTRICOS E O GRAU DE ANEMIA EM
FETOS DE MÃES ISOIMUNIZADAS**

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

Área de Concentração: Saúde da Mulher

Orientadora: Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira

Belo Horizonte

2007

L533c

Leite, Juliana Moysés Barbosa.

Correlação entre os parâmetros gasométricos e o grau de anemia em fetos de mães isoimunizadas [manuscrito] / Juliana Moysés Barbosa Leite. – 2007. 96 f., enc.

Orientadora : Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira.

Área de concentração: Saúde da Mulher.

Linha de pesquisa: Centro de Medicina Fetal “Isoimunização Materna pelo fator Rh.”

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

Bibliografia: f. 90-96.

Anexos: f. 102-110.

1. Anemia hemolítica congênita – Teses. 2. Isoimunização Rh – Teses. 3. Gasometria – Teses. 4. Acidemia – Teses. 5. Doenças fetais – Teses. 6. Obstetrícia – Teses. I. Pereira, Alamanda Kfoury. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WQ 211

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor da UFMG

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-reitora

Profa. Heloísa Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Tarcizo Afonso Nunes

Colegiado de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

Prof. João Lúcio dos Santos Júnior

Prof. Marcos Mendonça

Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral

Prof. Aroldo Fernando Camargos

Prof. Victor Hugo de Melo

Prof. Henrique Vítor Leite

Chefe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Prof. João Gilberto de Castro e Silva

**Aos meus pais,
que me impulsionam pela estrada da vida,
tornando meu caminho suave.**

**Ao Gui,
por ter me carregado no colo em muitos momentos difíceis,
torcendo sempre por minha paz e felicidade.**

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof. Dra. Alamanda Kfoury Pereira, pela dedicação, compreensão e paciência em todos os momentos, tornando possível a realização deste sonho. Exemplo de mulher e profissional que me ensinou a nunca desistir de um objetivo e me deu as mãos durante todo o percurso desta jornada.

Ao amigo Prof. João Gilberto, por ter me incentivado a iniciar minha vida como pesquisadora científica na área de ginecologia ainda no início do curso de Medicina. Serei eternamente grata pela sua inestimável ajuda e por sua contribuição em minha formação acadêmica.

Ao meu amor, Antônio Chaves Abdalla, por ter me ensinado que um pequeno passo de cada vez é capaz de transformar a vida e ter me mostrado o real significado de amar e ser amada.

Ao verdadeiro amigo Júlio César Faria Couto, por ter me apresentado a Medicina Fetal e ter guiado as minhas mãos no aprendizado da ultra-sonografia.

Aos eternos amigos Fernanda Kappes, Jose Helvécio, Gustavo Faria e Walter Barbosa, por estarem sempre presentes.

Ao amigo Luciano Silva Teixeira, pelo incentivo e exemplo de coragem, persistência e diplomacia na área médica.

À amiga Elba, sempre me alegrando e me ajudando nos detalhes necessários à construção dessa tese.

À estatística Magda, pela incontestável eficiência e dedicação absoluta. Além dos resultados estatísticos, adquiri uma amizade sincera e eterna.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral, por comandar de forma tão brilhante o Centro de Medicina Fetal-HC-UFMG e ter me permitido acompanhar o serviço e realizar minha especialização em um centro de referência na área de Medicina Fetal.

Ao Prof. Dr. Henrique Vitor Leite, pela contribuição efetiva na dissertação e pelos ensinamentos científicos transmitidos durante minha vida acadêmica.

Ao Prof. Dr. João Lúcio dos Santos Júnior, todo o meu agradecimento e respeito por sua contribuição e paciência dedicadas a mim.

À Dra. Isabela Melo Apocalypse, que surgiu no momento em que todas as minhas esperanças de finalização deste projeto estavam se esgotando. Obrigada por ter tornado real e viável a conclusão deste projeto.

Ao colega William Schneider, por ter sido generoso e atencioso durante a elaboração deste trabalho. Agradeço-lhe por ter sido sincero e pelo seu carinho de sempre.

Ao Prof. Andy Petroianu, por ter me abrilhantado com suas idéias fantásticas e inovadoras sobre o mundo científico.

Ao Prof. Luis Armando de Marco, por ter investido e confiado na minha carreira como pesquisadora.

Aos amigos do Hospital Mater Dei, por terem me acompanhado durante toda a minha vida acadêmica.

A todos os acadêmicos, residentes, pós-graduandos, professores e membros do Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas da UFMG, que contribuíram no processo de coleta de dados e assistência pré-natal a gestantes, tornando possível a realização deste estudo.

Às pacientes, que permitiram, sem relutar, ser incluídas neste projeto, mesmo em um momento de angústia e de sofrimento.

Meu agradecimento especial a todos aqueles que acreditaram na conclusão desta dissertação e atuaram como peças fundamentais na sua realização.

“Desejo também que plante uma semente,
por mais minúscula que seja,
e acompanhe o seu crescimento,
para que você saiba de quantas vidas é feita uma árvore.”

Victor Hugo

RESUMO

O feto da gestante isoimunizada apresenta queda progressiva dos níveis de hemoglobina em decorrência da hemólise que se estabelece a partir da passagem placentária de anticorpos antieritrocitários. A queda de hemoglobina induz a ocorrência de acidemia fetal, que está diretamente relacionada com o desenvolvimento de lesões neurológicas definitivas no recém-nascido. Entretanto, o nível dessa queda que desencadeia o desequilíbrio ácido-básico ainda é desconhecido no feto humano. O presente estudo tem como objetivo estabelecer as correlações entre o perfil gasométrico fetal e o grau do processo anêmico decorrente da isoimunização. Trata-se de um estudo transversal no qual foram incluídas 49 gestantes isoimunizadas, com indicação para realização de cordocentese propedêutica. As gestantes foram caracterizadas conforme a idade, paridade, causa da sensibilização, resultado do painel de hemácias, titulação do teste de coombs indireto, idade gestacional no momento da cordocentese e presença de hidropisia fetal. As pacientes foram submetidas a um total de 79 cordocenteses. Os seguintes parâmetros gasométricos foram avaliados: pH, pO₂, pCO₂, excesso de base e bicarbonato. Os casos foram ordenados conforme o déficit (delta) da concentração de hemoglobina em comparação com a curva de normalidade especificada para a idade gestacional. Não houve correlação estatisticamente significativa entre o grau de hemoglobina e os parâmetros gasométricos avaliados. Correlacionando-se o grau de anemia fetal e cada parâmetro gasométrico isolado, pôde-se observar que não houve diferença significativa entre os graus de anemia e pO₂ (p=0,485), pCO₂ (p=0,193), BE (p=0,570) e HCO₃ (p=0,093). Em relação ao pH, fetos com anemia grave o apresentaram significativamente mais baixo que aqueles com anemia ausente ou leve (p=0,003). Os resultados sugerem que há surgimento de acidose metabólica frente ao quadro de anemia grave decorrente da isoimunização. Entretanto, os outros parâmetros gasométricos não apresentaram padrão de ocorrência definida frente ao quadro de anemia.

Palavras-chave: Isoimunização Rh. Anemia hemolítica. Gasometria fetal. Acidemia fetal.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BE	Excesso de base
CEMEFE	Centro de Medicina Fetal
CNPq	Centro Nacional de Pesquisa
CO ₂	Dióxido de carbono
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DP	Desvio-padrão
H ⁺	Íon de hidrogênio
H ₂ CO ₂	Ácido carbônico
HC	Hospital das Clínicas
HCO ₂	Bicarbonato
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
pCO ₂	Pressão parcial do dióxido de carbono
pO ₂	Pressão parcial de oxigênio
Rh	<i>Rhesus</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	Distribuição das pacientes por idade (em anos) no momento da inclusão no estudo.....	42
GRÁFICO 2	Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a paridade.....	43
GRÁFICO 3	Distribuição das pacientes quanto às causas de isoimunização materna.....	44
GRÁFICO 4	Distribuição das pacientes de acordo com o antígeno materno causador da sensibilização identificado no exame painel de hemácias.....	45
GRÁFICO 5	Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a titulação do teste de coombs indireto, no momento da inclusão no estudo.....	46
GRÁFICO 6	Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a idade gestacional em semanas no momento da inclusão no estudo..	47
GRÁFICO 7	Distribuição dos fetos acompanhados de acordo com a presença ou ausência de hidropisia no momento da inclusão no estudo.....	48
GRÁFICO 8	Distribuição dos casos de acordo com o déficit de hemoglobina.....	56
GRÁFICO 9	Distribuição dos casos de acordo com a pH.....	57
GRÁFICO 10	Distribuição dos casos de acordo com a pO_2	57
GRÁFICO 11	Distribuição dos casos de acordo com a pCO_2	58
GRÁFICO 12	Distribuição dos casos de acordo com o excesso de base.....	58
GRÁFICO 13	Distribuição dos casos de acordo com o HCO_3	59
GRÁFICO 14	Correlação entre o déficit de hemoglobina e os valores de pH no sangue fetal.....	60
GRÁFICO 15	Correlação entre o déficit de hemoglobina e a pO_2 no sangue fetal.....	61
GRÁFICO 16	Correlação entre o déficit de hemoglobina e a pCO_2 no sangue fetal.....	61

GRÁFICO 17	Correlação entre o déficit de hemoglobina e o excesso de base no sangue fetal.....	62
GRÁFICO 18	Correlação entre o déficit de hemoglobina e o bicarbonato no sangue fetal.....	62
GRÁFICO 19	Distribuição dos casos conforme o grau de anemia.....	63
GRÁFICO 20	Correlação entre o grau de anemia e os valores de pH no sangue fetal.....	65
GRÁFICO 21	Correlação entre o grau de anemia e a pO ₂ no sangue fetal...	66
GRÁFICO 22	Correlação entre o grau de anemia e a pCO ₂ no sangue fetal..	67
GRÁFICO 23	Correlação entre o grau de anemia e o excesso de base no sangue fetal.....	68
GRÁFICO 24	Correlação entre o grau de anemia e o bicarbonato (HCO ₃) no sangue fetal.....	69

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Distribuição das pacientes por idade (em anos) no momento da inclusão do estudo.....	42
TABELA 2	Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a paridade.....	43
TABELA 3	Distribuição das pacientes quanto às causas de isoimunização materna.....	44
TABELA 4	Distribuição das pacientes de acordo com o antígeno materno causador da sensibilização identificado no exame painel de hemácias.....	45
TABELA 5	Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a titulação do teste de coombs indireto, no momento da inclusão no estudo.....	46
TABELA 6	Distribuição das gestantes acompanhadas conforme a idade gestacional em semanas no momento da inclusão no estudo..	47
TABELA 7	Distribuição dos fetos acompanhados de acordo com a presença ou ausência de hidropisia no momento da inclusão no estudo.....	48
TABELA 8	Média e desvio-padrão (DP) das variáveis estudadas.....	59
TABELA 9	Caracterização dos casos segundo o grau de anemia.....	63
TABELA 10	Correlação entre o grau de anemia e os valores de pH no sangue fetal.....	65
TABELA 11	Correlação entre o grau de anemia e a pO_2 no sangue fetal....	66
TABELA 12	Correlação entre o grau de anemia e a pCO_2 no sangue fetal..	67
TABELA 13	Correlação entre o grau de anemia e o excesso de base no sangue fetal.....	68
TABELA 14	Correlação entre o grau de anemia e o bicarbonato no sangue fetal.....	69

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Isoimunização Rh e doença hemolítica perinatal.....	20
2.1.1 Conceito.....	20
2.1.2 Patogenia.....	21
2.2 Anemia fetal decorrente da isoimunização.....	23
2.2.1 Definições.....	23
2.2.2 Fisiopatologia da anemia fetal.....	26
2.2.2.1 Respostas hematológicas e hemodinâmicas.....	26
2.3 Perfil gasométrico fetal.....	30
2.3.1 Metabolismo fetal.....	30
2.3.2 Equilíbrio ácido-base fetal.....	32
2.3.3 Alterações do equilíbrio ácido-base nos quadros de anemia fetal	34
3 OBJETIVO.....	37
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	39
4.1 Tipo de estudo.....	40
4.2 Pacientes.....	40
4.2.1 Critérios de inclusão.....	49
4.2.2 Critérios de exclusão.....	49
4.3 Métodos.....	49
4.3.1 Ultra-sonografia.....	50
4.3.2 Cordocentese.....	50
4.3.3 Dosagem da concentração de hemoglobina.....	51
4.3.4 Dosagem dos parâmetros gasométricos.....	52
4.3.5 Cálculo do déficit de hemoglobina.....	52
4.4 Análise estatística.....	53
4.5 Considerações éticas.....	54

5 RESULTADOS.....	55
5.1 Grupo de estudo.....	56
5.2 Correlação entre o déficit de hemoglobina e os parâmetros gasométricos.....	60
5.3 Classificação dos casos conforme o grau de anemia.....	63
5.4 Correlação entre o grau de anemia e os parâmetros gasométricos no sangue fetal.....	64
6 COMENTÁRIOS.....	70
7 CONCLUSÕES.....	82
8 REFERENCIAS.....	84
9 ANEXOS.....	90

1 INTRODUÇÃO

Meu interesse pela pesquisa científica começou muito precocemente, no quinto período da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Na época, participei de um projeto de pesquisa na área de ginecologia no Laboratório de Biologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, tendo como orientador o Professor Luiz Armando de Marco. Em pouco tempo, tornei-me pesquisadora do Centro Nacional de Pesquisa (CNPq), aprendendo os primeiros passos no mundo científico.

No final do ano de 2000, ingressei no grupo de pesquisa do Professor Andy Petroianu, onde aprenderia a importância da ética em pesquisa e compreenderia que somente com esforço e perseverança os bons resultados poderiam surgir. Ainda durante a Faculdade, comecei a acompanhar alguns profissionais especializados em Medicina Fetal; foi quando me apaixonei pela Obstetrícia e pela ultra-sonografia. Foram anos tão decisivos em minha vida que resolvi seguir a área de Medicina Fetal ainda antes de minha formatura.

Logo após o término da Residência, retornei à Faculdade de Medicina da UFMG e ingressei-me no Mestrado em Saúde da Mulher. Era o momento de voltar ao lugar onde tudo começou: na Faculdade de Medicina, especificamente num centro reconhecidamente de excelência em Medicina Fetal. Tive o privilégio de ser orientada pela Professora Alamanda Kfoury, exemplo de mulher e profissional, que me ensinou muito mais sobre a vida do que sobre esta simples dissertação.

Sempre me orgulhei dos meus mestres. Foram pessoas que me marcaram e que mudaram o rumo de toda a minha história. Mostraram-me caminhos que inúmeras

vezes pareciam impossíveis de percorrer, mas eram os rumos corretos e que me levariam ao destino desejado. A idéia de poder representar o papel de mestre na vida de outras pessoas é que me levou à busca pelo sonho do Mestrado. Após o ingresso na Pós-Graduação, a professora Alamanda me inseriu na Linha de Pesquisa do Centro de Medicina Fetal “Isoimunização Materna pelo fator Rh”.

O Centro de Medicina Fetal foi implantado há aproximadamente 15 anos e é reconhecidamente uma referência no acompanhamento a gestações complicadas pela isoimunização pelo fator *Rhesus* (Rh). Várias linhas de pesquisa têm sido desenvolvidas com o objetivo de aprofundar o conhecimento específico da anemia fetal decorrente da sensibilização materno-fetal. Atualmente, as investigações científicas estão direcionadas para o estudo da fisiopatologia da anemia fetal e avaliação detalhada dos mecanismos de resposta fetal á hipóxia.

O presente estudo tem como objetivo avaliar o grau de anemia com o perfil gasométrico em fetos acometidos pela doença hemolítica perinatal. Sabe-se que fetos anêmicos podem evoluir com desequilíbrio ácido-base e, conseqüentemente, com lesões neurológicas em longo prazo. A incidência da doença hemolítica perinatal apresenta níveis inaceitáveis em nosso meio e o conhecimento aprofundado das alterações hemodinâmicas e gasométricas torna-se imprescindível. Melhorando o conhecimento das respostas adaptativas fetais à hipóxia, estaremos influenciando no desenvolvimento neurológico futuro desses indivíduos e diminuindo a morbimortalidade decorrente dos quadros de isoimunização. É a certeza de estar contribuindo para a melhoria no acompanhamento às gestações acometidas pela isoimunização que nos impulsionou para esta caminhada.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Isoimunização Rh e doença hemolítica perinatal

2.1.1 Conceito

A doença hemolítica perinatal decorre da incompatibilidade sanguínea materno-fetal, que desencadeia a formação de anticorpos pelo sistema imune materno em resposta à exposição a antígenos localizados nas hemácias fetais (MANNING, 2000; MOISE, 2002). Pode ocorrer devido a quadros de hemorragia feto-placentária ou episódios de transfusão sanguínea incompatível.

O principal mecanismo de sensibilização materna são as hemorragias feto-placentárias espontâneas que ocorrem em aproximadamente 75% das gestações (BOWMAN, 1999). A incidência e o volume dessas hemorragias estão diretamente relacionados com a idade gestacional: 3% (0,03 ml) no primeiro trimestre, 12% (<0,01 ml) no segundo trimestre e 45% (>0,25 ml) no terceiro trimestre (BOWMAN, 1999). O risco mais elevado de sangramento feto-placentário está compreendido entre a 28ª semana de gestação e três dias após o parto (MANNING, 2000). Em 60% dos casos, o volume da hemorragia é inferior a 0,1 ml e em 1% esse volume pode atingir 5 ml. Raramente, em aproximadamente 0,25% dos casos, a hemorragia pode atingir volumes superiores a 30 ml (BOWMAN, 1999).

Algumas intercorrências da gravidez e procedimentos obstétricos estão associados ao aumento do risco de hemorragia feto-placentária, entre eles abortamentos, gravidez ectópica, descolamento prematuro da placenta, versão externa, extração

manual da placenta e procedimentos invasivos (biópsia de vilosidade coriônica, amniocentese e cordocentese (BOWMAN, 1999; MOISE, 2002).

O mecanismo secundário de sensibilização materna ocorre nos casos de transfusões sanguíneas incompatíveis, nas quais a sensibilização materna ocorre principalmente por antígenos denominados atípicos. Cerca de 1 a 2% dos indivíduos desenvolvem anticorpos contra os antígenos atípicos após episódio de transfusão (BOWMAN, 1999).

2.1.2 Patogenia

A sensibilização imunológica materna é decorrente da constatação de anticorpos maternos produzidos em resposta à exposição a antígenos das hemácias fetais. Os antígenos encontrados nas hemácias fetais são dos sistemas ABO, M, N, Rh, Kell, Duffy e Vel e estão presentes no começo da vida intra-uterina (CABRAL *et al.*, 2005). Eles podem ser facilmente demonstrados na quinta a sétima semana de gestação, permanecendo presentes até o término da gestação (MANNING, 2000).

Os antígenos Rh são agrupados em três pares: Dd, Cc e Ee (sistema CDE). O indivíduo é classificado como Rh positivo ou D positivo de acordo com a presença de pelo menos um gene D. A produção dos anticorpos antiD pela gestante Rh negativo seguida da transferência placentária desses anticorpos ao feto é uma das principais causas de isoimunização (BOWMAN, 1999; HOWARD *et al.*, 1998).

Outros antígenos denominados atípicos podem também ser implicados na etiologia da isoimunização, entre eles: C, E, Lewis, Kell e Duffy (BOWMAN *et al.*, 1992). Os quadros de isoimunização causados por esses antígenos são raros, entretanto, com o advento da transfusão sanguínea, tornaram-se mais freqüentes. Na maioria dos casos, no momento da transfusão, apenas a compatibilidade sanguínea entre os tipos ABO e Rh é testada, podendo ocorrer uma falta de correspondência em relação aos antígenos atípicos entre o doador e o receptor, o que contribui para o desenvolvimento da doença hemolítica futuramente (MANNING, 2000).

Pequenas quantidades de sangue contendo hemácias Rh positivo (0,3 ml) são capazes de estimular a resposta imune materna. A incidência da isoimunização é antígeno-dose-dependente: 15% após 1 ml; 33% após 10 ml; 65% após 50-250 ml de sangue contendo hemácias Rh positivo (BOWMAN, 1999).

A sensibilização materna ocorre em duas etapas: a resposta primária e a secundária. A resposta primária caracteriza-se pela produção de imunoglobulinas da classe imunoglobulina M (IgM) pelos linfócitos B. A molécula de IgM apresenta alto peso molecular, aproximadamente 900.000 daltons, não sendo capaz de atravessar a placenta. Esse processo leva em torno de seis a 12 semanas, podendo se prolongar por até seis meses. A resposta imune secundária segue-se a uma nova exposição aos antígenos incompatíveis, com rápida produção de imunoglobulinas predominantemente da classe imunoglobulina G (IgG), levando aproximadamente dois a sete dias. As imunoglobulinas da classe IgG, ao contrário das IgM, facilmente atravessam a placenta, devido ao seu baixo peso molecular, estimado em 160.000 daltons. Com a passagem dos anticorpos anti-Rh maternos para a circulação fetal, o

processo de hemólise se inicia. A magnitude da elevação das imunoglobulinas anti-Rh da classe IgG é dependente de vários fatores, entre eles a carga antigênica. A IgG constitui uma família de anticorpos com peso molecular semelhante, mas com diferente avidéz de ligação pelo antígeno. Quanto maior a avidéz, mais acentuado o processo de hemólise e, conseqüentemente, mais grave a doença hemolítica fetal. Longos períodos entre a exposição a hemácias fetais Rh positivo estão associados a aumento na avidéz dos anticorpos e, portanto, a um quadro de hemólise mais grave (CABRAL *et al.*, 2005; CORRÊA, 2004).

2.2 Anemia fetal decorrente da isoimunização

2.2.1 Definições

Os eritrócitos são as células sanguíneas constituídas pela molécula de hemoglobina, responsáveis pelo transporte de oxigênio aos tecidos. Aproximadamente 97% do oxigênio presente na circulação sanguínea se encontram ligados às moléculas de hemoglobina. O termo anemia refere-se à diminuição do número de eritrócitos e, conseqüentemente, à diminuição no transporte e oferta de oxigênio aos tecidos, levando a quadros variáveis de hipoxemia que determinam uma seqüência de respostas hemodinâmicas, metabólicas e bioquímicas, além de alterações do equilíbrio ácido-básico (FORESTIER *et al.*, 1991).

A concentração de hemoglobina apresenta aumento linear durante a gestação (BOULOT *et al.*, 1993). Na 10^a semana de gestação, os níveis médios de

hemoglobina são de aproximadamente 9 g/dl; na 18ª semana, estão próximos de 11,0 g/dl; em torno da 22ª à 24ª semana, alcançam 14-15 g/dl. A partir da segunda metade do terceiro trimestre, os valores se assemelham aos de neonatos nascidos a termo, próximos de 16,6 g/dl. Imediatamente após o nascimento, há aumento de 1 a 2 g/dl nos níveis de hemoglobina, resultante da transfusão placentária no momento do parto (BOULOT *et al.*, 1993; FORESTIER *et al.*, 1991; GEAGHAN, 1999).

Valores de hemoglobina fetal inferiores aos níveis de normalidade para determinada idade gestacional definem o quadro de anemia. A doença hemolítica perinatal é considerada a causa mais comum de anemia fetal (CABRAL, 2002; SEGATA; MARI, 2004). A anemia fetal imune ocorre como resultado da hemólise causada pela presença de anticorpos maternos produzidos em resposta à exposição de antígenos presentes nas hemácias fetais.

A gravidade da doença é determinada pela quantidade de anticorpos maternos antiD produzidos pela avidéz desses anticorpos pelas hemácias fetais e pela capacidade do feto em se adaptar ao quadro de hemólise (CONSONI, 2004). A anemia fetal é considerada leve quando os níveis de hemoglobina estão entre 10,0 g% e 13,0 g%. Aproximadamente 50% dos fetos com doença hemolítica perinatal apresentam a forma leve da doença, com níveis de hemoglobina superiores a 12g% no sangue de cordão e não requerem tratamento após o parto. A anemia moderada é caracterizada por valores de hemoglobina entre 7,0 g% e 10,0 g%. De 25 a 30% dos fetos apresentam a forma intermediária e geralmente nascem a termo, com anemia moderada, icterícia e hepatomegalia, mas com função hepática preservada. Há o risco de desenvolvimento de *kernicterus*. Finalmente, a anemia é considerada grave

quando a concentração de hemoglobina está abaixo de 7,0 g%, estando presente em 20% dos fetos (CABRAL *et al.*, 1998; NICOLAIDES; WARENSKI; RODECK, 1985). Ascite e anasarca podem estar presentes. Metade dos fetos desenvolve hidropsia até a 34^a semana e a outra metade desenvolve até o termo (NICOLAIDES; WARENSKI; RODECK, 1985).

Nicolaidides *et al.* (1988c) descreveram uma classificação para a gravidade da anemia de acordo com o déficit dos níveis de hemoglobina quando comparados a uma curva de normalidade específica para cada idade gestacional em semanas. Os autores propuseram que a magnitude na queda de hemoglobina, definida como déficit ou delta de hemoglobina, parecia ser mais acentuada quando comparada à diminuição isolada nos valores absolutos. Foram sugeridas três zonas de gravidade da anemia: a) zona I, caracterizada por anemia leve com déficit (delta) de hemoglobina menor que 2g/dl; b) zona II, incluindo anemia moderada com déficit entre 2–7g/dl; c) zona III, equivalente à anemia grave com déficit de hemoglobina superior à 7g/dl. Os autores também afirmaram que o déficit de 1g/dl equivaleria a um desvio-padrão (DP) da média. Entretanto, nesse estudo, as alterações nos parâmetros gasométricos não foram comparadas com o déficit de hemoglobina.

Estudos posteriores questionaram a validade da classificação de anemia descrita por Nicolaidides *et al.* (BAHADO-SINGH *et al.*, 1998; 1999; 2000; DUKLER *et al.*, 2003; MARI *et al.*, 2000a; OEPKES *et al.*, 1994), principalmente o ponto de corte para definição de anemia leve. Em uma população com distribuição gaussiana, valores que desviem da média em até dois desvios-padrão (aproximadamente entre os percentis 2,5 e 97,5) podem ser considerados normais. Portanto, fetos com déficit

inferior a 2 g/dl, classificados como portadores de anemia leve de acordo com Nicolaides *et al.* (1988a), poderiam ser considerados não anêmicos.

Oepkes *et al.* (1994) classificaram como anemia leve/moderada fetos com déficit de hemoglobina inferior a 6 g/dl e como anemia grave o déficit superior a esse valor. Dukler *et al.* (2003) utilizaram o valor de 5 g/dl como ponto de corte para anemia grave. Mari *et al.* (2000b) realizaram um estudo sobre a utilização do doppler na artéria cerebral média no diagnóstico da anemia em fetos imunizados. Os autores propuseram nova classificação de anemia baseada nos múltiplos da mediana, por acreditarem que o aumento na concentração de hemoglobina ocorresse de forma exponencial e não linear. Valores de hemoglobina inferiores a 0,55 vez a mediana seriam estabelecidos como anemia grave. Ainda não há consenso sobre qual a classificação mais adequada a ser adotada para fetos anêmicos decorrentes de quadros de isoimunização.

2.2.2 Fisiopatologia da anemia fetal

2.2.2.1 Respostas hematológicas e hemodinâmicas

A resposta fetal é, na maioria das vezes, muito ativa, possibilitando a manutenção de um nível de hemoglobina adequado para assegurar a oferta necessária de oxigênio aos tecidos (BOWMAN, 1999; HARRINGTON; HECHER; CAMPBELL, 1995).

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

Em casos de anemia fetal, a eritropoiese extramedular é retomada. A produção extramedular de hemácias ocorre quando os níveis de hemoglobina atingem 7 g% ou menos. Com o início da hemólise, as hemácias fetais são destruídas no compartimento extravascular, principalmente no baço. A anemia resultante estimula a produção de eritropoietina e, com isso, há aumento da eritropoiese medular. Esgotada a capacidade de produção eritropoiética medular, os sítios de produção extramedulares são estimulados a reiniciar a produção, entre eles fígado e baço. Outros focos, como os rins, supra-renais e mucosa intestinal, podem ser estimulados em casos mais graves (BOWMAN, 1999). O controle da maturação das hemácias é perdido, levando ao aparecimento de eritroblastos na circulação fetal (NICOLAIDES, 1989). A presença de eritroblastos liberados na corrente sanguínea justifica a antiga designação da doença como eritroblastose fetal.

No adulto, os quadros de anemia são compensados pelo aumento do débito cardíaco, que tem como objetivo manter a oxigenação tecidual adequada (DUKE; ABELMANN, 1969). O débito cardíaco é influenciado pela frequência cardíaca, a pré-carga, a pós-carga e a contratilidade miocárdica (MOISE *et al.*, 1990).

Nos fetos, o aumento do débito cardíaco ocorre precocemente nos quadros de anemia. Esse aumento parece ser decorrente da diminuição da viscosidade sanguínea e da vasodilatação periférica. A diminuição da viscosidade sanguínea ocorre devido à queda do hematócrito e contribui para o aumento do retorno venoso e da pré-carga. Já a vasodilatação periférica atua reduzindo a pós-carga (COPEL *et al.*, 1989; KIRKINEN; JOUPPILA; EIK-NES, 1981; 1983; RIGHTMIRE *et al.*, 1986). Nicolaidis, Economides e Soothil (1989) propuseram que a estimulação dos quimiorreceptores decorrente da hipoxemia poderia contribuir para o aumento da contratilidade cardíaca e do débito. O débito cardíaco está aumentado em 35 a 50% nos fetos com anemia crônica, podendo ser este o principal mecanismo responsável pela manutenção do aporte de oxigênio em fetos acometidos pela isoimunização (FUMIA *et al.*, 1984; MOISE *et al.*, 1990).

Em fetos com anemia grave, o aumento da eritropoiese extramedular pode provocar alterações na arquitetura hepática. A hepatomegalia pode alcançar níveis acentuados. Com a progressiva hemólise e com o aumento da eritropoiese hepática, as crescentes ilhas hepáticas de eritropoiese distorcem os cordões hepáticos e levam à obstrução da circulação venosa portal e, conseqüentemente, a um quadro de hipertensão portal. Devido à disfunção hepatocelular, a produção de albumina diminui, conduzindo à ascite. Em fetos não submetidos ao tratamento, o processo

evolui e poderá culminar com o aparecimento de hidropisia. A hidropisia refere-se ao acúmulo de líquido nas cavidades serosas ou edema dos tecidos fetais e representa o grau máximo de descompensação fetal (WEINER; BOLOGNESE; LIBRIZZI, 1981). A produção de fatores plasmáticos de coagulação pode também estar diminuída. Em alguns casos, há coagulação intravascular disseminada. Insuficiência cardíaca pode estar presente, mas não é a causa determinante do quadro de hidropisia (KONGO; IGAI, 1999; POLIN; FOX, 2003).

A placenta encontra-se edemaciada, com alterações patogênicas evidentes. As vilosidades estão dilatadas e a morfologia dos capilares está anormal, com perda do processo de ramificação. Derrames pleurais e pericárdicos podem se desenvolver. Frequentemente, o quadro evolui para o óbito fetal. Nos fetos sobreviventes, a compressão dos pulmões devido ao derrame e à elevação do diafragma conseqüente à hepatoesplenomegalia pode levar ao quadro de hipoplasia pulmonar (BAHADO-SINGH *et al.*, 1998). Ao nascimento, o dano hepático pode ser comprovado pelas elevadas concentrações de bilirrubina conjugada, baixos níveis de albumina sérica e diminuição dos fatores hepáticos de coagulação.

A descompensação cardíaca em fetos com anemia grave ocorre como conseqüência de diferentes mecanismos: falência do elevado débito cardíaco, dilatação das arteríolas e aumento da permeabilidade dos pequenos vasos, resultando em aumento da pressão hidrostática venosa e capilar, com conseqüente desenvolvimento de edema. A insuficiência miocárdica resulta do quadro de hipertensão portal conseqüente à hepatoesplenomegalia (MANNING, 2000; MOISE, 2002). Outros sinais de descompensação cardíaca que podem ser evidenciados em

fetos gravemente anêmicos são: aumento do índice cardiotorácico, insuficiência tricúspide, derrames e hidropisia. Pode-se verificar hipertrofia miocárdica com espessamento simétrico de ambas as câmaras ventriculares, decorrente do aumento do trabalho cardíaco como tentativa de se manter adequada oxigenação tecidual.

Com a evolução do quadro, os mecanismos de compensação são esgotados. Há diminuição acentuada do volume intravascular, levando à queda do débito cardíaco. O estágio terminal da doença é caracterizado pela insuficiência cardíaca congestiva e óbito fetal (APOCALYPSE, 2003; BOWMAN, 1999; MANNING *et al.*, 2000).

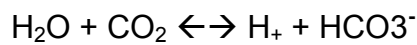
2.3 Perfil gasométrico fetal

2.3.1 Metabolismo fetal

O metabolismo fetal resulta na produção de ácidos carbônicos e não carbônicos (orgânicos). A regulação dos níveis adequados desses ácidos é fundamental para manter-se a homeostasia, já que as atividades da maioria dos sistemas enzimáticos do organismo são dependentes do equilíbrio ácido-base (GANONG, 1993; GUYTON; HALL, 2006).

Os ácidos carbônicos são também denominados voláteis e resultam do metabolismo fetal aeróbio. O metabolismo aeróbico consiste na queima da glicose com o uso do oxigênio, levando à formação do dióxido de carbono (CO₂) e água. A seguir, o CO₂ penetra na hemácia, onde será hidratado com o auxílio da enzima anidrase

carbônica presente nos eritrócitos, levando à formação do ácido carbônico (H_2CO_3). O ácido carbônico pode se dissociar em bicarbonato (HCO_3^-) e íon de hidrogênio (H^+). O íon de hidrogênio será tamponado no ambiente intracelular. O bicarbonato é transferido para o ambiente extracelular (GANONG, 1993; GUYTON; HALL, 2006). Com a passagem do sangue fetal pela placenta, o ácido carbônico é novamente formado e rapidamente se converte em CO_2 e água, conforme a equação:



O CO_2 atravessa a placenta por difusão facilitada e será eliminado pela respiração materna. Para que todo o metabolismo aeróbico ocorra sem anormalidades, é necessário haver um gradiente entre o sangue umbilical e o sangue materno e uma adequada perfusão placentária (REECE *et al.*, 1999).

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

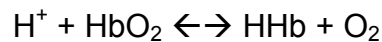
2.3.2 Equilíbrio ácido-base fetal

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

O pH fetal é uma medida do *status* ácido-base fetal. Pode ser influenciado por diversos fatores, entre eles a concentração do ácido carbônico e dos demais ácidos orgânicos, mas principalmente pela concentração do íon de hidrogênio. Esta depende do equilíbrio entre a sua produção e excreção, devendo ser mantida no feto entre em 40 ± 4 mEq/l, o que corresponde ao pH igual a 7,40 (7,36 a 7,44) – (BERG; MOCZKO; STRYER, 2002). Como a concentração dos íons de hidrogênio é muito baixa, é preferível expressá-la em escala logarítmica, usando-se a unidade pH (GUYTON; HALL, 2006). O pH é inversamente relacionado à concentração do íon de hidrogênio. Conseqüentemente, com a diminuição do pH, há aumento exponencial da concentração dos íons de hidrogênio.

A fim de manterem-se níveis constantes de pH, o organismo dispõe de mecanismos protetores representados por tampões bioquímicos, que são soluções capazes de prevenir alterações na concentração dos íons de hidrogênio até que o equilíbrio possa ser restabelecido. No feto, o principal sistema tampão é a molécula de

hemoglobina. Ela é capaz de transportar quatro moléculas de oxigênio ligadas a quatro complexos HEME. Essa ligação entre a molécula de oxigênio e o complexo HEME é dependente do pH, temperatura e pressão parcial dos gases e atua de acordo com a seguinte equação:



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

A avaliação do equilíbrio ácido-base fetal inclui, além da dosagem do pH fetal, estudo gasométrico de outros parâmetros, entre eles pressão parcial de oxigênio ($p\text{O}_2$), pressão parcial do dióxido de carbono ($p\text{CO}_2$), excesso de base e bicarbonato. No decorrer da gestação, há redução do pH e da $p\text{O}_2$ no sangue fetal (NICOLAIDES; ECONOMIDES; SOOTHIL, 1989). Parece que a queda nos níveis de $p\text{O}_2$ está correlacionada com o aumento no consumo de oxigênio placentário que ocorre durante a gestação. Já a $p\text{CO}_2$ apresenta correlação positiva com a idade gestacional. O excesso de base e o bicarbonato não parecem ser influenciados pela idade gestacional (LAZAREVIC *et al.*, 1991). Como resultado das adaptações fisiológicas da gestação, os níveis de pH e $p\text{O}_2$ fetais são inferiores aos níveis maternos. Ao contrário, os níveis de $p\text{CO}_2$ são superiores, em decorrência da produção de gás carbônico pelo metabolismo fetal (BLACKBURN, 2003).

2.3.3 Alterações do equilíbrio ácido-base nos quadros de anemia fetal

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

Os valores de pH apresentam correlação negativa com a idade gestacional, mas, genericamente, o valor de pH normal do sangue na artéria umbilical deve ser considerado superior a 7,20. Valores de pH inferiores a 7,20 definem o quadro de acidemia (RILEY; JOHNSON, 1993) Valores intermediários entre 7,20 e 7,25 são considerados quadros de pré-acidemia (SILVA, 2004; GUZMAN *et al.*, 1998).

A acidemia pode ser classificada em três tipos: respiratória, metabólica e mista. A respiratória decorre do aumento nos níveis de CO₂, que no feto geralmente reflete a queda dos níveis de oxigênio. Com a elevação dos níveis de CO₂, há formação de ácido carbônico e este, por sua vez, dissocia-se em bicarbonato e íon de hidrogênio, levando ao quadro de acidose. A causa mais comum de acidose respiratória no feto são as alterações súbitas na perfusão umbilical ou placentária, que conduzem ao quadro agudo de acidose. Condições que se associam à hipoventilação materna ou hipóxia também podem resultar em acidose respiratória (ROSS; GALA, 2002).

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

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

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

Nos casos de anemia fetal, ocorre a redução progressiva dos níveis de hemoglobina, culminando com um quadro de hipoxemia (SOOTHIL *et al.*, 1987). Conseqüente à hemólise, há liberação de íons de hidrogênio, que conduzem à acidemia fetal. O processo se desenvolve lentamente, permitindo que o feto desenvolva mecanismos compensatórios. Com o agravamento da anemia fetal, há redução da oxigenação tecidual e os órgãos periféricos começam a utilizar o metabolismo anaeróbico, ocorrendo elevação da concentração de ácido láctico na circulação (LAZAREVIC *et*

al., 1991; SOOTHILL *et al.*, 1987). Com a evolução da doença, a acidose metabólica desenvolve-se e o sistema tampão bicarbonato é ativado. Nesse momento, a queda do bicarbonato ou a diminuição do excesso de base pode ser verificada a partir das dosagens laboratoriais dos parâmetros gasométricos. A asfixia fetal é o passo final de um processo hipoxêmico, comprovada pela desestabilização do equilíbrio ácido-base, com queda do pH.

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

Diante do exposto, optou-se por realizar um estudo aprofundado no entendimento da fisiopatologia da anemia fetal pela isoimunização, enfocando as repercussões da queda de hemoglobina sobre o equilíbrio ácido-básico.

3 OBJETIVO

Estabelecer correlações entre o perfil gasométrico dado pelo pH, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, excesso de base e bicarbonato e o agravamento do processo anêmico fetal decorrente da isoimunização materna.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal no qual foram incluídas gestantes portadoras de isoimunização por antígenos eritrocitários, provenientes do serviço de pré-natal do Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) do Hospital das Clínicas (HC) UFMG, com indicação para realização de cordocentese propedêutica.

4.2 Pacientes

Foram avaliadas 49 gestantes isoimunizadas caracterizadas conforme a idade, paridade, causa da sensibilização, resultado do painel de hemácias, titulação do teste de coombs indireto, idade gestacional no momento da cordocentese e presença de hidropisia fetal.

Essas pacientes foram submetidas a um total de 79 cordocenteses. Em média, cada gestante foi submetida a 1,61 procedimento. Cada cordocentese foi considerada um caso neste estudo. Apenas fetos não submetidos à transfusão sanguínea participaram da pesquisa. Os dados foram obtidos em formulário próprio (ANEXO A).

A idade gestacional foi determinada pela data da última menstruação e confirmada por ultra-sonografia realizada antes da 20ª semana de gestação.

Nas TAB. 1-5 e GRÁF. 1-5 as pacientes foram caracterizadas de acordo com: idade, paridade, causas de isoimunização materna e antígeno materno causador da

sensibilização identificado no exame do painel de hemácias e titulação do teste de coombs indireto, respectivamente.

TABELA 1

Distribuição das pacientes por idade (em anos)

no momento da inclusão no estudo

Idade	Frequência	Percentual
≤ 19 anos	2	4,08
20 a 24 anos	10	20,41

25 a 29 anos	18	36,73
30 a 34 anos	10	20,41
≥ 35 anos	9	18,37
Total	49	100

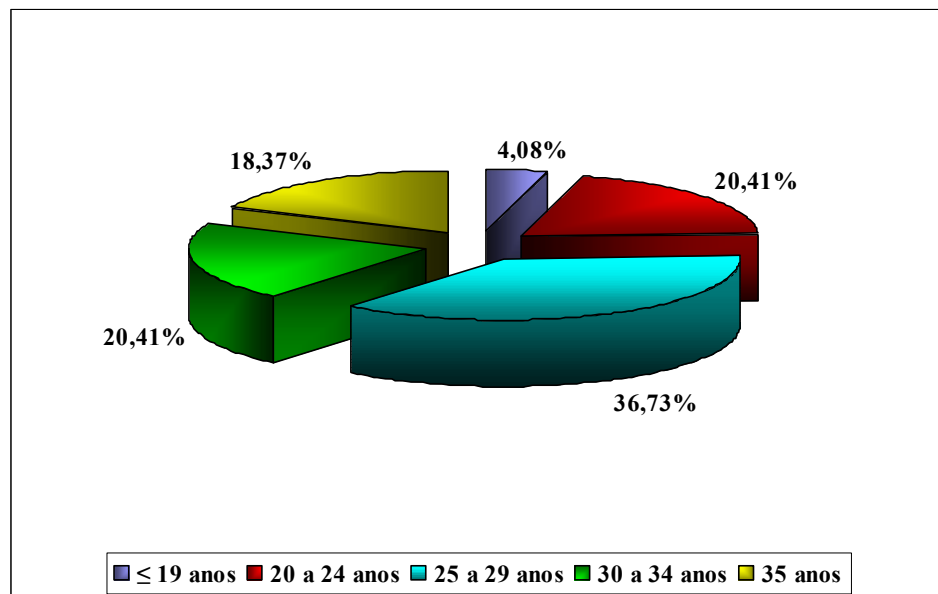


GRÁFICO 1 - Distribuição das pacientes por idade (em anos)
no momento da inclusão no estudo.

TABELA 2

Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a paridade

Paridade	Frequência	Percentual
Primigesta	3	6,12
Secundigesta	8	16,33
Multigesta	38	77,55
Total	49	100

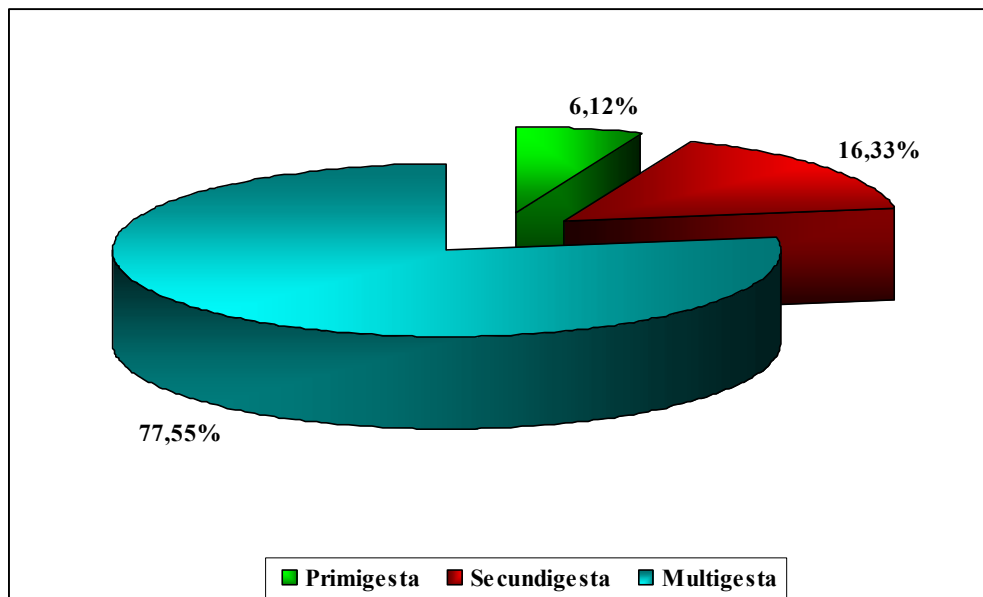


GRÁFICO 2 - Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a paridade.

TABELA 3

Distribuição das pacientes quanto às causas de isoimunização materna

Causas da isoimunização	Freqüência	Percentual
Ausência de profilaxia pós-parto	40	81,63
Transfusão incompatível	6	12,24
Falha da imunoglobulina	2	4,08
Durante a gestação	1	2,04
Total	49	100

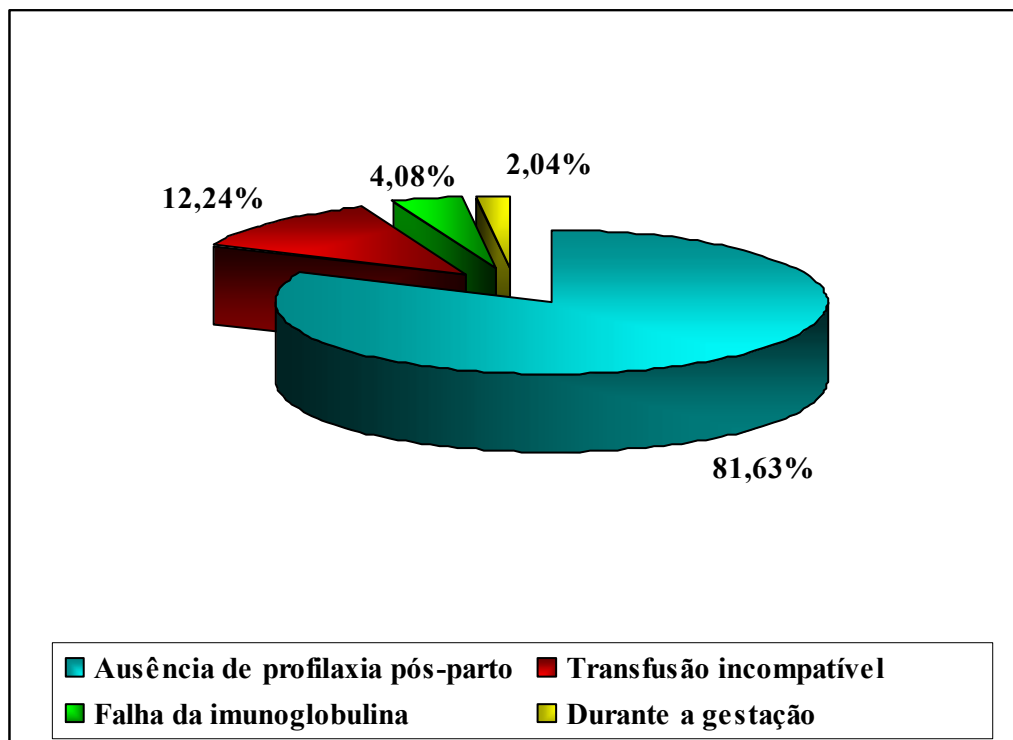


GRÁFICO 3 - Distribuição das pacientes quanto às causas de isoimunização materna.

TABELA 4

Distribuição das pacientes de acordo com o antígeno materno causador da sensibilização identificado no exame painel de hemácias

Tipo de anticorpo	Freqüência	Percentual
ANTID	33	67,35
ANTID-C	2	4,08
ANTID-c	3	6,12
ANTIC-Fya-M-S-Kell-Skb	1	2,04
ANTID-c-E	1	2,04
ANTID-C-FyA	1	2,04
ANTID-C-Le ^a e Kell	1	2,04
ANTID-Kell	1	2,04
ANTID e ANTIC	6	12,24
Total	49	100

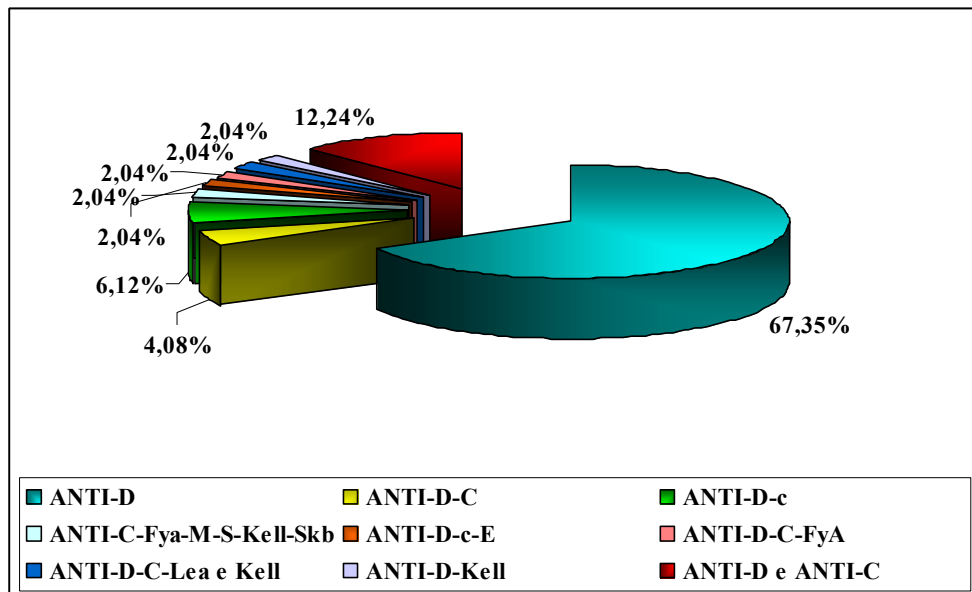
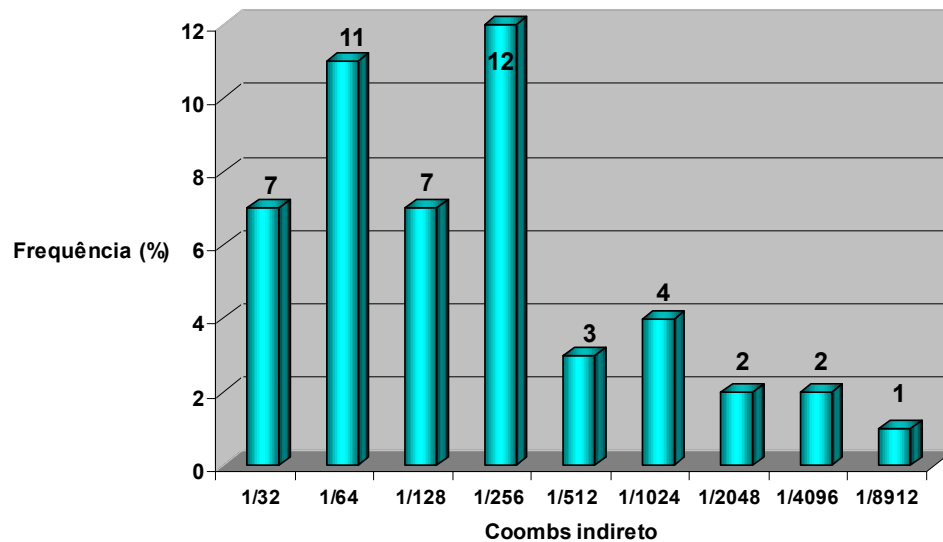


GRÁFICO 4 - Distribuição das pacientes de acordo com o antígeno materno causador da sensibilização identificado no exame painel de hemácias.

TABELA 5

Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a titulação do teste de coombs indireto, no momento da inclusão no estudo

Coombs indireto	Frequência	Percentual
1:32	7	14,29
1:64	11	22,45
1:128	7	14,29
1:256	12	24,49
1:512	3	6,12
1:1024	4	8,16
1:2048	2	4,08
1:4096	2	4,08
1:8912	1	2,04
Total	49	100



Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a titulação do teste de coombs indireto, no momento da inclusão no estudo

As TAB. 6 e 7 e os GRÁF. 6 e 7 descrevem a distribuição dos casos conforme a idade gestacional no momento da inclusão no estudo e a presença ou ausência de hidropisia. Foram considerados hidróticos os fetos que apresentavam comprometimento de pelo menos uma cavidade serosa conforme protocolo do CEMEFE.

TABELA 6

Distribuição das pacientes acompanhadas conforme a idade gestacional em semanas no momento da inclusão no estudo

Idade gestacional	Freqüência	Percentual
20 -24 semanas	2	4,08
25 – 29 semanas	29	59,18
30 – 34 semanas	18	36,73
Total	49	100

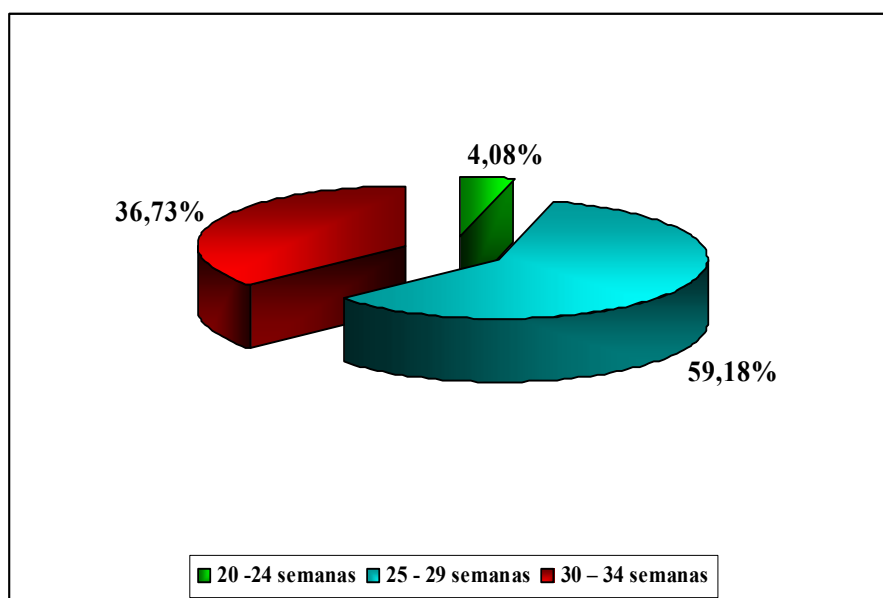


GRÁFICO 6 - Distribuição das pacientes acompanhados conforme a idade gestacional em semanas no momento da inclusão no estudo.

TABELA 7

Distribuição dos fetos acompanhados de acordo com a presença ou ausência de hidropisia no momento da inclusão no estudo

Hidropisia	Freqüência	Percentual
Ausente	59	74,70
Presente	20	25,30
Total	79	100

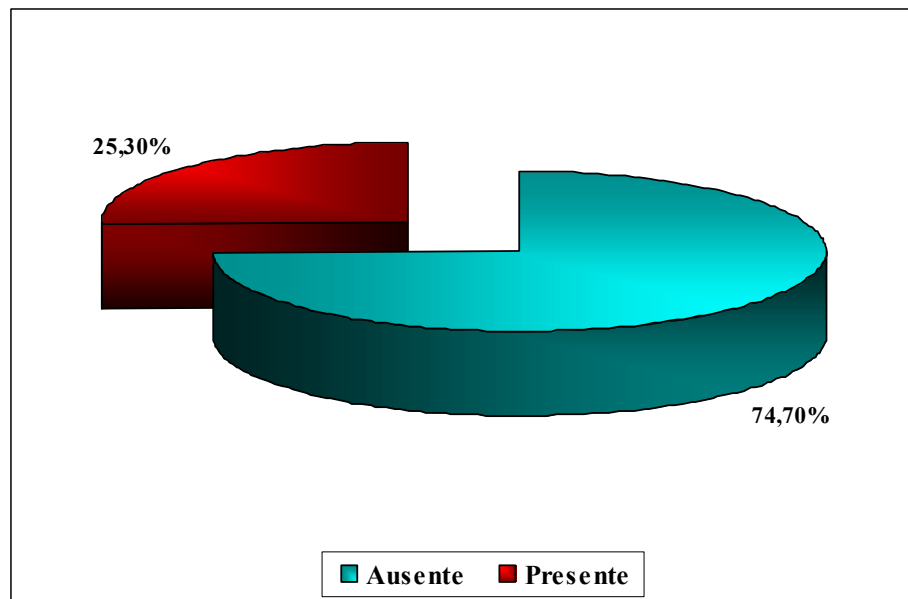


GRÁFICO 7 - Distribuição dos fetos acompanhados de acordo com a presença ou ausência de hidropisia no momento da inclusão no estudo.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Gestante isoimunizada, com feto em risco de anemia e indicação de cordocentese para determinação dos níveis de hemoglobina do sangue umbilical.
- Ausência de malformações fetais, de risco de parto prematuro e de infecção intra-uterina.

4.2.2 Critérios de exclusão

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

4.3 Métodos

As pacientes foram acompanhadas na rotina de assistência obstétrica do Hospital das Clínicas – UFMG durante o pré-natal (ANEXO B), que inclui pré-natal

especializado direcionado para o diagnóstico dos quadros de isoimunização, abrangendo os seguintes exames laboratoriais:

- teste de coombs indireto quantitativo;
- painel de hemácias;
- acompanhamento ultra-sonográfico;
- amniocentese e/ou cordocentese de acordo com o protocolo de acompanhamento de gestantes isoimunizadas no CEMEFE.

4.3.1 Ultra-sonografia

Todos os exames ultra-sonográficos foram realizados na Maternidade Otto Cirne do Hospital das Clínicas – UFMG, por um mesmo observador. O aparelho ultra-sonográfico utilizado foi o SONOACE 8800 (Medsom). A avaliação ultra-sonográfica foi realizada com o objetivo de determinar a idade gestacional, identificar os sinais de comprometimento fetal e avaliar a localização placentária.

4.3.2 Cordocentese

A cordocentese foi indicada com o objetivo de determinar a concentração de hemoglobina fetal no sangue do cordão umbilical nos seguintes casos:

As cordocenteses foram indicadas nas seguintes situações:

- estudo pela espectrofotometria do líquido amniótico indicando hemólise grave
- sinais ultra-sonográficos sugestivos de anemia grave (ascite, hidropisia)

- passado obstétrico desfavorável

A obtenção do sangue fetal (1,5 ml) foi realizada pela punção do cordão umbilical guiada por ultra-sonografia de acordo com a técnica descrita por Daffos *et al.* (1983). As pacientes foram orientadas a permanecer na posição de *semifowler*. Foram realizadas anti-sepsia e anestesia local com lidocaína sem vasoconstritor na área do abdome a ser puncionada. Essa área foi preferencialmente escolhida próxima da inserção do cordão umbilical junto à placenta. Nos casos em que esse local não pôde ser obtido, uma alça livre de cordão foi puncionada. A seguir, foi iniciada a punção da veia umbilical utilizando-se uma agulha BD de calibre 20 gauge. Finalmente, foi realizada a aspiração de 1,5 ml de sangue fetal em uma seringa de insulina previamente heparinizada com 0,1 ml de heparina sódica 5.000 UI/ml.

4.3.3 Dosagem da concentração de hemoglobina

Parte da amostra de sangue obtida foi colocada em uma microcuvita e analisada no Hemocue[®]. O sistema de Hemocue[®] é usado para dosagem da concentração de hemoglobina, utilizando-se um fotômetro. A dosagem da hemoglobina é realizada após sua conversão para azidameta hemoglobina. Para isso, os seguintes reagentes são adicionados nas paredes internas da microcuvita: desoxicolato de sódio (40%), nitrito de sódio (20%), azida de sódio (18%) e componentes não reativos (22%). Quando o sangue fetal é coletado, ele reage com os reagentes presentes na parede na microcuvita e a azidameta hemoglobina é formada. A seguir, o comprimento de

onda da azidameta hemoglobina é medido pelo fotômetro e a concentração de hemoglobina obtida.

4.3.4 Dosagem dos parâmetros gasométricos

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

4.3.5 Cálculo do déficit de hemoglobina

Os casos foram ordenados conforme o déficit (delta) da concentração de hemoglobina em comparação com a curva de normalidade, de acordo com a idade gestacional proposta por Nicolaidis *et al.* (1988a). Inicialmente, a hemoglobina esperada para cada semana de gestação foi calculada de acordo a partir da fórmula:

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

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

O grau de anemia foi baseado no cálculo do déficit de hemoglobina e classificado como se segue:

- Déficit de hemoglobina inferior ou igual a 2: fetos não anêmicos.
- Déficit de hemoglobina superior a 2 e inferior ou igual a 5: anemia leve.
- Déficit de hemoglobina superior a 5 e inferior ou igual a 7: anemia moderada.
- Déficit de hemoglobina superior a 7: anemia grave.

4.4 Análise estatística

Foi realizado um estudo transversal comparando o déficit (delta) da concentração de hemoglobina do sangue do cordão umbilical de fetos de gestantes isoimunizadas com os parâmetros gasométricos. A relação entre a concentração de hemoglobina e os parâmetros gasométricos foi avaliada por regressão dos mínimos quadrados e análise de variância. Os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de erro menor que 5% ($p < 0,05$). A segunda análise consistiu na comparação das variáveis quanto ao grau de anemia. Esta foi realizada por meio da ANOVA, utilizando-se o teste de Tukey para as comparações múltiplas.

O cálculo do tamanho da amostra para avaliar a correlação entre déficit de hemoglobina e os parâmetros gasométricos foi feito utilizando-se nível de significância de 0,05 e poder de 0,80. Considerou-se um coeficiente de correlação de 0,320. O número mínimo necessário de casos ao estudo foi de 75 (BROWNER *et al.* 2001). Como o número de casos foi de 79 (quatro acima do mínimo necessário), optou-se por incluir todas as pacientes no estudo.

4.5 Considerações éticas

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

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

5 RESULTADOS

5.1 Grupo de estudo

Entre junho de 1999 e junho de 2006, foram acompanhadas no CEMEFE 49 gestantes isoimunizadas submetidas a 79 cordocenteses para determinação dos valores de hemoglobina fetal e dos parâmetros gasométricos.

Os 79 fetos acompanhados foram ordenados conforme o déficit da concentração de hemoglobina, pH, pO_2 , pCO_2 , excesso de base e bicarbonato (GRÁF. 7-12). A média e o desvio-padrão para cada variável estão descritos na TAB. 8.

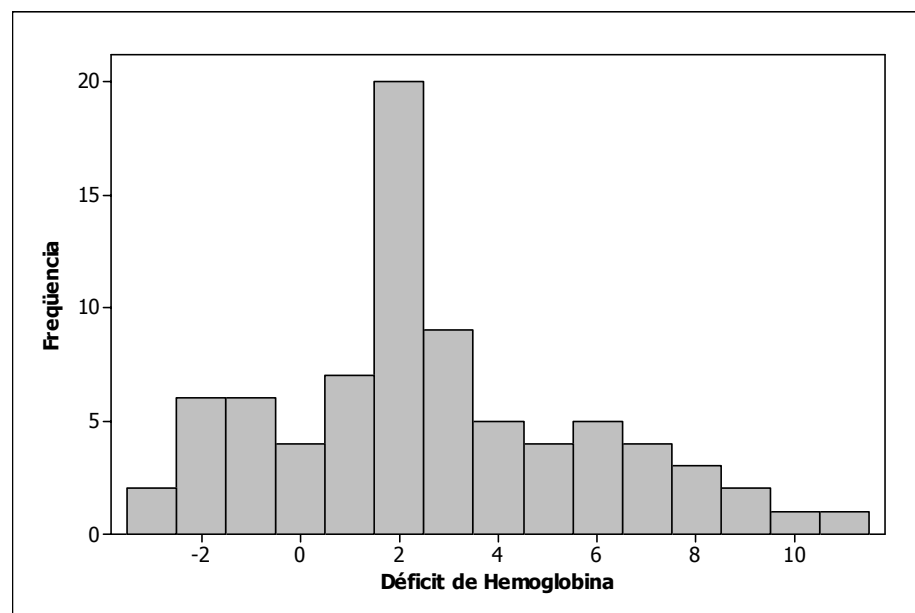


GRÁFICO 8 – Distribuição dos casos de acordo com o déficit de hemoglobina.

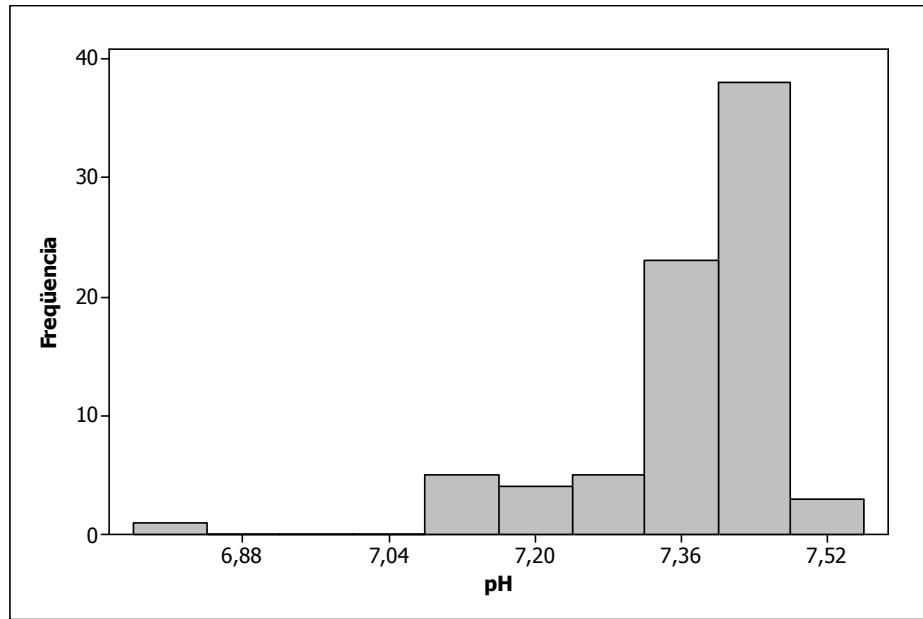


GRÁFICO 9 – Distribuição dos casos de acordo com o pH.

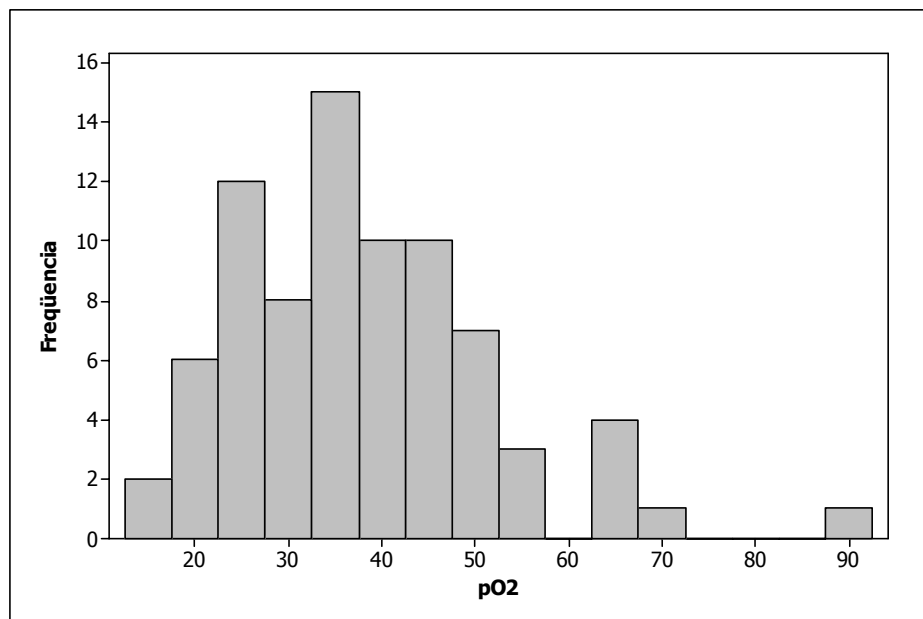


GRÁFICO 10 – Distribuição dos casos de acordo com a pO₂.

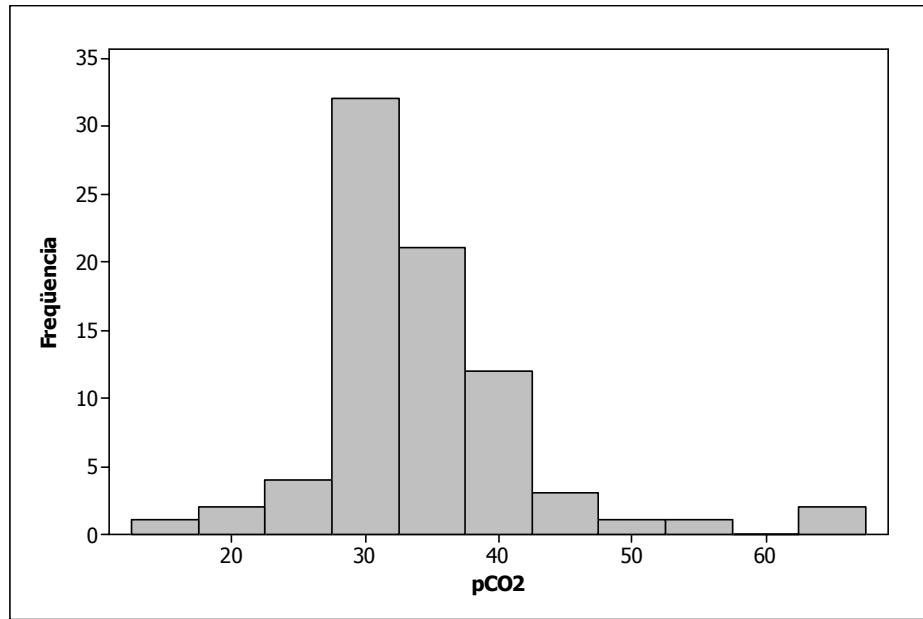


GRÁFICO 11 – Distribuição dos casos de acordo com a $p\text{CO}_2$.

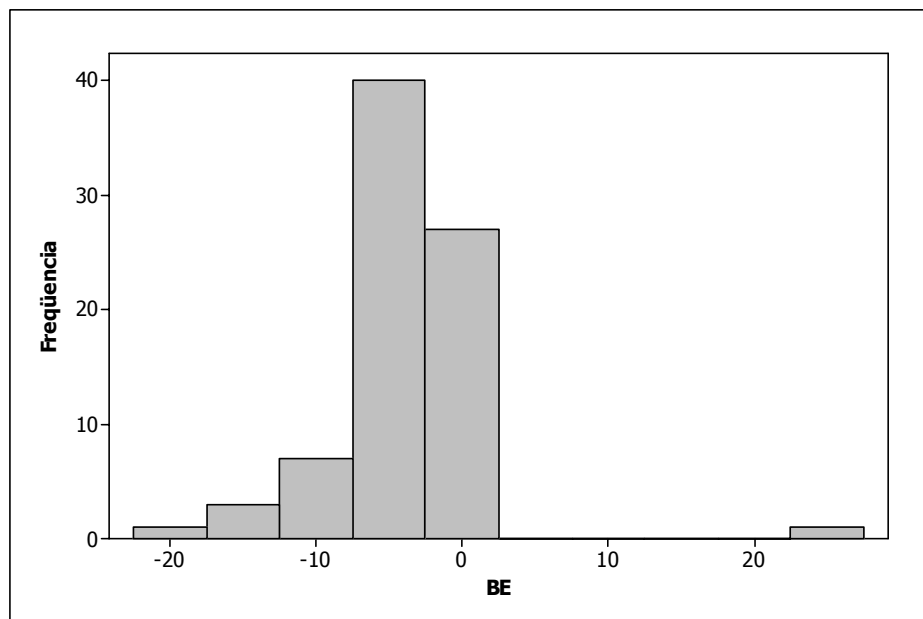


GRÁFICO 12 – Distribuição dos casos de acordo com o excesso de base (BE).

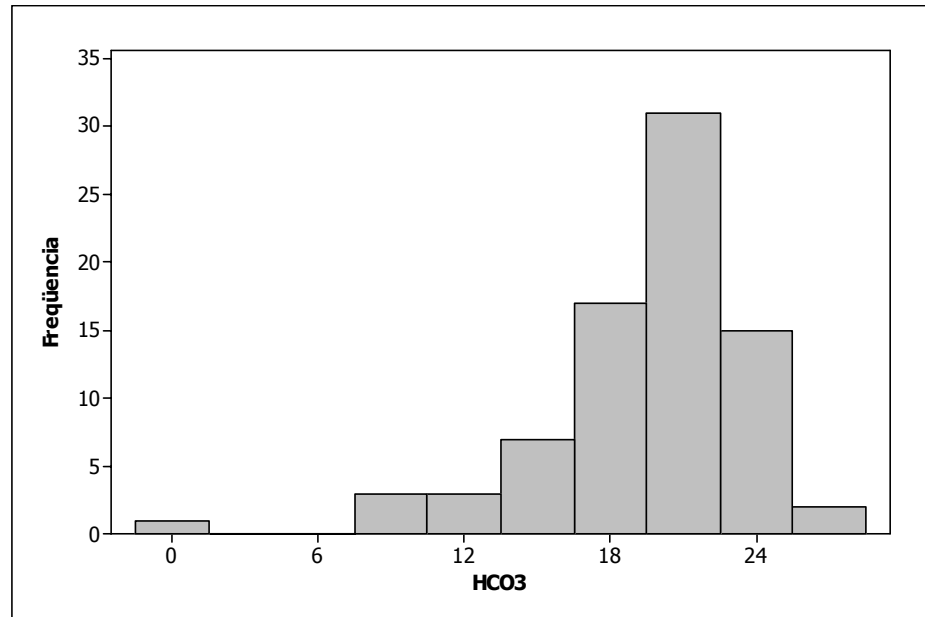


GRÁFICO 13 – Distribuição dos casos de acordo com o HCO₃.

TABELA 8

Média e desvio-padrão (DP) das variáveis estudadas

	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
Déficit	2,65	3,12	-2,67	2,23	10,92
pH	7,37	0,11	6,80	7,40	7,54
pO ₂	38,17	13,83	17,00	35,80	92,00
pCO ₂	34,26	8,00	15,80	33,00	65,70
BE	-3,95	5,25	-19,70	-3,70	23,90
HCO ₃	19,54	4,30	0,50	20,30	26,40

5.2 Correlação entre o déficit de hemoglobina e os parâmetros gasométricos

Foram calculadas as correlações entre cada parâmetro gasométrico, ou seja, entre o pH, pO_2 , pCO_2 , BE e HCO_3 , respectivamente, e o déficit de hemoglobina nas 79 amostras de sangue fetal obtidas por cordocentese. Não houve correlação estatisticamente significativa entre eles. Os resultados estão apresentados na seqüência de GRÁF. 14-18.

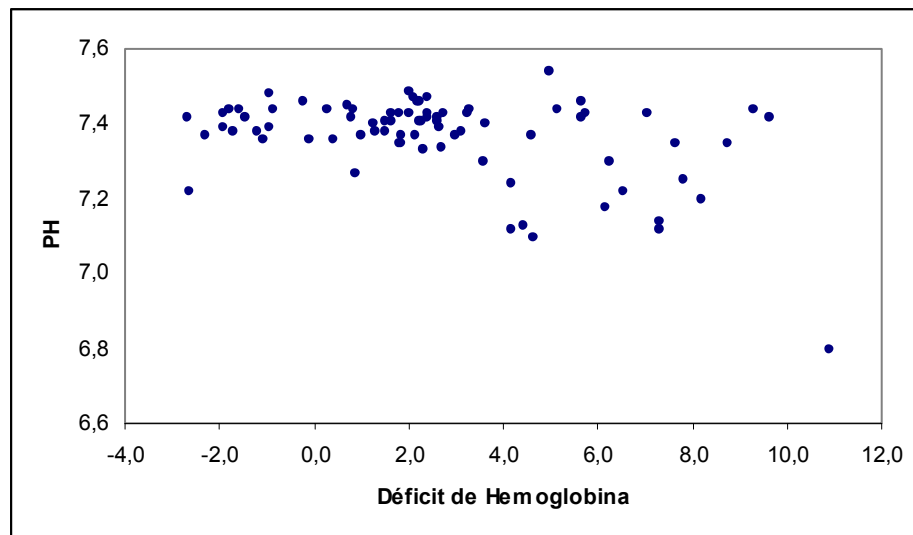


GRÁFICO 14 - Correlação entre o déficit de hemoglobina e os valores de pH no sangue fetal (correlação de Pearson: -0,149 Valor-p: 0,193).

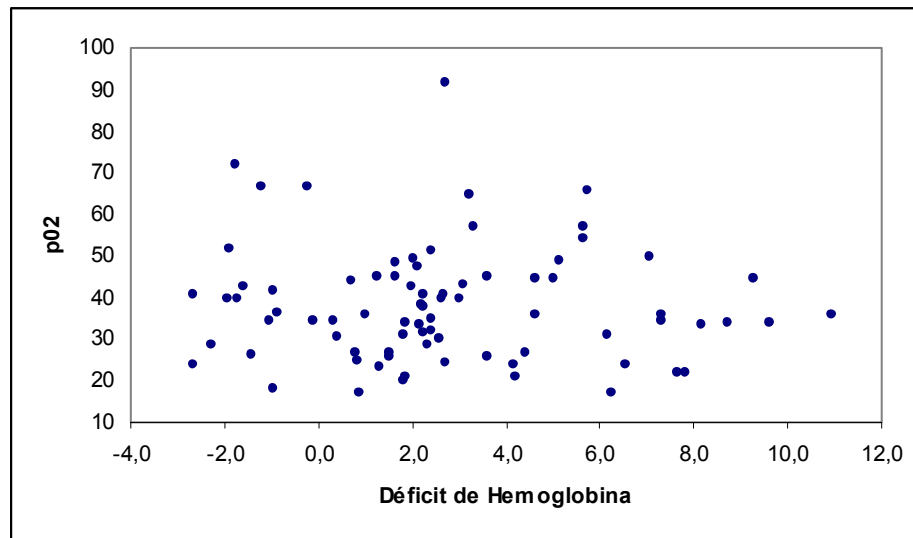


GRÁFICO 15 - Correlação entre o déficit de hemoglobina e a pO_2 no sangue fetal
(correlação de Pearson: -0,056 Valor-p: 0,624).

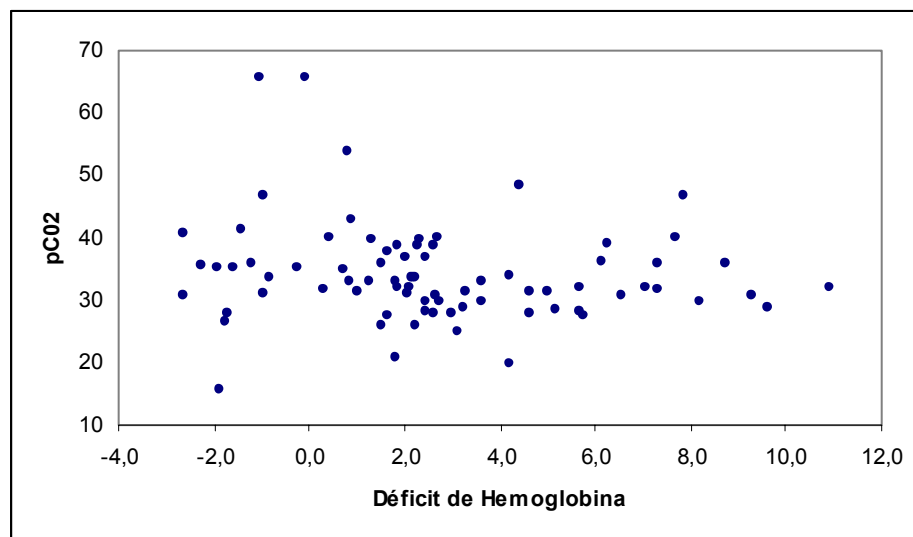


GRÁFICO 16 - Correlação entre o déficit de hemoglobina e a pCO_2 no sangue fetal
(correlação de Pearson: -0,149 Valor-p: 0,193).

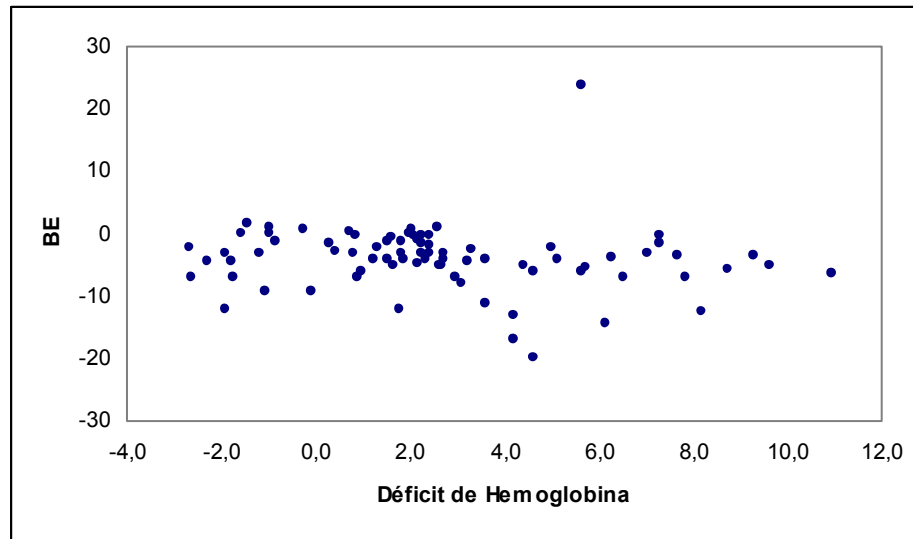


GRÁFICO 17 - Correlação entre o déficit de hemoglobina e o excesso de base no sangue fetal (correlação de Pearson: -0,113 Valor-p: 0,326).

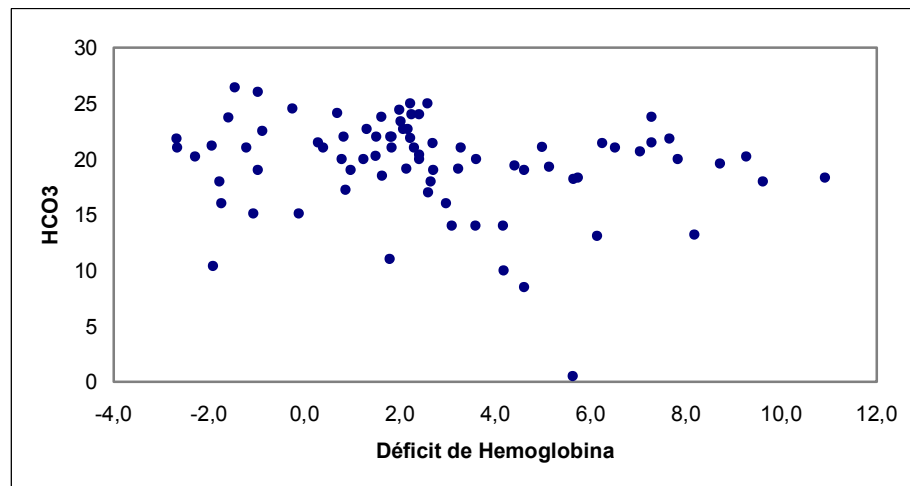


GRÁFICO 18 - Correlação entre o déficit de hemoglobina e o bicarbonato no sangue fetal (correlação de Pearson: -0,198 Valor-p: 0,083).

5.3 Classificação dos casos conforme o grau de anemia

Uma segunda análise foi realizada dividindo-se os casos de acordo com a classificação de anemia baseada no cálculo proposto por Nicolaides *et al.* (1988c). A distribuição dos casos conforme o grau de anemia está demonstrada na TAB. 9 e GRÁF. 19.

TABELA 9

Caracterização dos casos segundo o grau de anemia

Grau de anemia	Freqüência	%
Ausente	34	43,04
Leve	28	35,44
Moderada	7	8,86
Grave	10	12,66
Total	79	100

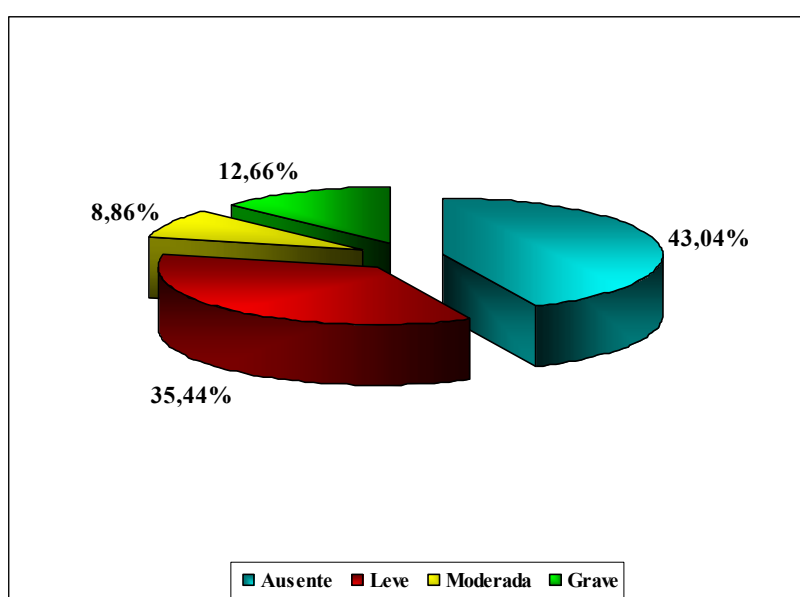


GRÁFICO 19 – Distribuição dos casos conforme o grau de anemia.

5.4 Correlação entre o grau de anemia e os parâmetros gasométricos no sangue fetal

Foram calculadas as correlações entre o grau de anemia fetal de acordo com a classificação citada e cada parâmetro gasométrico: pH, pO₂, pCO₂, BE e HCO₃.

Em relação ao pH, fetos com anemia grave apresentaram-no significativamente menor quando comparados aos com anemia ausente ou leve ($p=0,003$). Os resultados estão apresentados na TAB. 10 e GRÁF. 20.

TABELA 10

Correlação entre o grau de anemia e os valores de pH no sangue fetal

Grau de anemia	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Ausente	7,40	0,05	7,41	7,22	7,48
Leve	7,38	0,11	7,41	7,10	7,54
Moderada	7,35	0,12	7,42	7,18	7,46
Grave	7,25	0,20	7,30	6,80	7,44

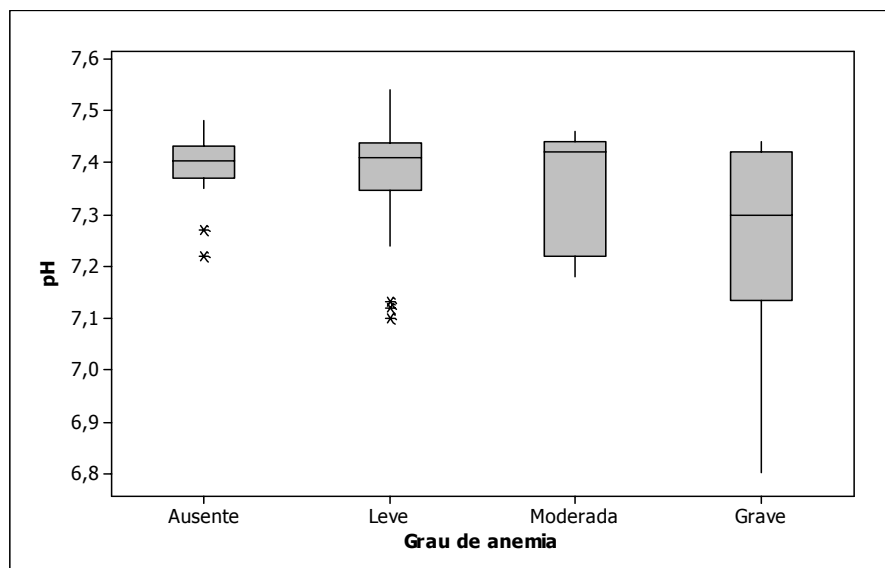


GRÁFICO 20 - Correlação entre o grau de anemia e os valores de pH no sangue fetal.

Não houve diferença entre os graus de anemia e os seguintes parâmetros gasométricos: pO_2 ($p=0,485$), pCO_2 ($p=0,193$), BE ($p=0,570$) e HCO_3 ($p=0,093$). Os resultados estão apresentados nas TAB. 11-14 e GRÁF. 21-24.

TABELA 11

Correlação entre o grau de anemia e a pO_2 no sangue fetal

Grau de anemia	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Ausente	36,62	13,59	35,00	17,00	72,00
Leve	40,32	14,45	39,00	21,00	92,00
Moderada	42,57	18,54	49,00	17,00	66,00
Grave	34,70	8,62	34,00	22,00	50,00

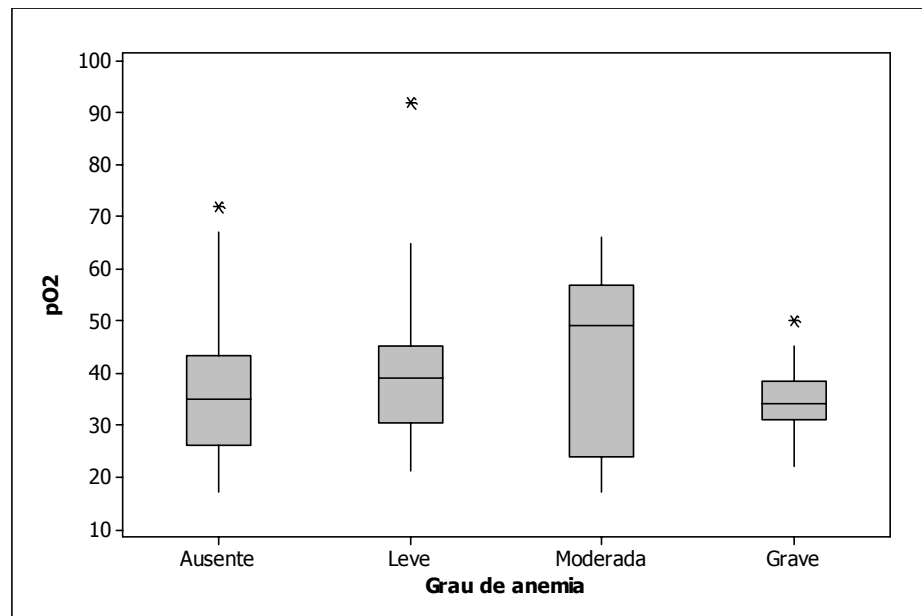
GRÁFICO 21 - Correlação entre o grau de anemia e a pO_2 no sangue fetal.

TABELA 12

Correlação entre o grau de anemia e a $p\text{CO}_2$ no sangue fetal

Grau de anemia	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Ausente	36,35	10,22	35,45	15,80	65,70
Leve	32,25	5,62	31,50	20,00	48,40
Moderada	31,87	4,37	31,00	27,60	39,10
Grave	34,49	5,52	32,10	29,00	47,00

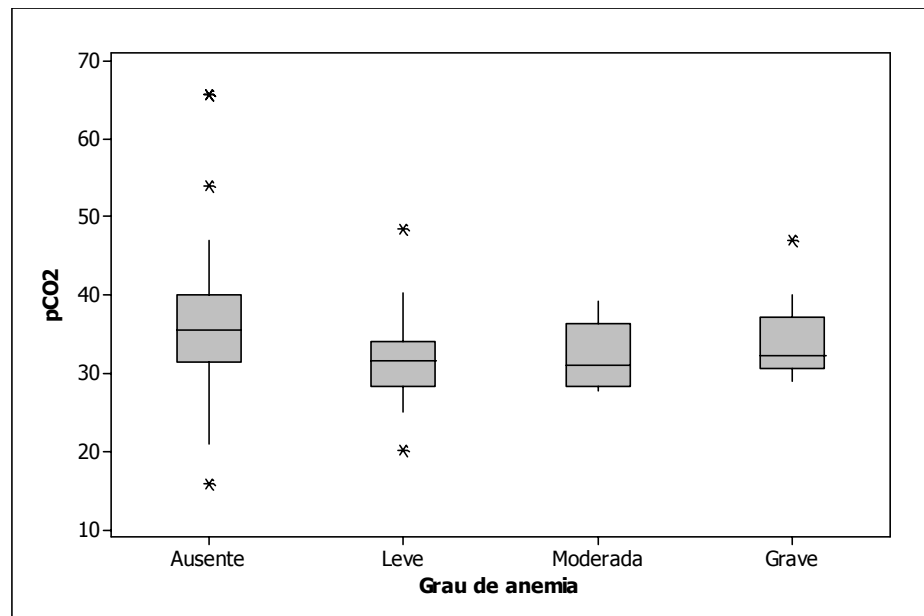
GRÁFICO 22 - Correlação entre o grau de anemia e a $p\text{CO}_2$ no sangue fetal.

TABELA 13

Correlação entre o grau de anemia e o excesso de base no sangue fetal

Grau de anemia	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Ausente	-3,35	3,60	-3,00	-12,00	1,80
Leve	-4,77	5,04	-3,95	-19,70	1,00
Moderada	-2,33	12,12	-5,20	-14,40	23,90
Grave	-4,79	3,37	-4,25	-12,30	-0,30

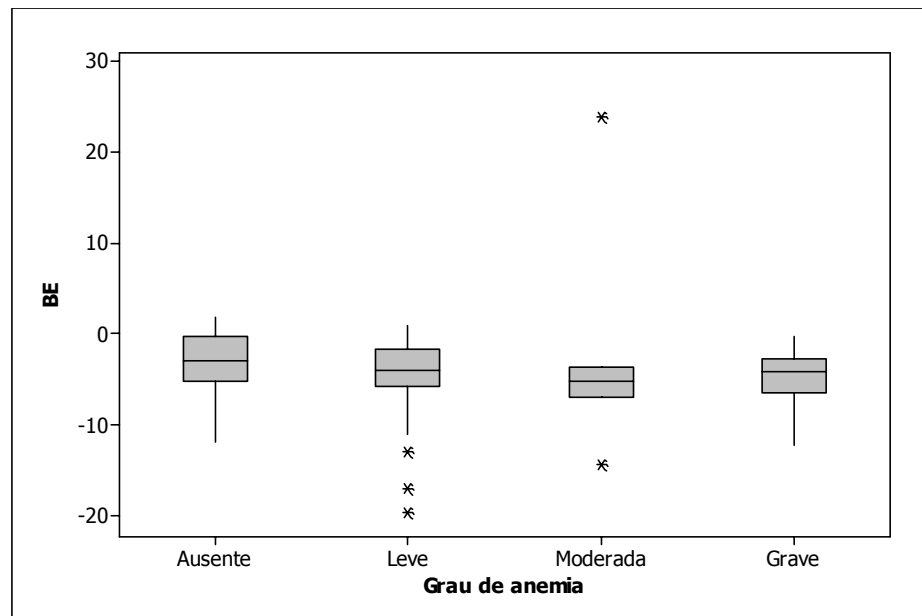


GRÁFICO 23 - Correlação entre o grau de anemia e o excesso de base (BE) no sangue fetal.

TABELA 14

Correlação entre o grau de anemia e o bicarbonato no sangue fetal

Grau de anemia	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Ausente	20,42	3,69	21,00	10,40	26,40
Leve	19,31	4,20	20,00	8,50	25,00
Moderada	15,97	7,35	18,30	0,50	21,40
Grave	19,71	2,85	20,10	13,20	23,80

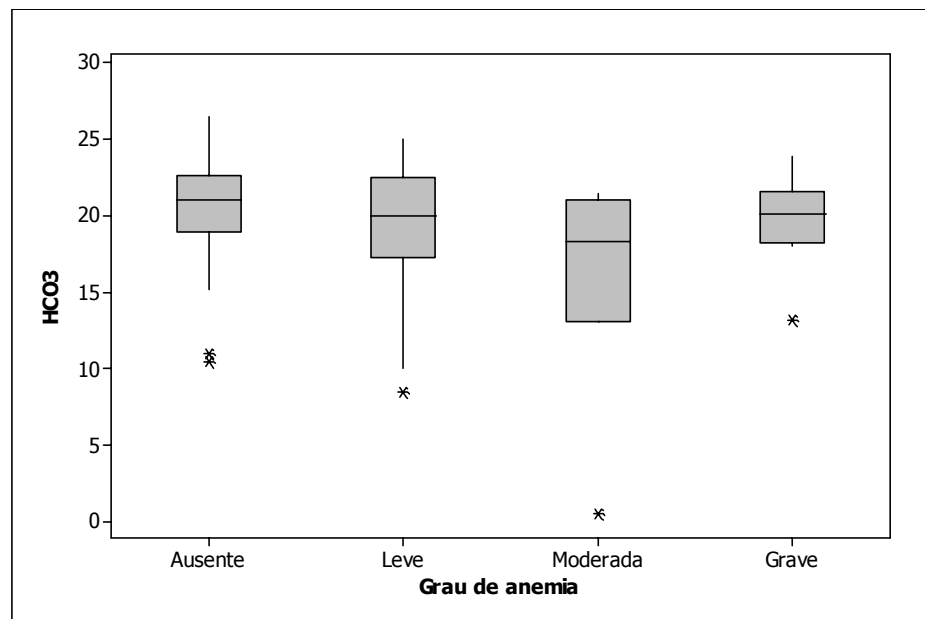


GRÁFICO 24 - Correlação entre o grau de anemia e o bicarbonato (HCO₃) no sangue fetal.

6 COMENTÁRIOS

O estudo da doença hemolítica perinatal tem despertado grande interesse nos últimos anos devido principalmente à sua elevada morbimortalidade (MATIJEVIC *et al.*, 2005). Apesar de ser uma doença passível de prevenção, as medidas profiláticas implantadas não estão sendo adotadas adequadamente em nossa prática clínica, gerando altos gastos com assistência especializada, além de custos social e humano. Em sua forma grave, tem como terapêutica a transfusão intra-uterina, procedimento de risco elevado que visa à correção da anemia, normalização das condições hemodinâmicas do feto e melhora da sobrevida perinatal.

O reconhecimento clínico do feto acometido pela isoimunização materna e o seu grau de acometimento são requisitos fundamentais na abordagem da doença hemolítica. Os procedimentos invasivos intra-uterinos têm sido realizados desde o início da década de 60 para o diagnóstico da anemia fetal. Inicialmente, a amniocentese foi descrita como método propedêutico para a coleta e estudo do líquido amniótico e correlação indireta com o grau de anemia a partir da utilização da curva de Liley (LILEY, 1961).

Em 1983, a cordocentese surgiu como método diagnóstico para avaliação direta dos níveis de hemoglobina e como opção terapêutica por meio da realização de transfusão intra-uterina (DAFFOS *et al.*, 1983). Entretanto, os procedimentos invasivos apresentam risco de complicações maternas (rotura prematura de membranas, hemorragia, parto prematuro, infecção intra-uterina) e fetais (bradicardia, infecção, hipotensão fetal e morte), destacando-se, ainda, o aumento significativo da sensibilização materna (KUMAR; REGAN, 2005). A busca por métodos de diagnóstico não invasivos, portanto, vem se tornando imperativa.

Desde então, os avanços no estudo da doença hemolítica perinatal estão focados no conhecimento adequado da resposta fetal à hipóxia decorrente da anemia hemolítica. Os estudos de fisiopatologia permitem reconhecer a evolução e a progressividade da doença no feto e com isso utilizar de maneira mais racional os procedimentos invasivos. Além disso, a compreensão do feto de forma mais aprofundada e global permitirá melhor compreender a doença hemolítica perinatal e suas repercussões em curto e em longo prazo.

Nos casos da anemia fetal decorrente da doença hemolítica perinatal, ocorre um quadro de hipoxemia que tende a evoluir com o desequilíbrio no sistema ácido-básico. A gasometria é o principal método para aferir a estabilidade do sistema ácido-básico. O valor do pH é o parâmetro fundamental para o diagnóstico dos quadros de acidemia fetal (NOMURA *et al.*, 2003). A realização da cordocentese para determinação dos valores de hemoglobina fetal permite a avaliação direta dos parâmetros gasométricos e da resposta fetal à hipóxia.

A importância de se correlacionar o grau de anemia com os parâmetros gasométricos baseia-se no fato de que fetos anêmicos podem desenvolver metabolismo anaeróbico em decorrência dos baixos teores de oxigênio e se tornarem acidêmicos. A acidemia ocorre como resultado da hipóxia tecidual e já está bem estabelecido que as conseqüências desse processo variam de acordo com a velocidade de instalação (ROSS; GALA, 2002). O feto está adaptado para sobreviver curtos períodos sob hipóxia grave, apresentando mecanismos de compensação capazes de mantê-lo bem oxigenado, como, por exemplo, durante o trabalho de parto. Entretanto, fetos expostos a longos períodos de hipóxia crônica exibem risco mais elevado de

morbidades de longo prazo, entre elas comprometimento neurológico futuro (BOBROW; SOOTHILL, 2006).

Os fetos de mães isoimunizadas apresentam quadro de anemia grave e prolongada, que varia de acordo com o ritmo de evolução da doença. O impacto da anemia e, conseqüentemente, da hipóxia crônica sobre o processo de mielinização encefálica desses fetos permanece desconhecido. Atualmente, ainda não é bem conhecido o nível da anemia que se relaciona com a ocorrência da acidemia no feto humano. O cérebro fetal desenvolve-se rapidamente a partir da 28^a semana de gestação, período em que o processo de mielinização se acelera, sendo extremamente vulnerável a quadros de hipóxia. Fetos com acidemia acentuada, caracterizada por níveis de pH abaixo de 7,0, apresentam alto risco de dano neuronal. Daí a importância de se identificar o momento em que os fetos com anemia irão atingir níveis acentuados de acidemia a fim de se prevenir que ocorra lesão encefálica (ACOG, 2006; GRAB *et al.*, 1999; SOOTHILL *et al.*, 1992; VITORELLO *et al.*, 1998).

São poucos os estudos disponíveis até o momento descrevendo o comportamento da gasometria fetal diante do agravamento do processo anêmico. Tornou-se necessária a realização de um estudo que procurasse estabelecer a relação entre os diversos níveis de anemia fetal com o perfil gasométrico. A tentativa de se estabelecer um ponto de corte em que o grau de anemia evolui com acidemia grave é fundamental, a fim de que os fetos anêmicos possam ser adequadamente tratados antes da instalação dos danos neurológicos. O presente estudo está incluído na Linha de Pesquisa do Centro de Medicina Fetal “Isoimunização Materna pelo fator Rh”, implantada há aproximadamente 15 anos. Recentemente, as pesquisas

desenvolvidas têm como objetivo o melhor conhecimento da fisiopatologia da anemia fetal e suas repercussões em longo prazo.

O Centro de Medicina Fetal do Hospital das Clínicas é referência no acompanhamento às gestações complicadas pelos quadros de isoimunização. São acompanhadas em torno de 40 gestantes isoimunizadas a cada ano. Aproximadamente 60% delas são encaminhadas para tratamento intra-uterino, resultando os 79 casos incluídos na presente casuística. Sabendo que fetos submetidos à transfusão intra-uterina podem apresentar alterações do equilíbrio ácido-básico, esta investigação limitou-se a avaliar fetos ainda não transfundidos.

O modelo utilizado na realização do estudo ocorreu paralelamente à rotina de acompanhamento às gestantes isoimunizadas do Hospital das Clínicas – UFMG. Todas as variáveis avaliadas originaram de procedimentos previamente indicados, independentemente da realização do estudo. O volume de sangue obtido por cordocentese não foi alterado em decorrência da pesquisa, não acarretando riscos adicionais à gestação. A cordocentese foi efetuada pela mesma equipe de examinadores e os exames laboratoriais no Laboratório de Medicina Fetal, empregando-se rigorosamente as técnicas descritas previamente. As questões éticas apresentam valor inquestionável nessa linha de pesquisa, já que os estudos envolvem fetos humanos. Todas as gestantes informadas e questionadas sobre a participação no estudo aceitaram a proposta e assinaram o termo de consentimento pós-informado.

Diversos aspectos epidemiológicos da doença hemolítica perinatal foram confirmados no decorrer do estudo. Avaliando-se o grau de paridade das pacientes, observou-se que aproximadamente 77% eram multigestas, reforçando-se a necessidade da exposição repetida ao antígeno para que a doença se desenvolvesse.

De acordo com as causas da isoimunização materna, verificou-se que a principal causa de sensibilização foi a ausência da administração de imunoglobulina no pós-parto, presente em 81,6% das gestantes. Apenas em uma pequena parcela das gestantes a sensibilização ocorreu em decorrência de transfusões sanguíneas incompatíveis, falha da imunoglobulina ou sensibilização materna durante a gravidez. Esses dados induzem a repensar a importância do papel do obstetra na prevenção dos quadros de isoimunização materna.

Em relação à distribuição dos casos acompanhados conforme o antígeno materno causador da sensibilização materna, identificado no exame painel de hemácias, pôde-se perceber que 67,3% das pacientes apresentaram o antígeno D isolado como fator desencadeador da resposta imune. Quase 30% foram sensibilizadas por mais de um antígeno, evidenciando-se a importância do diagnóstico e classificação adequada da anemia, já que os antígenos atípicos podem se associar à doença hemolítica com gravidade variável. Além disso, a sensibilização materna por mais de um antígeno cursa com hemólise fetal acentuada, exceto nos quadros de incompatibilidade simultânea entre os sistemas Rh e ABO (CABRAL *et al.*, 2005). Antígenos como Kell e E, presentes em quatro casos, apresentam alta associação com os quadros hemolíticos, com poder comparável ao do antígeno D. Já o antígeno FyA, presente em dois casos, demonstra associação incomum com a doença

hemolítica. Finalmente, o antígeno Le^a, descrito em apenas um caso, não se associa aos quadros de hemólise (MANNING, 2000).

No presente estudo, os parâmetros gasométricos foram comparados com o déficit de hemoglobina, que representa a diferença entre a hemoglobina encontrada no momento da cordocentese e os níveis esperados para determinada idade gestacional em semanas. Como já descrito, a magnitude na queda de hemoglobina parece ser mais importante do que a diminuição isolada nos valores absolutos (NICOLAIDES *et al.*, 1988a). Com a utilização do déficit nesta metodologia, levou-se em consideração que a concentração de hemoglobina apresenta aumento linear durante a gestação (BOULOT *et al.*, 1993) e que uma medida isolada deve ser ajustada de acordo com a idade gestacional, utilizando-se uma curva de normalidade para comparação.

Silva (2004) estudou a correlação do nível de hemoglobina no sangue fetal com os valores gasométricos e concluiu que a queda na concentração da hemoglobina apresenta correlação com a redução do pH. Entretanto, os níveis de hemoglobina não foram estudados por faixas distintas de idade gestacional, desconsiderando-se o aumento linear na concentração de hemoglobina que ocorre durante a gestação.

A análise dos resultados apresentou aspectos interessantes. Inicialmente, não houve correlação entre os parâmetros gasométricos e o déficit de hemoglobina quando avaliado o grupo total de 79 fetos. Uma das possíveis explicações para esse achado é o fato de que a maior parte desta casuística foi constituída por fetos não anêmicos (43%) ou com anemia leve (35,4%). Apenas uma pequena proporção foi classificada como anemia moderada (8,9%) ou grave (12,7%). Não é de se esperar que fetos não

anêmicos desenvolvam alterações do equilíbrio ácido-básico. Já em relação aos fetos anêmicos, a velocidade de instalação da anemia influenciará no desenvolvimento de desequilíbrios no sistema ácido-básico.

Geralmente, o processo ocorre lentamente, sendo o feto capaz de utilizar mecanismos compensatórios para se adaptar ao quadro de hemólise. Sendo assim, aqueles com anemia leve ainda não apresentariam alterações no equilíbrio ácido-básico. Com a progressão da doença, pode haver o esgotamento desses mecanismos compensatórios, resultando em uma desordem do metabolismo ácido-básico fetal, que será refletida em acidose identificada em fetos com anemia moderada ou grave. Como apenas uma pequena proporção de fetos com anemia moderada ou grave foi incluída nesta casuística, pode ser possível que o número de casos não tenha sido suficiente para se obter uma correlação entre os parâmetros gasométricos e o déficit de hemoglobina. Ao avaliar a média e o DP das variáveis gasométricas estudadas, pode-se perceber que os valores se encontram dentro da faixa de normalidade para a gestação, o que era de se esperar diante da grande população de fetos não anêmicos ou com anemia leve incluídos no estudo.

Na segunda parte da análise, buscou-se estabelecer a correlação entre os parâmetros gasométricos e a gravidade da anemia fetal. Em 1988, Nicolaidis *et al.* (1988a) elaboraram uma curva de normalidade para a concentração de hemoglobina fetal de acordo com a idade gestacional. Além disso, estudaram fetos acometidos pela doença hemolítica e propuseram que a gravidade da doença seria classificada e tratada de acordo com o déficit de hemoglobina em relação à curva de normalidade. A classificação desses autores divide os fetos em três zonas de gravidade, com

intervalos amplos. Fetos com déficit inferior a dois seriam aqueles com anemia leve e estabilidade hemodinâmica; com déficit entre dois e sete seriam fetos com anemia moderada, sendo necessária a realização de cordocentese para avaliação da necessidade de transfusão intra-uterina; e fetos com déficits acima de sete apresentariam anemia grave, esgotamento da reserva cardíaca e o surgimento de hidropisia fetal, sendo indicada transfusão sanguínea. Os autores também afirmam que o déficit de 1 g/dl equivaleria a um DP da média.

O presente estudo seguiu a tendência da literatura de modificar as zonas de classificação da gravidade da doença. Um déficit de hemoglobina de até dois foi considerado ausência de anemia, já que esses valores se encontram apenas dois desvios-padrão abaixo da média, podendo ser considerados normais. A anemia leve foi classificada como déficit entre dois e cinco; a anemia moderada como déficit entre cinco e sete; e anemia grave como déficit superior a sete. Não houve mudança na classificação da anemia grave em relação à classificação inicial descrita por Nicolaidis *et al.* O ponto de corte mais importante é o déficit acima de sete, ou seja, a classificação da anemia grave. É nesse momento que as condições metabólicas fetais se agravam, com o surgimento da hidropsia; e esse ponto de corte foi comum às duas classificações. A instituição da terapêutica nesses fetos é mandatória, porém muitos deles podem apresentar um grau de acometimento acentuado e irreversível.

Um achado interessante se deve ao fato de que fetos classificados com anemia leve e moderada no presente estudo não apresentaram alterações no equilíbrio ácido-básico fetal. Todos mantiveram os níveis de pH acima de 7,35, teoricamente seguros para o desenvolvimento neurológico fetal. Essa situação apresenta resultado prático

de imediato, ou seja, os fetos com anemia leve e moderada, representados por um déficit de hemoglobina de até sete, não estão associados à acidemia.

Já nos fetos com anemia grave, ficou evidente a correlação estatisticamente significativa entre diminuição do pH e anemia grave, confirmando-se a acidose fetal. Na presença de anemia grave, a queda dos níveis de hemoglobina cursa com aumento nos íons de hidrogênio, provocando a acidemia fetal (BERG; MOCZKO; STRYER, 2002). Fetos com anemia grave apresentaram níveis médios de pH de 7,20, refletindo o estado de acidemia a que estavam sendo submetidos. Aqueles com anemia grave estão em uma zona de pH limítrofe, já que é desconhecido o valor exato do pH que pode acarretar o comprometimento neurológico fetal (VICTORY *et al.*, 2004; WILDSCHUT *et al.*, 2005).

Em relação às curvas de normalidade para a gasometria do sangue de cordão umbilical, adotaram-se as descritas por Riley e Johnson (1993), por se tratar do estudo com o maior número de fetos incluídos. Os autores avaliaram os parâmetros gasométricos do sangue de cordão umbilical em 3.522 fetos e, além de descreverem as curvas de normalidade para a gasometria fetal, definiram o conceito de acidemia como valores de pH inferiores a 7,20. Soothill *et al.* (1986) avaliaram o comportamento da gasometria fetal em 43 fetos durante o segundo trimestre de gestação e concluíram que as variações nos valores de normalidade são mínimas no decorrer da gestação. No presente estudo, optou-se por não ajustar os parâmetros gasométricos de acordo com a idade gestacional, conforme descrito por Soothill *et al.* (1986).

Nomura *et al.* (2003) descreveram as alterações gasométricas e do equilíbrio ácido-básico antes e após transfusões sanguíneas intra-uterinas em gestações complicadas com isoimunização pelo fator Rh. Os autores concluíram que a transfusão intra-uterina está associada à queda nos valores de pH do sangue da veia umbilical, demonstrando haver acidemia relativa após o procedimento. Esses resultados corroboram a importância do diagnóstico e tratamento precoce dos fetos acometidos pela doença hemolítica perinatal. Este estudo demonstrou que a própria terapêutica instituída pode contribuir para a piora transitória do quadro de acidemia, agravando o risco de dano neurológico ao recém-nascido em longo prazo. Resta questionar se o momento da indicação da transfusão deve ser em fetos com anemia grave ou, ao contrário, em fetos ainda estáveis, com anemia moderada ou em progressão. Acredita-se que a indicação adequada do procedimento deva ocorrer em fetos sem alterações do equilíbrio ácido-básico, evitando, assim, a piora metabólica. Mas, certamente, a realização da transfusão em fetos com anemia grave parece ser medida terapêutica imprescindível para diminuir-se a mortalidade perinatal.

Em relação aos parâmetros gasométricos, o pH parece ser o mais sensível à hipóxia tecidual promovida pela queda acentuada da hemoglobina. Ao estudarem-se a $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, BE e HCO_3 , não se verificou correlação entre o agravamento do processo anêmico fetal decorrente da isoimunização e esses parâmetros. O feto anêmico utiliza diversos mecanismos compensatórios a fim de manter o equilíbrio ácido-básico. É possível que os marcadores gasométricos estudados, exceto o pH, estejam refletindo apenas um estado de compensação do metabolismo fetal frente à instalação da anemia. O pH parece atuar como resultado final **desses** (SCHNEIDER, 2006), que não necessariamente dependem apenas dos gasométricos estudados. O

conhecimento do estado metabólico fetal ainda é incipiente e é possível que inúmeras variáveis metabólicas ainda desconhecidas possam influenciar no pH.

Este estudo representa um pequeno passo rumo ao entendimento da fisiopatologia da anemia fetal pela isoimunização, enfocando os mecanismos ácido-básicos. Em 2004, Silva sugeriu que fossem desenvolvidos estudos por faixas distintas de idade gestacional, definindo valores diferentes de tolerância à queda de hemoglobina no feto em diferentes idades. Registra-se a satisfação por ter esta investigação respondido a tal questionamento, mas, ao final, propostas de complementação à presente pesquisa tornaram-se evidentes. Entre elas, a avaliação dos parâmetros gasométricos e do grau de anemia em amostras com maior número de fetos com anemia moderada e grave, diminuindo o viés deste estudo. Estudos prospectivos correlacionando a gravidade da hipóxia fetal com repercussões neuropsicomotoras em longo prazo são importantes para definir ações cada vez mais precoces e eficazes na abordagem dos fetos comprometidos pela isoimunização.

7 CONCLUSÕES

Houve correlação positiva entre o pH e o grau de anemia fetal, isto é, há surgimento de acidose metabólica frente ao quadro de anemia grave decorrente da isoimunização. Não houve correlação entre os outros parâmetros gasométricos e o grau de anemia fetal, isto é, diante do quadro de anemia grave os outros parâmetros gasométricos não apresentaram padrão de ocorrência definida.

REFERÊNCIAS

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

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

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

BAHADO-SINGH, R. *et al.* A new splenic artery Doppler velocimetric index for prediction of severe fetal anemia associated with Rh alloimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, Jan 1999, v. 180, n. 1(pt. 1), p. 49-54.

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

BERG, J.M.; MOCZKO, J.L.; STRYER, L. **Bioquímica**. 5 ed. c.8-10, 1059p, São Paulo: Guanabara Koogan, 2002.

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

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

BOULOT, P. *et al.* Hematologic values of fetal blood obtained by means of cordocentesis. **Fetal Diagn Ther**, Basel, 1993, v.8, n.5: p.309-16.

BOWMAN, J.M. *et al.* Maternal Kell blood group alloimmunization. **Obstet Gynecol**, New York, Feb 1992, v.79, n.2, p. 239-244.

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

BROWNER, W. *et al.* Estimating Sample Size and Power. *In*: **Designing clinical research: an epidemiological approach**. Hulley SB & Cummings SR (eds). William and Wilkins: Baltimore; p.139-150, 2001.

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

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

CABRAL, A.C.V. *et al.* Isoimunização materno-fetal. *In*: _____ **Medicina Fetal – o feto como paciente**. 1Ed, Belo Horizonte. Coopmed, p. 153-162, 2005.

CONSONI, M. Doença hemolítica perinatal: fisiopatologia da sensibilização materna e da doença fetal. **Rev Soc Br Med Fet**, São Paulo, 2004, v.10, p. 18-21.

COPEL, J.A. *et al.* Fetal cardiac output in the isoimmunized pregnancy: A pulsed Doppler-echocardiographic study of patients undergoing intravascular intrauterine transfusion. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, Aug 1989, v. 161, p. 361-365.

CORRÊA, M.D.; CORRÊA JR, M.D. Isoimunização pelo fator Rh - incompatibilidade sanguínea no sistema ABO. *In:* _____. **Noções Práticas de Obstetrícia**. 13.ed. Belo Horizonte: Medsi, c. 26, p. 383-396, 2004.

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

DUKE, M.; ABELMANN, W.H. The hemodynamic response to chronic anemia. **Circulation**, Dallas, 1969, v.39, n.4: p.503-15.

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

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

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

GANONG, E.F. **Fisiologia Médica**. 15 ED. 559P. Cap.35, Rio de Janeiro. Editora Prentice-Hall do Brasil Ltda, 1993.

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

GRAB, D. *et al.* Treatment of fetal erythroblastosis by intravascular transfusions: outcome at 6 years. **Obstet Gynecol**, New York, 1999, v.93, n.2, p.165-8.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 11 ED. 1264P. W.B. Saunders, 2006.

GUZMAN, E.R. *et al.* Antenatal prediction of fetal pH in growth restricted fetuses using computer analysis of the fetal heart rate. **J Matern Fetal Med**, New York, 1998, v.7,n.1, p.43-7.

HARRINGTON, K.; HECHER, K.; CAMPBELL, S. The fetal haemodynamic response to hypoxia. *IN:* Harrington K, Campbell S, editors. **A color Atlas of Doppler Ultrasonography in Obstetrics**. 1st ed. London: Edwars Arnold, p.81-94; 1995.

HOWARD, H. *et al.* Consequences for fetus and neonate of maternal red cell allo-immunisation. **Arch Dis Chil Fetal Neonatal**, London, 1998, v.78,p.62-66.

KIRKINEN, P.; JOUPPILA, P.; EIK-NES, S. Umbilical venous flow as indicator of fetal anemia. **Lancet.**, London, 1981, v.1, n.8227, p.1004-5.

KIRKINEN, P.; JOUPPILA, P.; EIK-NES, S. Umbilical vein blood flow in rhesus-isoimmunization. **Br J Obstet Gynecol**, London, 1983, v.90, n.7, p.640-3.

KONGO, M.M.; IGAI, A.M.K. Aloimunização Rh. *In*: ZUGAIB, M. *et al.* **Medicina Fetal**. São Paulo: Atheneu, c.26, p.318-325, 1999.

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

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

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

LOW, J.A.; PANAGIOTOPOULOS, C.; DERRICK, E.J. Newborn complications after intrapartum asphyxia with metabolic acidosis in the term fetus. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 1994, v.170, n.4, p.1081-7.

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

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

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

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

MOISE JR., K.J. *et al.* Acute fetal hemodynamic alterations after intrauterine transfusion for treatment of severe red blood cell alloimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, Sep 1990, v. 163, n. 3, p. 776-784.

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

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. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, Jun 1985, v. 152, n. 3, p. 341-344.

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

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

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

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

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

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

OEPKES, D. *et al.* The use of ultrasonography and Doppler in the prediction of fetal haemolytic anaemia: a multivariate analysis. **Br J Obstet Gynaecol**, London, Aug 1994, v. 101, n. 8, p. 680-684.

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

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

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

RIGHTMIRE, D.A. *et al.* Fetal blood velocities in Rh isoimmunization: relationship to gestational age and to fetal hematocrit. **Obstet Gynecol**, New York, 1986, v.68, n.2, p.233-6.

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

ROBERTSON, J.G. Evaluation of the reported methods of interpreting spectrophotometric tracing of amniotic fluid in Rhesus isoimmunization. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, 1963, v. 95, n. 1, p. 120-1126.

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

SCHNEIDER, W. 2006.106f. **Correlação entre o índice cardiofemoral e o perfil gasométrico fetal em gestações complicadas por isoimunização**. Dissertação (Mestrado em Ginecologia e Obstetrícia). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2006.

SEGATA, M.; MARI, G. Fetal anemia: new technologies. **Curr Opin Obstet Gynecol**, 2004, New York, v.16,n.2,p.153-8.

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

SOOTHILL, P.W. *et al.* Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. **Obstet Gynecol**, New York, 1986, v.68, n.2, p.173-175.

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

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

VICTORY, R. *et al.* Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. **Am J Obstet Gynecol**, Saint Louis, 2004, v.191, n.6, 2021-8.

VITORELLO, D.A *et al.* Transfusão intra-uterina em fetos afetados pela doença hemolítica perinatal grave: um estudo descritivo. São Paulo: **RBGO**, Abr 1998, v.20, n.3, p.137-144.

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

WILDSCHUT, J. *et al.* Acid-base status at birth, spontaneous motor behavior at term and 3 months and neurodevelopmental outcome at age 4 years in full-term infants. **Ealy Hum Dev**, Amsterdam, 2005, v.86., n.6, p.534-77.

ANEXOS



ANEXO A

CENTRO DE MEDICINA FETAL – HC/UFMG

Isoimunização materno-fetal

Identificação:

Nome:.....Registro:.....

Idade:.....Estado civil:.....Cor:.....

Profissão:.....Naturalidade:.....

Endereço/ Telefone:.....

DUM:...../...../.....

DPP:...../...../.....

Passado obstétrico:

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

Parto normal: Parto cesáreo: indicação:.....

Parto a termo: Parto pré-termo:

Abortos:.....

Filhos vivos: natimorto causa: Neomorto: causa:

Transfusão intra-uterina: sim: não:

Exsanguineotransfusão: sim: não:

Transfusão neonatal: sim: não:

Fototerapia: sim: não:

História pregressa:

Uso de imunoglobulina antiD: sim: não:

Cirurgias anteriores; sim: não:

Transfusão de sangue: sim: não:

Causa da sensibilização

Tabagismo: sim: não:

Uso de medicamentos: sim: não:

Doenças intercorrentes: sim: não:

Pré-natal atual:

Data	IG	Peso	PA	UF	BCF	Toque

IG – idade gestacional PA – pressão arterial BCF – batimento cardíaco fetal UF – útero fita

Propedêutica:

GS:.....Rh:.....

Marido: GS:.....Rh:.....

Painel de hemácias:.....

Coombs indireto:

Data					
Coombs indireto					

Ultra-som:

Data	IG	Morfologia	Hidropsia	Placenta	Volume de LA	PBF	DBVE	CF	PFE

LA – líquido amniótico PBF – perfil biofísico fetal PFE – peso fetal estimado

Amniocentese:

Data	IG	Resultado	Gráfico de Liley	Gráfico de Quennam

IG – idade gestacional

Cordocentese:

Data	IG	Hb pré	pH	pO₂	pCO₂	BE	HCO₃

IG – idade gestacional – BE – excesso de base – HCO₃ - bicarbonato



ANEXO B
CENTRO DE MEDICINA FETAL – HC/UFMG

Protocolo de acompanhamento de gestações isoimunizadas

1. Anamnese

Durante a anamnese, considera-se, principalmente, além dos dados relativos à história da gestação atual, a história obstétrica passada – necessidade de tratamento intra-uterino, resultado perinatal (abortos, natimortos, neomortos), necessidade de tratamento pós-natal – identificação de possíveis causas de sensibilização materna (ausência do uso de imunoglobulina, transfusões de sangue incompatíveis).

2. Exame físico e obstétrico habitual.

3. Determinação do coombs indireto quantitativo.

Mesmo as gestantes que possuem o resultado do exame realizado externamente devem repeti-lo no serviço. Pacientes com valores de coombs indireto $\leq 1/8$ e com bom passado obstétrico são consideradas com pequeno risco de acometimento fetal, realizando-se apenas o acompanhamento da gestação com repetição mensal do exame. Pacientes com valores de coombs indireto $> 1/8$ são encaminhadas para realização de amniocentese a partir de 18 semanas de gestação.

4. Determinação do painel de hemácias

O exame é realizado com o objetivo de se determinar o tipo de anticorpo causador de sensibilização materna, bem como a presença de sensibilização por mais de um tipo de anticorpo.

5. Avaliação ultra-sonográfica fetal

O objetivo da avaliação ultra-sonográfica na abordagem inicial da gestante sensibilizada é determinar a idade gestacional, a avaliação da morfologia fetal, a identificação de sinais de comprometimento fetal pela anemia (presença de hidropsia) e a avaliação do volume de líquido amniótico e da placenta (identificação da inserção placentária).

6. Realização de amniocentese

Pacientes com gestações entre 20 e 34 semanas, na presença de passado obstétrico desfavorável (fetos hidróticos ou natimortos e recém-nascidos com exsanguíneo-transfusão) e/ou títulos de coombs indireto $\geq 1/8$ são submetidas à amniocentese guiada por ultra-som, para coleta e estudo do líquido amniótico no espectrofotômetro. A análise dos resultados é feita utilizando-se o gráfico de LILEY modificado por Robertson (1963), em gestações acima de 27 semanas. Em gestações com idade gestacional inferior, utiliza-se o gráfico de Queenam (1996).

7. Realização de cordocentese

Quando o resultado da amniocentese situa-se nas zonas 2A, 1B ou 1A, devido ao risco mais alto de anemia fetal, indica-se a cordocentese para avaliação da hemoglobina fetal e da necessidade de transfusão intra-útero.

Em gestações acima de 34 semanas, se for constatado risco importante de anemia fetal, a interrupção da gravidez é indicada.



ANEXO 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, cardiocografia 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. Juliana Moysés Barbosa Leite – Tel.: 031 3335.7733 / 031 9631.7408

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

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